



Dr. med. Sebastian Pietrzak
Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin,
Klinikum Kassel

Medikamente bessern Symptome und Lebensqualität bei COPD

Für jeden Schweregrad die richtige Pharmakotherapie

Medikamente haben bei COPD-Patienten zwar keinen Einfluss auf die Prognose, aber sie können die Atemnot lindern und die Lebensqualität steigern. Die Auswahl der bronchienerweiternden oder antientzündlich wirkenden Substanzen erfolgt in Abhängigkeit von der Lungenfunktion des Patienten.

Die Pharmakotherapie der COPD richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, wobei die Intensität der Behandlung in Abhängigkeit vom Befinden des Patienten und von der Lungenfunktion eskaliert und auch wieder de-eskaliert werden sollte (Abb. 1). Eine kritische Abwägung von Nutzen und Risiken der eingesetzten Medikamente in der Langzeittherapie, aber auch in der Behandlung des Notfalls (Exazerbation) sowie grundsätzlich bei älteren multimorbiden Patienten ist kontinuierlich notwendig.

Medikamente

Für die Pharmakotherapie der COPD stehen folgende Medikamentengruppen zur Verfügung:

- Beta-2-Mimetika: kurz und lang wirk-same Präparate
- Anticholinergika: kurz und lang wirk-same Präparate
- Theophyllin
- Entzündungshemmer
- Kortikosteroide

- Phosphodiesterase-4-(PDE-4-)Hemmer
- Mukopharmaka.

Die Medikamente werden vorzugsweise inhalativ (topisch) verabreicht, einige können oder müssen (je nach Prä-

parat) jedoch oral gegeben werden. Für die inhalative Therapie mit einem Kortikosteroid und einem lang wirksamen Beta-2-Mimetikum stehen Fixkombinationspräparate zur Verfügung. Außerdem gibt es kurz wirksames Beta-2-Mimetikum in Fixkombination mit einem Anticholinergikum.

Im Notfall können die meisten Substanzen auch intravenös verabreicht werden. Für die Behandlung eines bronchopulmonalen Infekts stehen zusätzlich Antibiotika zur Verfügung.

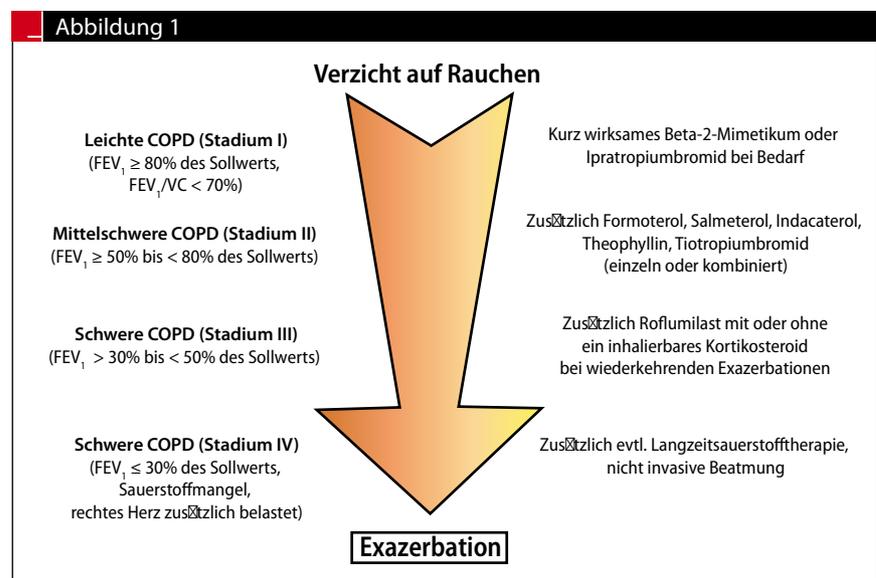


Abb. 1 Bei zunehmendem Schweregrad der COPD ist eine Eskalation der Therapie erforderlich (FEV₁ = Einsekundenkapazität, VC = Vitalkapazität).



Tabelle 1 gibt die Tagesdosen und Maximaldosen der bronchodilatativ wirksamen Medikamente wieder.

Leitsätze der Pharmakotherapie

- 1 Die effektivste Option zur Therapie und Prävention der COPD ist die Raucherentwöhnung. Dadurch verbessert sich die Langzeitprognose mehr als durch jegliche pharmakologische Intervention. Auch wenn dies in praxi schwierig ist, sollte die COPD-Therapie immer mit der Tabakentwöhnung beginnen und/oder die Pharmakotherapie flankieren [1].
- 2 Medikamente sind nicht in der Lage, die Lebenszeit signifikant zu verlängern. Allerdings können sie die Dyspnoe, die

physische Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität verbessern und die prognostisch ungünstigen Exazerbationen signifikant reduzieren.

- 3 Medikamente der ersten Wahl sind Bronchodilatoren, die einzeln oder in Kombination angewendet werden.

Lang wirksame Bronchodilatoren wie die zwölf Stunden wirksamen Beta-2-Sympathomimetika Formoterol und Salmeterol sowie das über 24 Stunden wirksame Indacaterol und das Anticholinergikum Tiotropium) sind einfacher anzuwenden als rasch wirksame.

Theophyllin ist wegen seiner Nebenwirkungen und Interaktionen sowie der im Vergleich zu Beta-2-Sympthomimetika geringeren bronchodilata-

tiven Wirkung ein Medikament der dritten Wahl.

- 4 Inhalative Kortikosteroide besitzen bei der COPD eine schlechtere Wirksamkeit als bei Asthmapatienten. Sie sind in der Dauerbehandlung nur bei Patienten mit einer COPD der Schweregrade III und IV indiziert, sofern der Patient in der Vergangenheit mehr als eine Exazerbation pro Jahr hatte. Inhalative Kortikosteroide reduzieren die Exazerbationsrate, sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit einem Bronchodilatator [4, 16].

Die Kombination eines inhalativen Kortikosteroids mit einem lang wirksamen Beta-2-Mimetikum verbessert die Einsekundenkapazität (FEV₁) und die Lebensqualität. Außerdem reduziert sie die Exazerbations- und die Hospitalisationsraten besser als die jeweiligen Einzelkomponenten [6, 16, 17].

- 5 Die systemische Therapie mit einem Kortisonpräparat führt bei der Exazerbation zu einer schnelleren klinischen Erholung, ist aber ab dem 14. Tag nach dem Beginn einer Exazerbation in Bezug auf die Lungenfunktion nicht besser als Placebo [8, 15, 20].

Die Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erhöht die Mortalitätsrate. Obwohl dies in praxi in schweren Fällen anders gehandhabt wird, gibt es keine Evidenz für eine orale Langzeittherapie mit einem Kortikosteroid. Diese ist sogar mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert [15].

- 6 Die Versorgung von schwer kranken COPD-Patienten (Stadien III und IV) bedarf einer engen Verzahnung von Hausarzt, Facharzt, Akutkrankenhaus und rehabilitativen Einrichtungen.

Mukoaktive Substanzen

Mukopharmaka werden für die Langzeittherapie der COPD nicht generell empfohlen. Eine Steigerung der Trinkmenge führt nicht zu einer Veränderung der bronchialen Mukusrheologie, während der zeitbefristete Einsatz (z. B. über 14 Tage) von Mukopharmaka wie Cineol, Myrtol, N-Acetylcystein oder Ambroxol zur Erleichterung der Expektoration empfohlen wird, sofern dies dem Patienten einen Vorteil bringt [12, 22].

Tabelle 1		
Bronchodilatoren (Auswahl der gebräuchlichsten Präparate)		
Wirkstoff	Tageshöchstdosierung (Beispiele)	Wirkdauer
Kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Formoterol	Bis 4 x 2 Hübe (100 µg)	4–6 Stunden
Salbutamol	Bis 4 x 2 Hübe (100 µg)	4–6 Stunden
Terbutalin	Bis 4 x 2 Hübe (250 µg)	4–6 Stunden
Lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika		
Formoterol	Bis 2 x 2 Hübe (12 µg)	Bis 12 Stunden
Salmeterol	Bis 2 x 2 Hübe (50 µg)	Bis 12 Stunden
Indacaterol	2 Hübe (150 µg), 1 Hub (300 µg)	Bis 24 Stunden
Orale Beta-2-Sympathomimetika		
Salbutamol	Bis 2 x 1 Tablette (8 mg)	Ca. 6 Stunden
Terbutalin	Bis 2 x 1 Tablette (7,5 mg)	Ca. 6 Stunden
Anticholinergika		
Ipratropiumbromid	Bis 12 Hübe (20 µg)	Ca. 6 Stunden
Tiotropiumbromid	1 x 1 Hub (18 µg), 1 x 2 Hübe (2,5 µg)	Bis 24 Stunden
Kombination kurz wirksames Beta-2-Mimetikum plus Anticholinergikum		
Formoterol plus Ipratropiumbromid	Bis 4 x 2 Hübe (50/20 µg)	Ca. 6 Stunden
Kombination lang wirksames Beta-2-Mimetikum plus inhalatives Kortikosteroid		
Fluticason plus Salmeterol	Bis 2 x 1 Hub (500 µg / 50 µg)	Ca. 12 Stunden
Budesonid plus Formoterol	Bis 2 x 2 Hübe (320 µg / 9 µg)	Ca. 12 Stunden
Methylxanthine		
Theophyllin	200–800 mg	Ca. 12–24 Stunden

Blick in die Zukunft

Die COPD ist eine komplexe Erkrankung, die ein differenziertes Vorgehen erfordert. Insbesondere schwer kranke Patienten können nur im interdisziplinären Schulterschluss der verschiedenen Versorgungssysteme gut betreut werden.

Neue Medikamente lassen hoffen, dass die COPD-Therapie in Zukunft noch spezifischer durchgeführt werden kann. Nicht pharmakologische Therapieansätze ergänzen die Möglichkeiten.

In Zukunft wird man die Behandlungsschemata flexibler gestalten. Die nächste internationale GOLD-Leitlinie (www.goldCOPD.org), die voraussichtlich Ende 2011 kommt, wird zusätzliche Erfolgsparameter enthalten, mit denen die Patienten individueller behandelt und kontrolliert werden können, als es mit dem bisherigen starren lungenfunktionsbezogenen Schema möglich ist.

© Noel Moore – Fotolia.com



Die Inhalation ist die bevorzugte Applikationsform bei Patienten mit COPD. Doch die richtige Technik will gelernt sein.

N-Acetylcystein hatte in einer 3-Jahres-Studie keinen Effekt auf die Lungenfunktion und die Exazerbationsrate [9].

Cineol konnte in einer placebokontrollierten COPD-Studie, in der es als Langzeittherapie zusätzlich zur medikamentösen Standardtherapie verabreicht wurde, die Exazerbationsrate im Vergleich zu Placebo signifikant senken [23].

Neue Medikamente

In den vergangenen Jahren wurden mit Indacaterol und Roflumilast zwei neue Substanzen zur COPD-Therapie zugelassen. Zudem wurden diverse inhalative Fixkombinationspräparate, die sowohl ein Kortikosteroid als auch Formoterol enthalten, eingeführt.

Indacaterol ist ein über 24 Stunden wirksames Beta-2-Mimetikum, das in einem Trockenpulverinhalationssystem in den Dosierungen 150 µg und 300 µg zur Verfügung steht. Die niedrigere Dosis ist die medizinisch führende Verschreibungsform. Der Zugewinn an Lungenfunktion ist bei der höheren Dosierung gering. Indacaterol ist etwa gleich wirksam wie das ebenfalls 24 Stunden wirksame Tiotropium [2, 10].

Roflumilast wurde Ende 2010 als der erste selektive PDE-4-Inhibitor zur Therapie der schweren COPD zugelassen. Es ist ein antientzündliches Medika-

ment, das die FEV₁ um ca. 40 ml und in Kombination z. B. mit Tiotropium um ca. 80 ml verbessert. Klinisch bedeutender ist aber die Reduktion von Exazerbationen. Wichtig ist die richtige Patientenauswahl, da vor allem Patienten mit Husten und Auswurf (= Bronchitis) von diesem Präparat profitieren. Relativ häufig beklagen die Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen, insbesondere Durchfälle (10% vs. 3% unter Placebo) [5, 7, 11].

Nicht pharmakologische Therapien

Die Pharmakotherapie der COPD wird durch nicht pharmakologische Maßnahmen wie die Rehabilitation in fachneurologischen Zentren [21], die Sauerstofflangzeittherapie (LOT) bei der respiratorischen Insuffizienz [18] oder in schweren Fällen der nicht invasiven Heimbeatmungstherapie [3] ergänzt.

Die LOT ist nur unter folgenden Bedingungen sinnvoll [19]:

- Sauerstoffpartialdruck (pO₂) < 55 mmHg (dreimal in stabiler Krankheitsphase gemessen),
- pO₂ = 56–60 mmHg, wenn Polyglobulie oder Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz vorliegen,
- Anstieg des pO₂ um < 10 mmHg oder auf > 60 mmHg unter der Sauerstofftherapie,

- Anwendung der LOT > 16 Stunden/Tag,
- pO₂ < 55 mmHg unter Belastung oder im Schlaf: Sauerstofftherapie in diesen Situationen.

Literatur unter mmw.de

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Sebastian Pietrzak
Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin
Klinikum Kassel
Mönchebergstr. 41–43, D-34125 Kassel
E-Mail: sebastian.pietrzak@klinikum-kassel.de

Keywords

Pharmacotherapy of COPD

Corticosteroids – Beta-2-mimetics – Theophylline – Indacaterol – Roflumilast – Mucoactive drugs – Oxygen therapy

- Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Unterstützung bei Fortbildung durch Nycomed, Unterstützung von Kongressreisen durch Roche und Lilly. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Literatur

- [1] Andreas S., A.Batra, J.Behr, et al: Tabakentwöhnung bei COPD. S3 Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 62, 255-272 (2008)
- [2] Beeh K.M., J.Beier: Indacaterol, a novel inhaled, once-daily, long-acting beta2-agonist for the treatment of obstructive airways disease. *Adv. Ther.* 26, 691-699 (2009)
- [3] Budweiser S., R.A.Jörres, M.Pfeifer: Noninvasive home ventilation for chronic obstructive pulmonary disease: indications, utility and outcome. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 14, 128-134 (2008)
- [4] Burge P.S., P.M.A.Calverley, P.W.Jones, J.A.Anderson, T.K.Maslen: Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 320, 1297-1303 (2000)
- [5] Calverley P.M.A., K.F.Rabe, U.-M.Goehring, S.Kristiansen, L.M.Fabbri, F.J.Martinez: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 374, 685-694 (2009)
- [6] Celli B.R., N.E.Thomas, J.A.Anderson, et al: Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from the TORCH study. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 178, 332-338 (2008)
- [7] Chong J., P.Poole, B.Leung, P.N.Black: Phosphodiesterase 4 inhibitor for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002309, DOI:10.1002/14651858.CD002309 (2011)
- [8] Davies L., R.M.Angus, P.M.A.Calverley: Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 354, 456-460 (1999)
- [9] Decramer M., M.P.M.H.Rutten-von-Molken, P.N.P.Dekhuijzen, et al: Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365, 1552-1560 (2005)
- [10] Donohue J.F., C.Fogarty, J.Lötval, et al: Once daily bronchodilators of chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* 182, 155-162 (2011)
- [11] Fabbri L.M., P.M.A.Calverley, J.L.Izquierdo-Alonso, D.S.Bundschuh, M.Brose, F.J.Martinez, K.F.Rabe: Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised trials. *Lancet* 374, 695-703 (2009)
- [12] Gillissen A.: Was leisten Sekretolytika und Mukolytika bei Erkältungskrankheiten. *Ärzt-Zeitung, Forschung und Praxis* 210, 8-12 (1996)
- [13] GOLD Executive Committee: Global initiative for chronic obstructive lung disease. www.goldcopd.com (2010)
- [14] Gorecka D., K.Gorzela, P.Sliwinski, M.Tobiasz, J.Zielinski: Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive airway disease. *Thorax* 52, 674-679 (1997)
- [15] Groenewegen K.H., A.M.W.J.Schols, E.F.Wouters: Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 124, 459-467 (2003)
- [16] Jenkins C.R., P.W.Jones, P.M.A.Calverley, B.R.Celli, J.A.Anderson, G.T.Ferguson, J.Yates, L.R.Willits, J.Vestbo: Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir.Res.* 10, doi:10.1186/1465-9921-10-59 (2009)
- [17] Kardos P., M.Wencker, T.Glaab, C.Vogelmeier: Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Respir. Crit.Care Med.* 175, 144-149 (2007)
- [18] Magnussen H., G.Goeckenjan, D.Köhler, H.Matthys, H.Morr, H.Worth, H.Wuthe: Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 55, 454-464 (2001)
- [19] Magnussen H., A.-M.Kirsten, D.Köhler, H.Morr, H.Sitter, H.Worth: Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 62, 748-746 (2008)
- [20] Niewoehner D.E., M.L.Erbland, R.H.Deupree, D.Collins, N.J.Gross, R.W.Light, P.Anderson, N.A.Morgan: Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N.Engl.J.Med.* 340, 1941-1947 (1999)
- [21] Petro W., H.Buhr-Schinner, K.Taube, K.Schultz: Rehabilitation bei COPD. *Pneumologie* 61, 384-392 (2007)
- [22] Vogelmeier C., R.Buhl, C.-P.Crie, et al: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 61, e1-e40 (2007)
- [23] Worth H., Ch.Schacher, U.Dethlefsen: Concomitant therapy with cineole (eucalyptole) reduces exacerbations in COPD: a placebo-controlled double-blind trial. *Resp.Research* 10, doi:10.1186/1465-9921-10-69 (2009)