

# Aktuelle Aspekte in der Pharmakotherapie der COPD

Dr. med. J.-U. Bauer  
1. Medizinische Klinik,  
Klinik für Pneumologie, Beatmungs- und  
Schlafmedizin

Epidemiologie und neue Schweregradeinteilung  
GOLD Leitlinie Update 2017

Therapie der akuten Exazerbation

Studienlage zum Einsatz von LAMA, LABA und ICS  
Neue Aspekte der inhalativen Dauertherapie  
Vielfalt der Inhalativa – Fluch oder Segen ?

Inhalative Kortikoide – warum nicht mehr und  
bei wem doch noch ?

# COPD – Globale Bedeutung

- Aktuell 4. häufigste Todesursache
- Prognose für 2020 3. häufigste Todesursache
- 2012 starben >3 Mio. an COPD (6%)
- Chronische Erkrankung mit Leidenszeit über Jahre

# COPD – Volkserkrankung

Prävalenz der COPD in Deutschland  
bei über 40-Jährigen: 13,2%  
bei über 70-Jährigen: 19%

Nur bei ca. 40% der Patienten  
ist die Diagnose „COPD“ bekannt

Buist AS et. al. Lancet 2007; 370:741-750  
Geldmacher H. et al. Dtsch. Med. Wschr. 2008; 133 (50):2609-14



# COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD
- 1998 Start des Programmes
- 2001 Erster Report



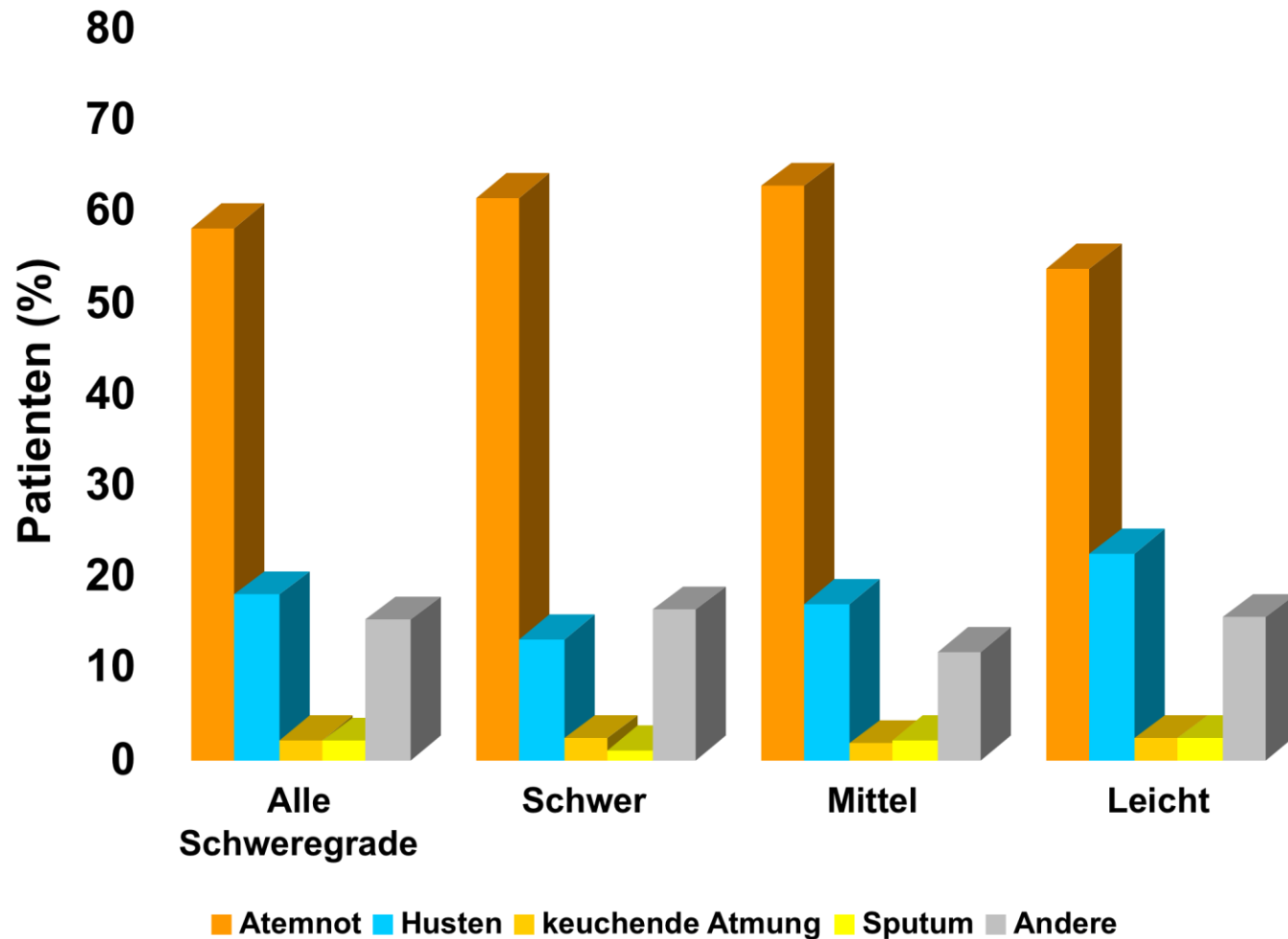
„Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD“

- 2001 Schweregrad nach FEV1 ( GOLD Stadium1-4)
- 2011 Update Schweregrad „ABCD“
- 2015 Update Zusatz: Asthma / COPD Overlap Syndrome  
ACOS neu eingeführt
- 2017 Update Neue Schweregradeinteilung
  - ABCD für Therapie entscheidend
  - Gold Stadium 1-4 nach FEV1 deskriptiv für Lungenfunktion  
Lungenfunktion nicht mehr therapieentscheidend



- Häufige, vermeidbare, behandelbare Erkrankung
- **Charakterisiert durch permanente respiratorische Symptome (Husten, Luftnot, Verschleimung) und Atemflußeinschränkungen wegen Abnormalitäten der Atemwege (small airways disease) und/oder der Alveolen (Emphysem)**
- **Verursacht durch die inhalative Noxen; toxische Stäube / Gase v.a. Tabakrauch, berufliche Schadstoffe, indoor pollution u.a. durch Biomasseverbrennung**

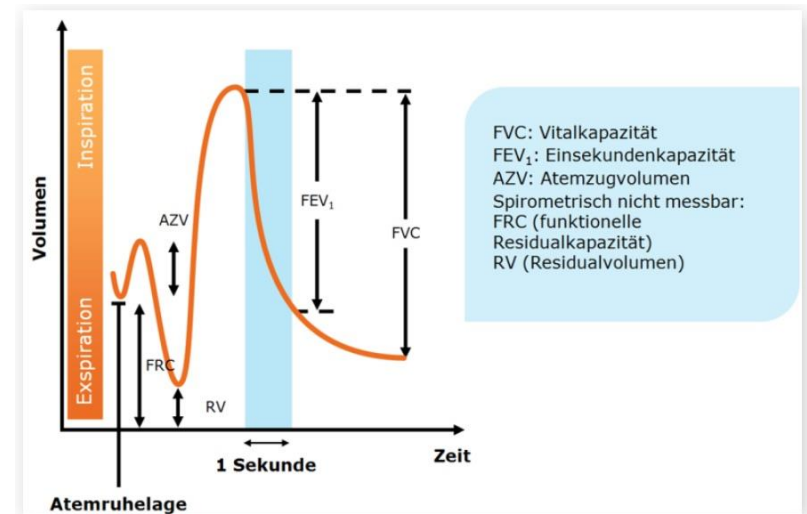
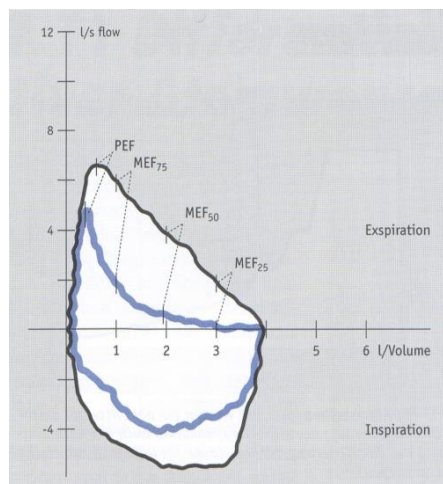
# Symptome der COPD, die zur Erstdiagnose führten





# COPD – Diagnostik

- COPD bedenken bei Dyspnoe, chron.Husten /Sputumproduktion und Vorgeschichte mit Exposition Risikofaktoren
- Spirometrie notwendig für Diagnose (postbronchodilatatorische  $FEV_1/IVC < 70\%$  bestätigt die persistierende Airflowlimitation)



# COPD – Schweregrad Schritt 1

## Bestimmung Lungenfunktion FEV<sub>1</sub>



### Klassifikation des Schweregrades der Atemwegsbeeinträchtigung bei COPD (basierend auf den post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub>-Werten)

<b>GOLD 1</b>	<b>Leicht</b>	<b>FEV<sub>1</sub> ≥ 80% v. Soll</b>
<b>GOLD 2</b>	<b>Mittelschwer</b>	<b>50% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 80% v. Soll</b>
<b>GOLD 3</b>	<b>Schwer</b>	<b>30% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 50% v. Soll</b>
<b>GOLD 4</b>	<b>Sehr schwer</b>	<b>FEV<sub>1</sub> &lt; 30% v. Soll</b>

© 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

# COPD – Schweregrad Schritt 2

## Bestimmung Exazerbationshäufigkeit und Symptomatik



1. Häufigkeit von Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
2. Individuelle Symptomatik nach CAT-Score oder mMRC-Score

Patientengruppe	Exazerbationshäufigkeit	Symptomatik
<b>A</b>	niedrig (0-1 Exazerbationen/Jahr)	wenige Symptome CAT < 10 mMRC 0-1
<b>B</b>	niedrig (0-1 Exazerbationen/Jahr)	vermehrte Symptome CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2
<b>C</b>	hoch (≥ 2 Exazerbationen/Jahr)	wenige Symptome CAT < 10 mMRC 0-1
<b>D</b>	hoch (≥ 2 Exazerbationen/Jahr)	vermehrte Symptome CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2

# COPD Assessment Test CAT

Ich huste nie	① ② ③ ④ ⑤	Ich huste ständig	
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	① ② ③ ④ ⑤	Ich bin völlig verschleimt	
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust	① ② ③ ④ ⑤	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust	
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem	① ② ③ ④ ⑤	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem	
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	① ② ③ ④ ⑤	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt	
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen	① ② ③ ④ ⑤	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen	
Ich schlafe tief und fest	① ② ③ ④ ⑤	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest	
Ich bin voller Energie	① ② ③ ④ ⑤	Ich habe überhaupt keine Energie	
<b>Summe</b>			<b>10</b>

# Erfassung klinischer Symptome

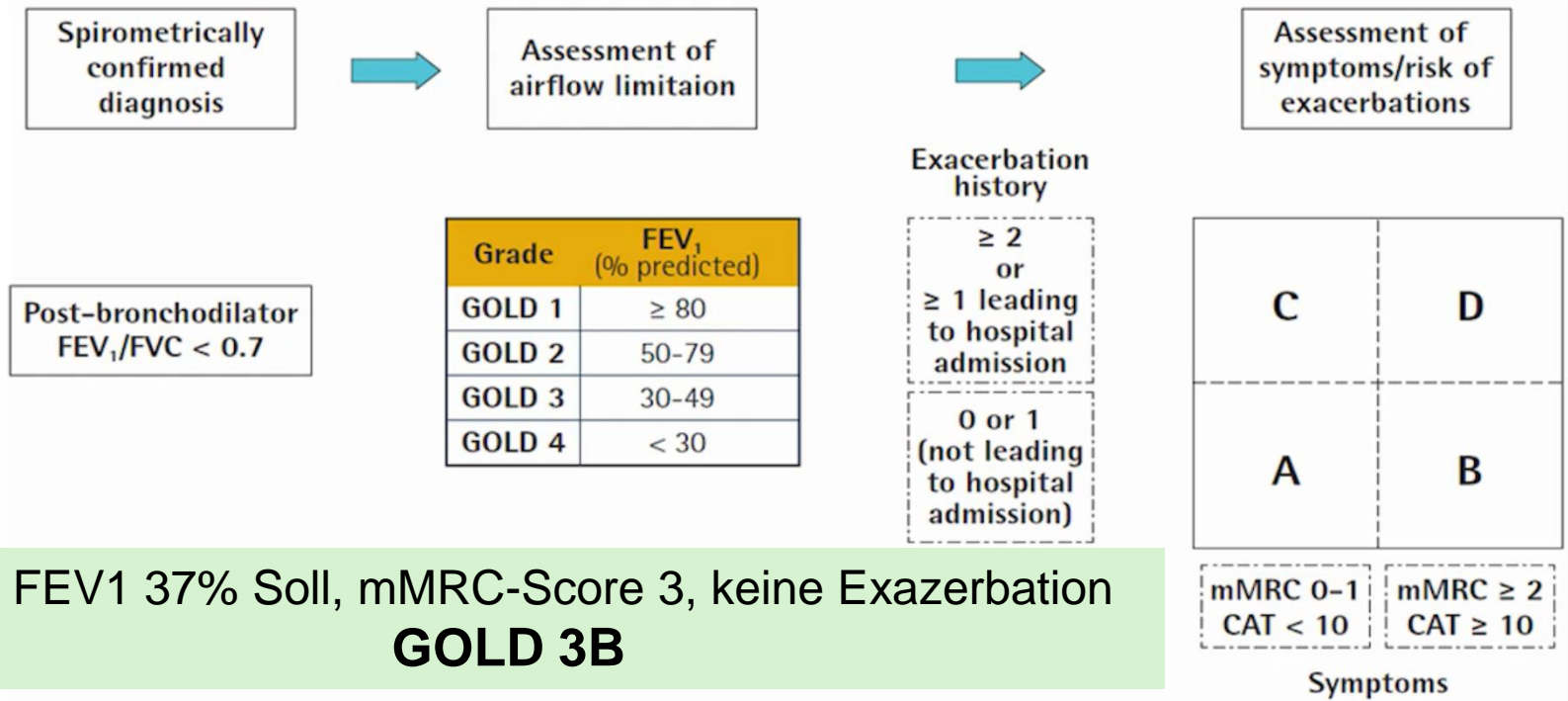
## mMRC (Modified British Medical Research Council)

mMRC Grad	Ausmaß der Luftnot
0	Dyspnoe bei schweren Anstrengungen
I	Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen
II	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe
III	Dyspnoe bei Gehstrecke um 100m
IV	Dyspnoe beim An-/Ausziehen

Dennis E et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Consensus Recommendations for Early Diagnosis and Treatment. Journal of Family Practice, November, 2006.

# COPD – Schweregrad nach Klinik und Funktionsverlust

## Refined strategy for COPD assessment



Bsp.  $FEV_1$  37% Soll, mMRC-Score 3, keine Exazerbation  
**GOLD 3B**

# Therapieziele

**Die COPD wird symptomatisch behandelt<sup>1</sup>**

**Keine der derzeit verfügbaren Medikamente haben sich bislang als geeignet erwiesen, die langfristige Abnahme der Lungenfunktion umzukehren<sup>1</sup>**

**Ziele der Behandlung von COPD sind:<sup>1</sup>**

- **Symptomlinderung**
- **Steigerung der körperlichen Belastbarkeit**
- **Verbesserung des Gesundheitsstatus**
- **Verminderung der Progression der Krankheit**
- **Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen**
- **Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen**
- **Reduktion der Mortalität**



## COPD Exazerbation – akutes Ereignis

- Verstärkung der Atemnotsymptomatik, die über eine normale Tag zu Tag Variabilität hinausgeht
- Notwendigkeit zur Änderung (Intensivierung) der medikamentösen Therapie
- Beurteilung der Schwere der Exazerbation nach Notwendigkeit stat. Behandlung



# Therapie der COPD

# Warnung vor Behandlungschaos

Deutsches Ärzteblatt, Jg. 110, Heft 20, Mai 2013

## T. Welte:

„... in Zukunft mit einer großen Vielfalt weitgehend wirkstoffgleicher Präparate bei der Inhalationstherapie rechnen...“, „...Behandlungschaos...“

## C. Vogelmeier:

„...regelrechte Explosion“ an unterschiedlichen Inhalationssystemen...“  
„...Vielzahl der verfügbaren Inhalativa aber werde es schwermachen, den Überblick zu behalten...“



PNEUMOLOGIE

### Warnung vor Behandlungschaos

Eine Fülle von Generika und Arzneimittel-Neuentwicklungen werden in absehbarer Zeit zu einem Überangebot an Inhalationstherapien für Asthma und COPD führen. Dies stellt die behandelnden Ärzte und ihre Patienten vor Herausforderungen.

Die Behandlungsmöglichkeiten von Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) dürften sich in absehbarer Zukunft erheblich erweitern. So werden voraussichtlich noch in diesem Jahr neue Präparate zur Inhalationstherapie auf den Markt kommen – Tendenz steigend: Zum einen läuft bei einigen Wirkstoffen der Patentschutz aus, zum anderen arbeiten pharmazeutische Hersteller mit Hochdruck an modifizierten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen in unterschiedlichen Inhalationssystemen, um die Therapie zu optimieren.

Ganz unproblematisch sei diese Entwicklung nicht, meint Prof. Dr. med. Tobias Welte, Medizinische Hochschule Hannover. „Wir müssen in Zukunft mit einer großen Vielfalt weitgehend wirkstoffgleicher Präparate bei der Inhalationstherapie rechnen“, sagte Welte beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in Hannover.

#### Auch Dreifachkombinationen

Bereits jetzt sind neben Präparaten mit Einzelwirkstoffen mehrere Fixkombinationen inhalativer Steroide (ICS) und langwirksamer Betamimetika (LABA) im Handel. Es werden wahrscheinlich bald schon weitere Präparate mit gleichen Wirkprinzipien zugelassen und darüber hinaus Kombinationen eines LABA mit einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA). Außerdem wird an Dreifachkombinationen aus ICS, LABA und LAMA gearbeitet.

Es wird laut Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier, Marburg, ferner „eine ganze Palette von Generika“ auf den Markt drängen, und es wird eine „regelrechte Explosion“ an unterschiedlichen Inhalationssystemen geben. Die Vielzahl der verfügbaren Inhalativa aber werde es schwermachen, den Überblick zu behalten, es drohe, so Welte, „ein regelrechtes Behandlungschaos“.

Beide Pneumologen befürchten erhebliche Konsequenzen für die Patienten wie auch für die verordnenden Ärzte. Denn üblicherweise erkennen Patienten Inhalationssysteme an deren Form und Farbe, nicht aber

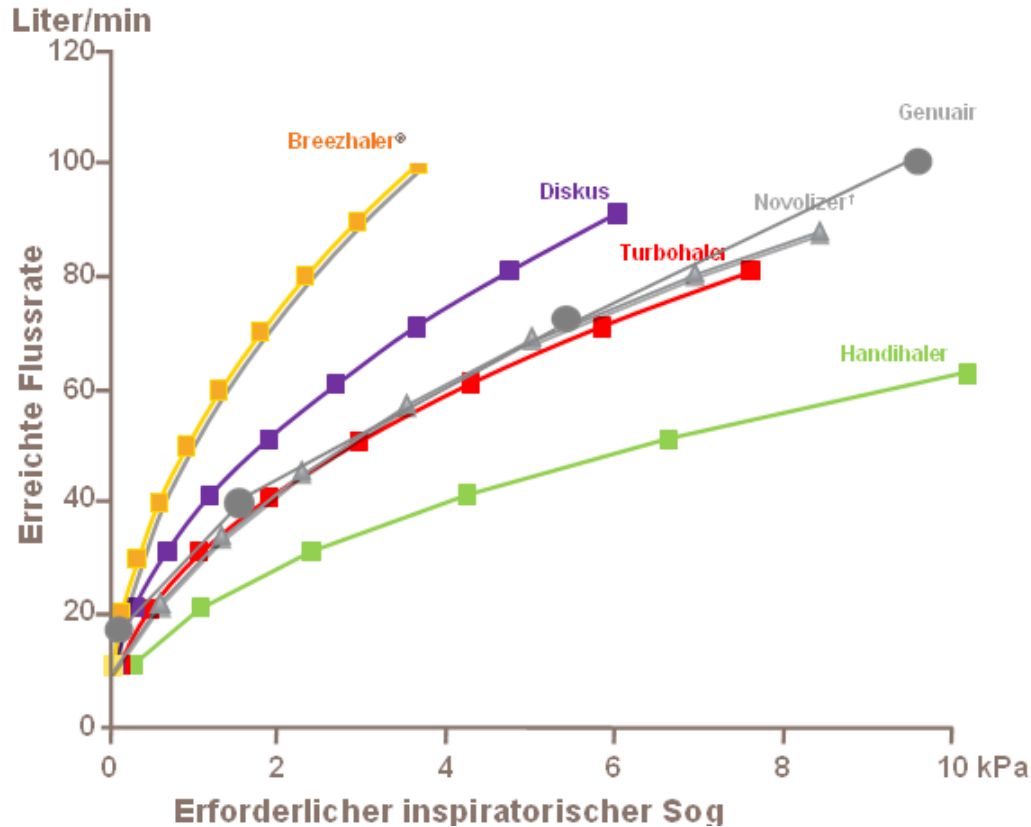
Deutsches Ärzteblatt | Jg. 110 | Heft 20 | 17. Mai 2013



# Kontrolle der Inhalationstechnik

- Die Wahl des Inhalers muss individuell angepasst sein, wichtigstes Kriterium sollten Fähigkeiten und Präferenzen des Patienten sein
- Einweisung und Demonstration einer korrekten Inhalationstechnik sind unerlässlich - ebenso eine Überprüfung bei jedem Arztbesuch – um eine korrekte Anwendung des Inhalers sicherzustellen
- Inhalationstechnik (und Adhärenz) sollten überprüft werden, bevor eine Therapie als unzureichend eingestuft wird
- Bedeutung von Schulung und Training kann nicht überbewertet werden

# Widerstand verschiedener Inhalatoren



Gerät	Gerätewiderstand
Breezhaler	$2,2 \times 10^{-2} \text{kPa}^{1/2} \text{L}^{-1} \text{min}$
Diskus	$2,7 \times 10^{-2} \text{kPa}^{1/2} \text{L}^{-1} \text{min}$
Genuair	$3,1 \times 10^{-2} \text{kPa}^{1/2} \text{L}^{-1} \text{min}$
Turbohaler	$3,4 \times 10^{-2} \text{kPa}^{1/2} \text{L}^{-1} \text{min}$
Handihaler	$5,1 \times 10^{-2} \text{kPa}^{1/2} \text{L}^{-1} \text{min}$

Abb. links aus: T. Voshaar – Therapie mit Aerosolen

Abb. rechts: Quelle Novartis u.a. basierend auf: Singh et al. 2010 Am J Respir Crit Care Med 181; A4419

# Grundsätze für die Inhalation

## **Dosieraerosol (Metered Dose Inhaler = MDI)**

- Langsam einatmen
- Treibgas
- Koordination notwendig  
(Auslösen und Einatmen)

## **Trockenpulverinhalator (Dry Powder Inhaler = DPI)**

- Schnell einatmen
- Kein Treibgas
- Pulverteilchen zerteilen sich
- Atemzugtriggerung

Bei beiden gilt nach der  
Inhalation Atem anhalten

Modif. nach Voshaar T et al. Pneumologie 2001; 55:579-586

# Berücksichtigung folgender Aspekte bei Verordnung einer Inhalationstherapie



- Fähigkeit zu suffizientem Inhalationsmanöver mit ausreichendem inspiratorischen Atemfluss  
Ja? → DPI (Trockenpulverinhalator)  
Nein? → MDI evtl. mit Spacer
- Koordinationsprobleme zwischen Auslösung eines Sprays und der gleichzeitigen tiefen Inspiration  
Ja? → DPI oder MDI zusammen mit einem Spacer
- Inhalatorschulung und regelmäßige Überprüfung notwendig
- Fehler sind leider die Regel und nicht die Ausnahme

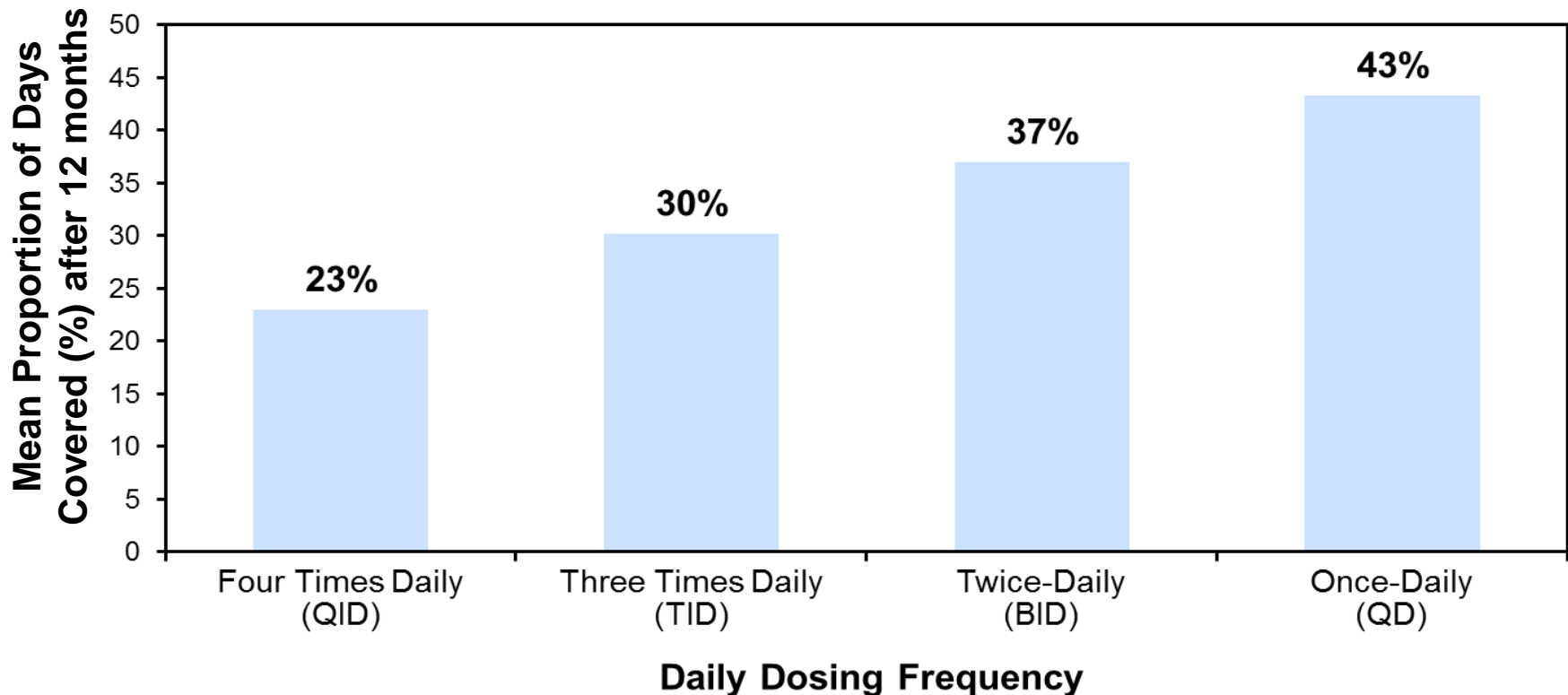
# Berücksichtigung folgender Aspekte bei Verordnung einer Inhalationstherapie



- Müssen **täglich mehrere inhalative Medikamente** eingenommen werden?
  - **Kombinationspräparat zweckmäßig**, um die Medikamentenmenge zu minimieren
  - Zwecks einfacher Handhabung nicht verschiedene Inhalationssysteme verschreiben
- Nur wenn der Patient seine(n) Inhaler akzeptiert, damit überprüfbar zurechtkommt und den **Effekt einer erfolgreichen inhalativen Therapie auch verspürt**, ist anzunehmen, dass er ihn regelmäßig und korrekt anwendet

# Dosierungshäufigkeit und Therapietreue

Adherence is poor in the treatment of chronic conditions<sup>1,2</sup>



Patients with COPD with higher adherence experienced fewer hospitalizations and lower Medicare costs than those with lower adherence behavior<sup>3</sup>

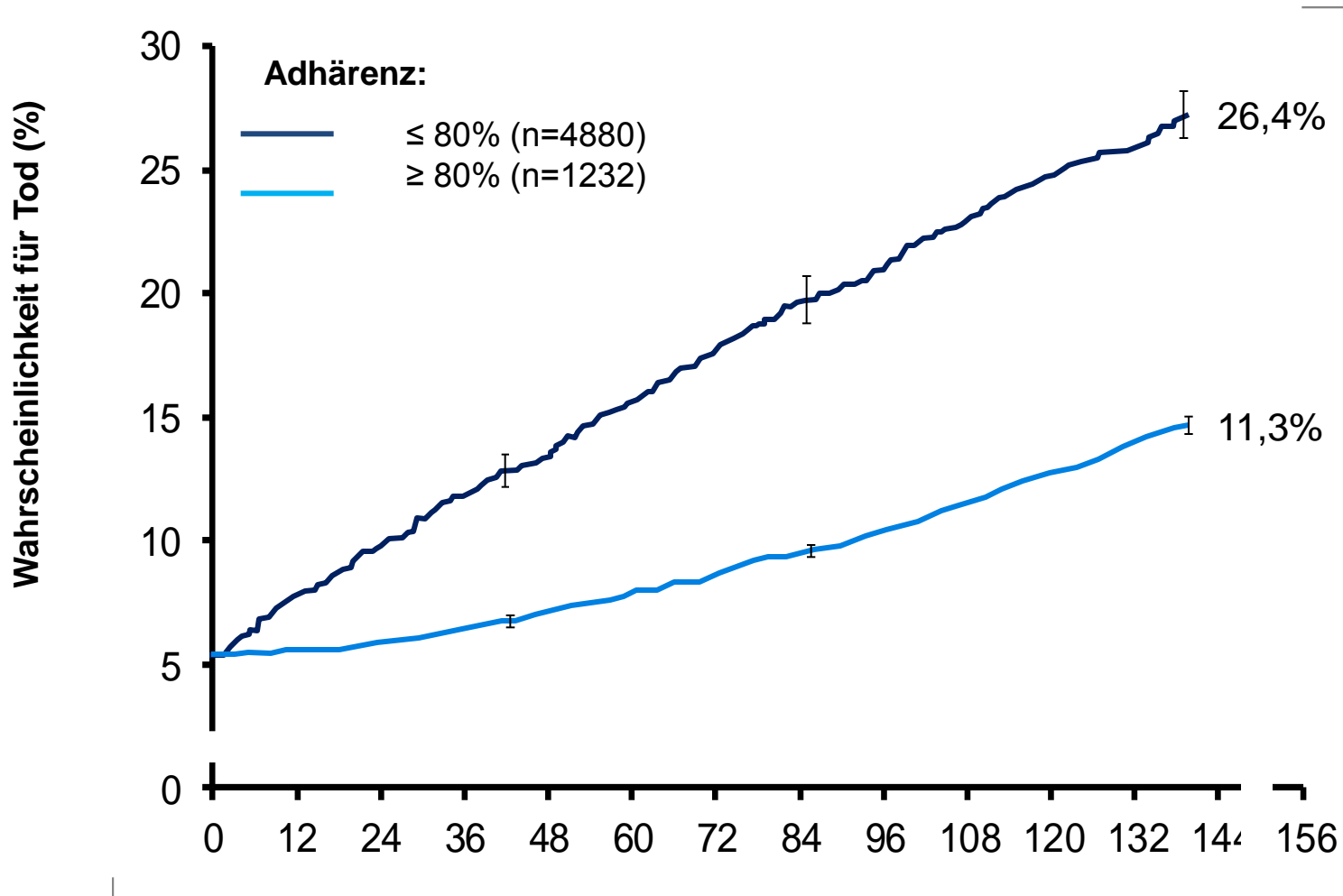
<sup>1</sup> DiMatteo, et al. Med Care. 2004;42:200-9.

<sup>2</sup> Toy, et al. Resp Med 2011;105:435-41.

<sup>3</sup> Simoni-Wastila, et al. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10:201-10



# Therapieadhärenz beeinflusst die Mortalität



Zeit bis Tod (Wochen)

Vestbo et al. 2009. Thorax 64; 939-943

# Die wesentlichen zur Behandlung von COPD eingesetzten Medikamentenklassen<sup>1</sup>



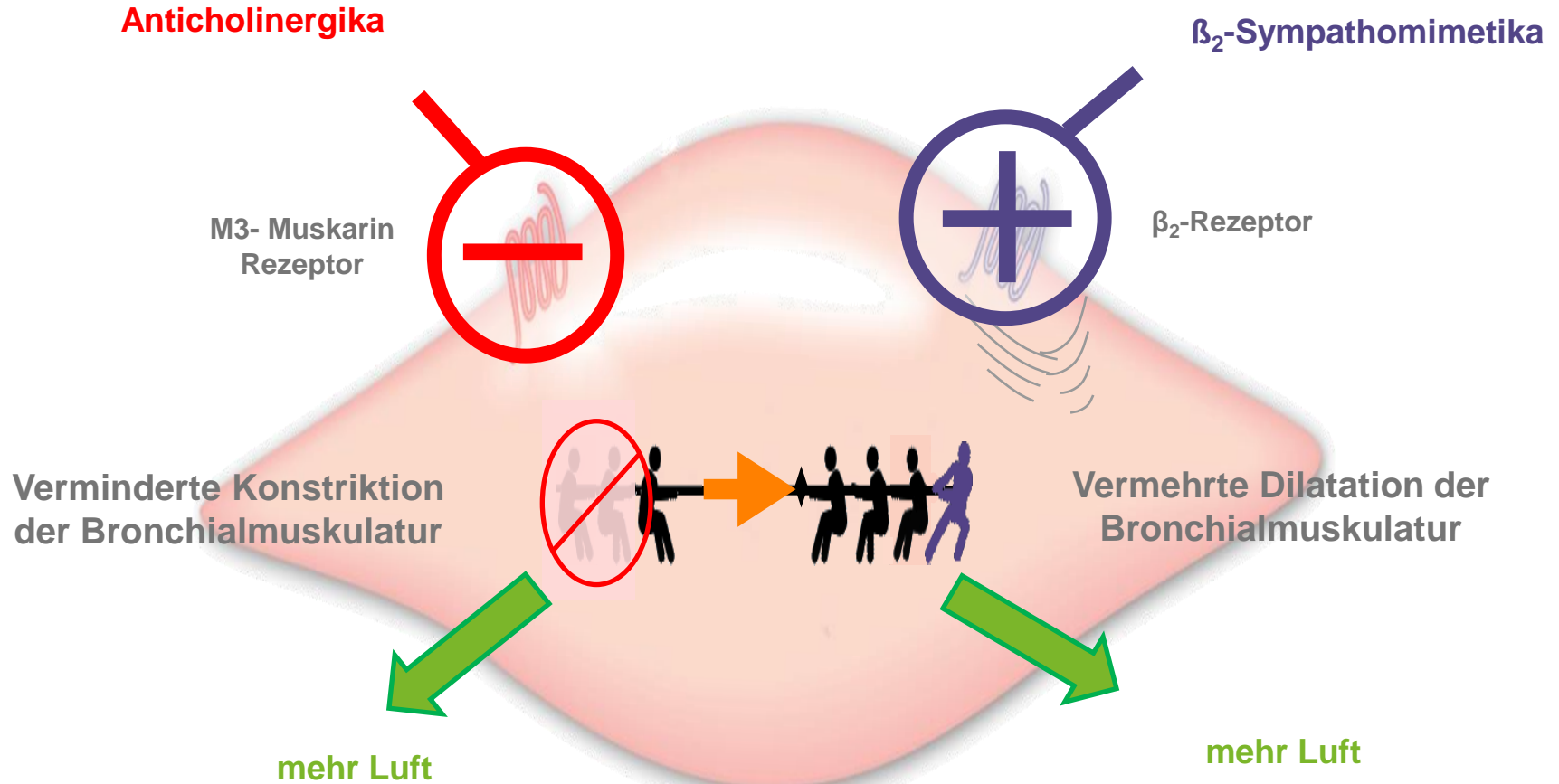
## Bronchodilatoren

- Inhalative  $\beta_2$ -Agonisten
  - Stimulieren die  $\beta_2$ -Rezeptoren in der glatten Bronchialmuskulatur und erweitern so die Atemwege
  - Kurzwirksam: wirken 4–6 Stunden
  - Langwirksam: wirken 12 oder mehr Stunden
- Inhalative Anticholinergika
  - Blockieren die Wirkung des Acetylcholins an den Muskarinrezeptoren der Atemwege und erweitern so die Atemwege
  - Kurzwirksam: wirken bis zu 8 Stunden
  - Langwirksam: wirken 12–24 Stunden
- Methylxanthine (Theophyllin)

## Entzündungshemmer

- Kortikosteroide:  
inhalative oder orale Gabe
- Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (PDE4): orale Gabe

# Wirkungsweise der Bronchodilatoren



Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD.  
 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011  
 Proskocil BJ, et al. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(4):305-310.

# Therapiestudien

**ISOLDE Trial:** Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease Jahr 2000



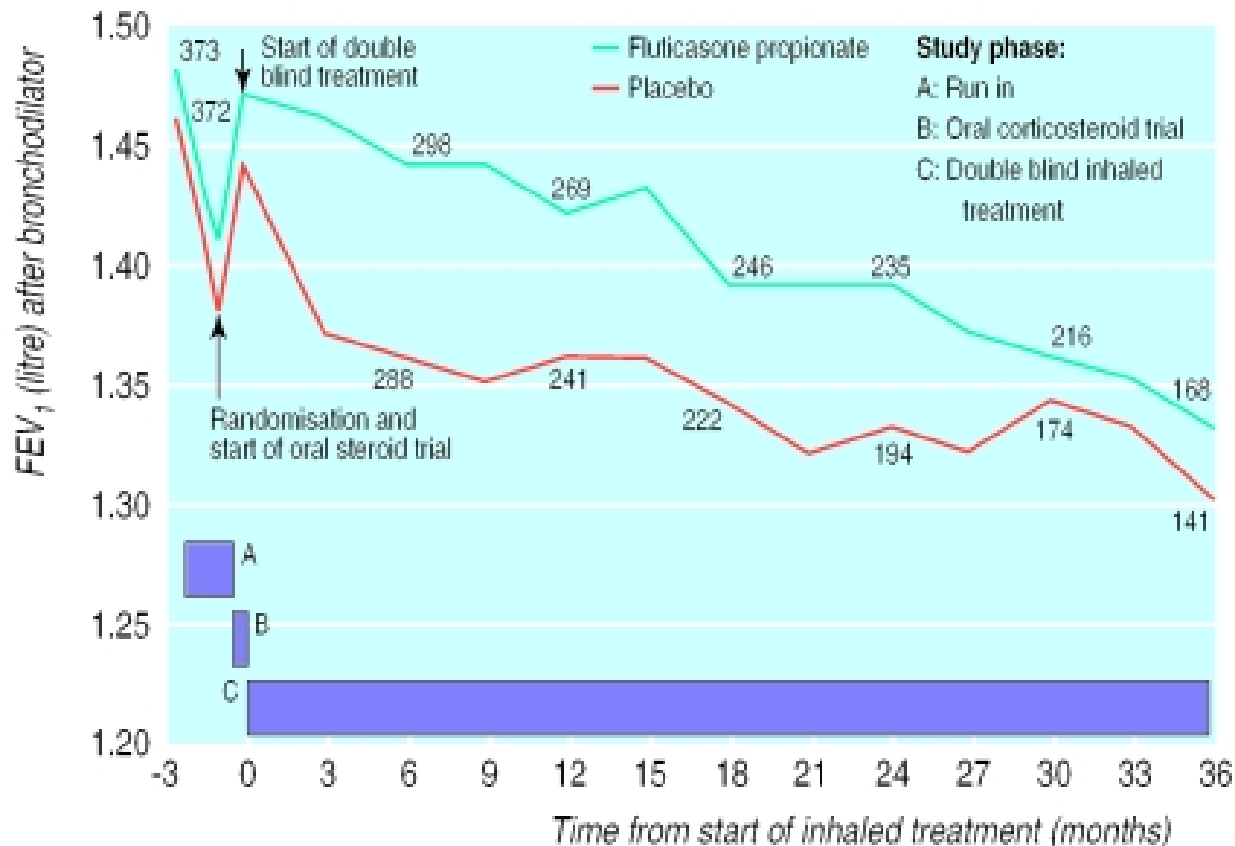
751 Pat., randomisiert inhalativ Fluticason 500mg 2x/d

- Verschlechterung des Gesundheitsstatus bei COPD ausgeprägter als FEV1-Verlust
- **Patn. mit moderater bis schwerer COPD unter ICS mit geringerer Zahl an Exazerbationen, reduzierter Abfall des health status und höhere FEV1-Werte vs. Placebo**
- Schwere NW vergl. mit Placebo, topische NW häufiger als Placebo
- Daten sind Rationale für hoch dosierte ICS Therapie bei moderater schwerer COPD

Burge P.S., Calverley P.W. Jones., BMJ VOLUME 320 13 MAY 2000

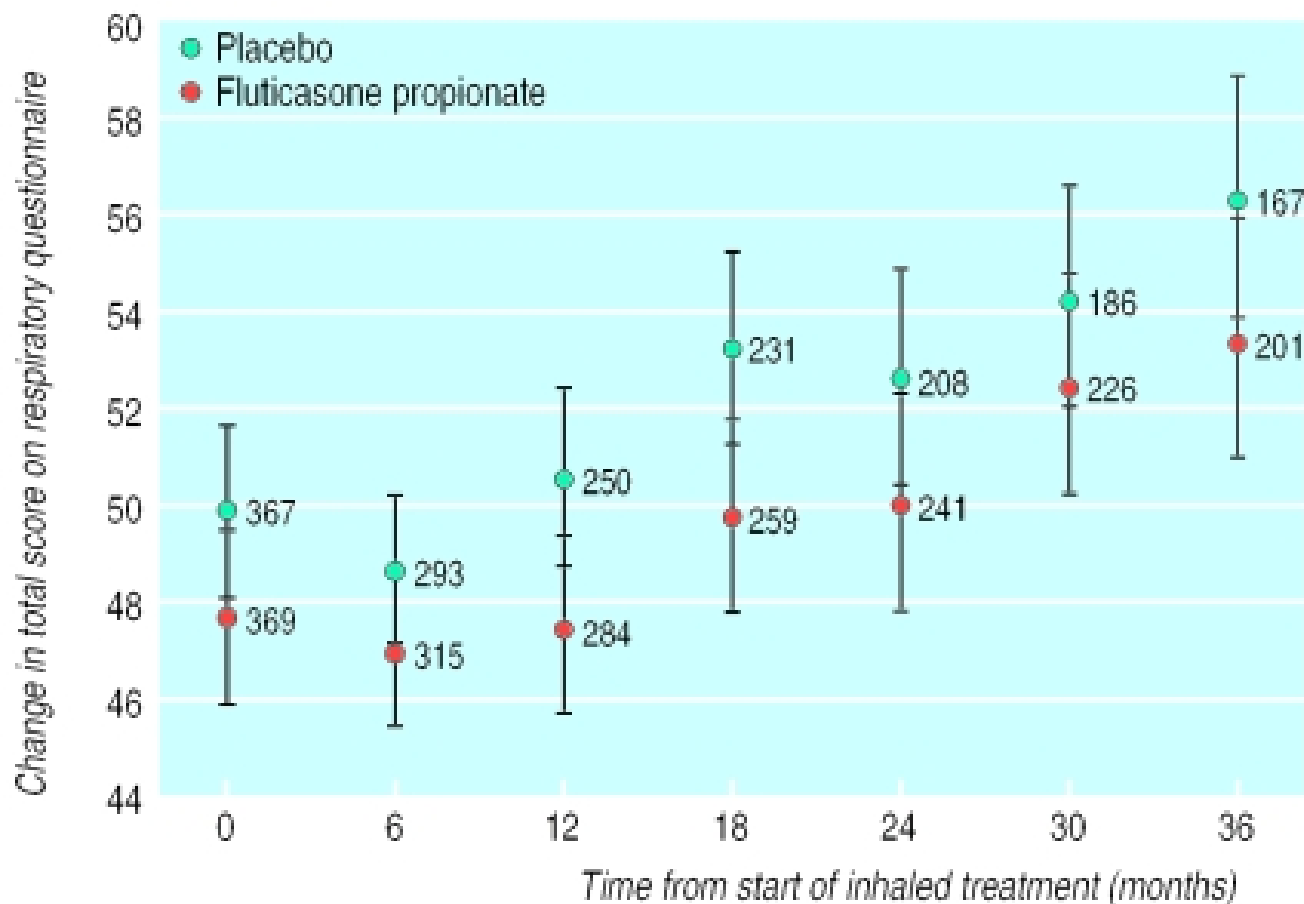
**Folge: zunehmend LABA + ICS bei moderater und schwerer COPD**

# ISOLDE Trial: Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease

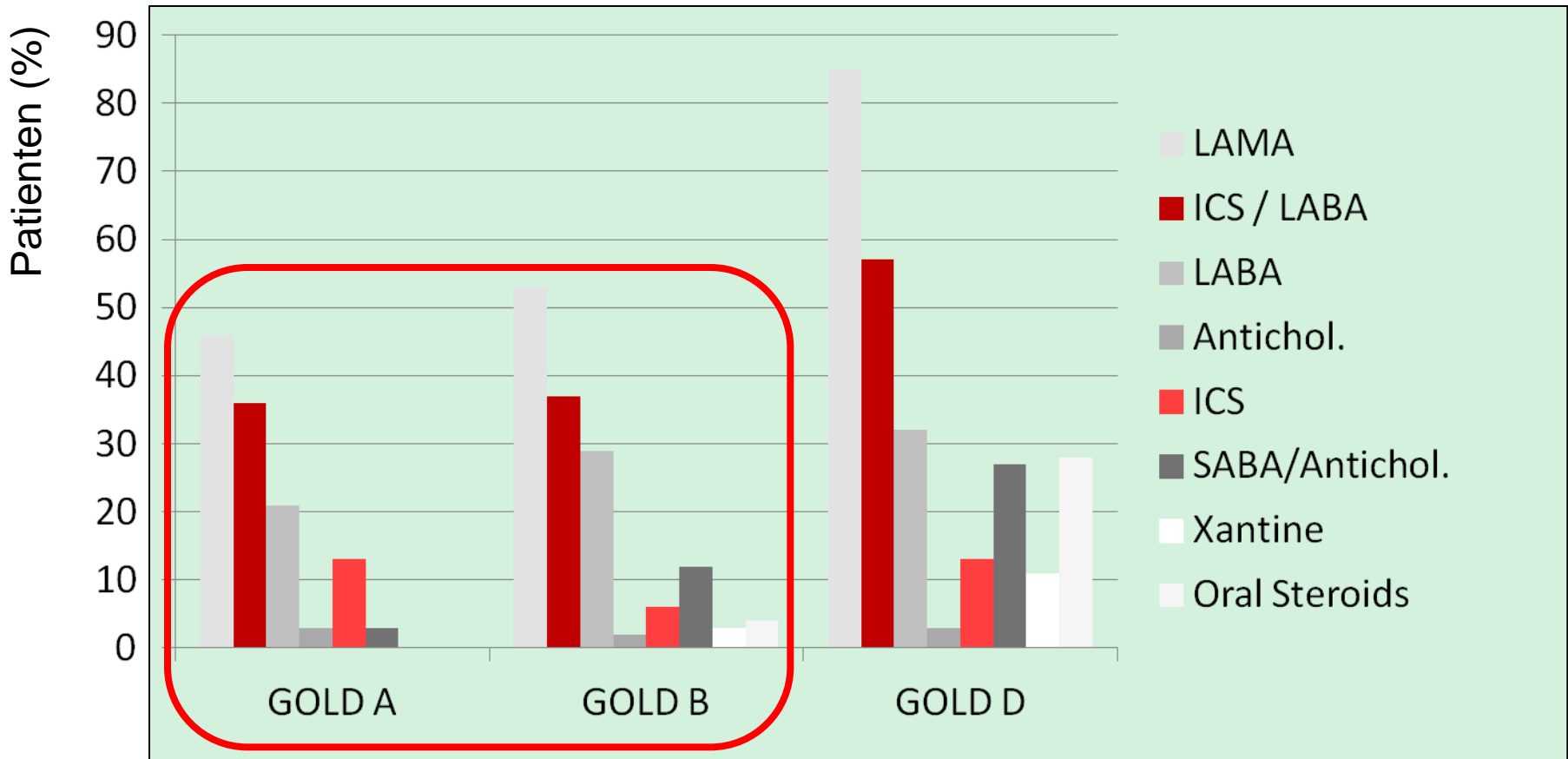


Burge P.S., Calverley P.W. Jones., BMJ VOLUME 320 13 MAY 2000

# ISOLDE Trial: Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease



# Häufigkeit der Anwendung von ICS bei COPD



ICS Verschreibung: **GOLD A: 49 %**, **GOLD B: 43 %**, GOLD D: 70 %  
 (GOLD C aufgrund geringer Patientenzahlen nicht berücksichtigt)



# POET-COPD<sup>®</sup> Studie (Prevention of Exacerbation of COPD) 2011

## Design

- 7.376 COPD-Patienten, FEV<sub>1</sub> ≤ 70% v. Soll (post-bd), mind. 1 Exazerbation im zurückliegenden Jahr, u.a.
- randomisiert, doppelblind, multizentrisch
- 52 Wochen
- 25 Länder
- **Medikation:**
  - 1x tägl. 18 µg Tiotropium via HandiHaler<sup>®</sup> vs.
  - 2x tägl. 50 µg Salmeterol via DosieraerosolZugelassen war jegliche COPD-Begleitmedikation, ausgenommen weitere Anticholinergika und LABA.

## Endpunkte

- **Primärer Endpunkt**
    - Risiko einer ersten Exazerbation, auf Grundlage der Zeit bis zur ersten Exazerbation (moderat oder schwer\*)
  - **Sekundäre Endpunkte**
    - Exazerbationsbedingte Klinikeinweisungen, jährl. Exazerbationsrate, u. a.
- \* Ausgewertet wurden moderate (Therapie mit Antibiotikum und/oder syst. Steroid) und schwere (mit Krankenhauseinweisung) Exazerbationen.

# POET-COPD<sup>®</sup> Studie (Prevention of Exacerbation of COPD) 2011

Direkter Vergleich zwischen Tiotropium und Salmeterol:  
Tiotropium 1 x 18 µg HandiHaler<sup>®</sup> tägl. vs. Salmeterol 2 x 50 µg pMDI tägl.  
über 12 Monate

## Risiko für Exazerbationen

**-17%**

reduziertes Risiko  
einer ersten Exazerbation\*  
vs. Salmeterol

(primärer Endpunkt, HR 0,83; 95%-CI 0,77-0,90, p<0,001)

**-28%**

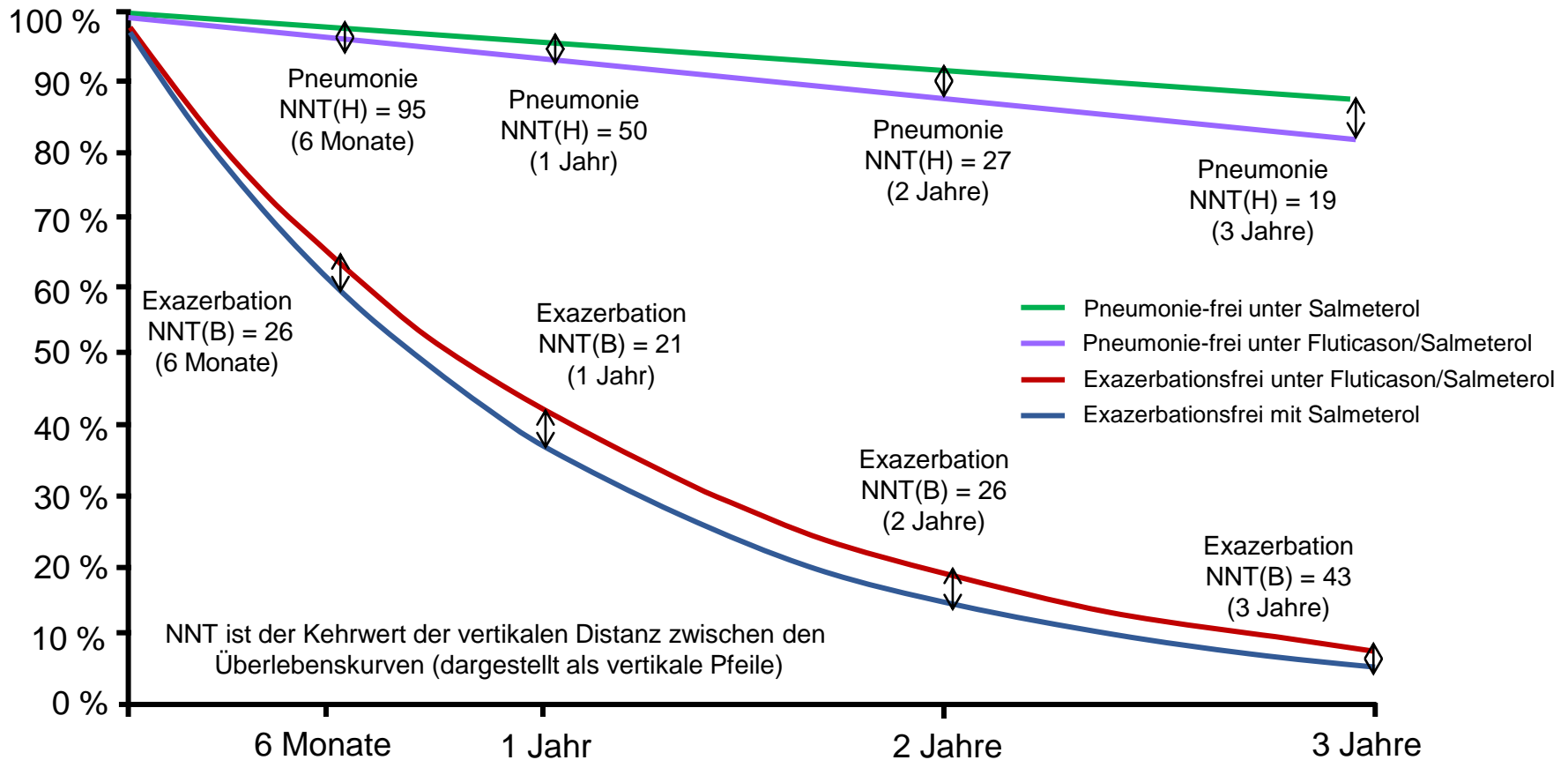
reduziertes Risiko  
einer Exazerbations-  
bedingten Klinikeinweisung  
vs. Salmeterol

(sekundärer Endpunkt, HR 0,72; 95%-CI 0,68-0,85, p<0,001)

\* In POET-COPD<sup>®</sup> wurden moderate und schwere Exazerbationen ausgewertet.  
Vogelmeier C. et al., N. Engl. J. Med. 2011; 364:1093 - 1103

# TORCHE Studie 2009 Einsatz von ICS bei COPD

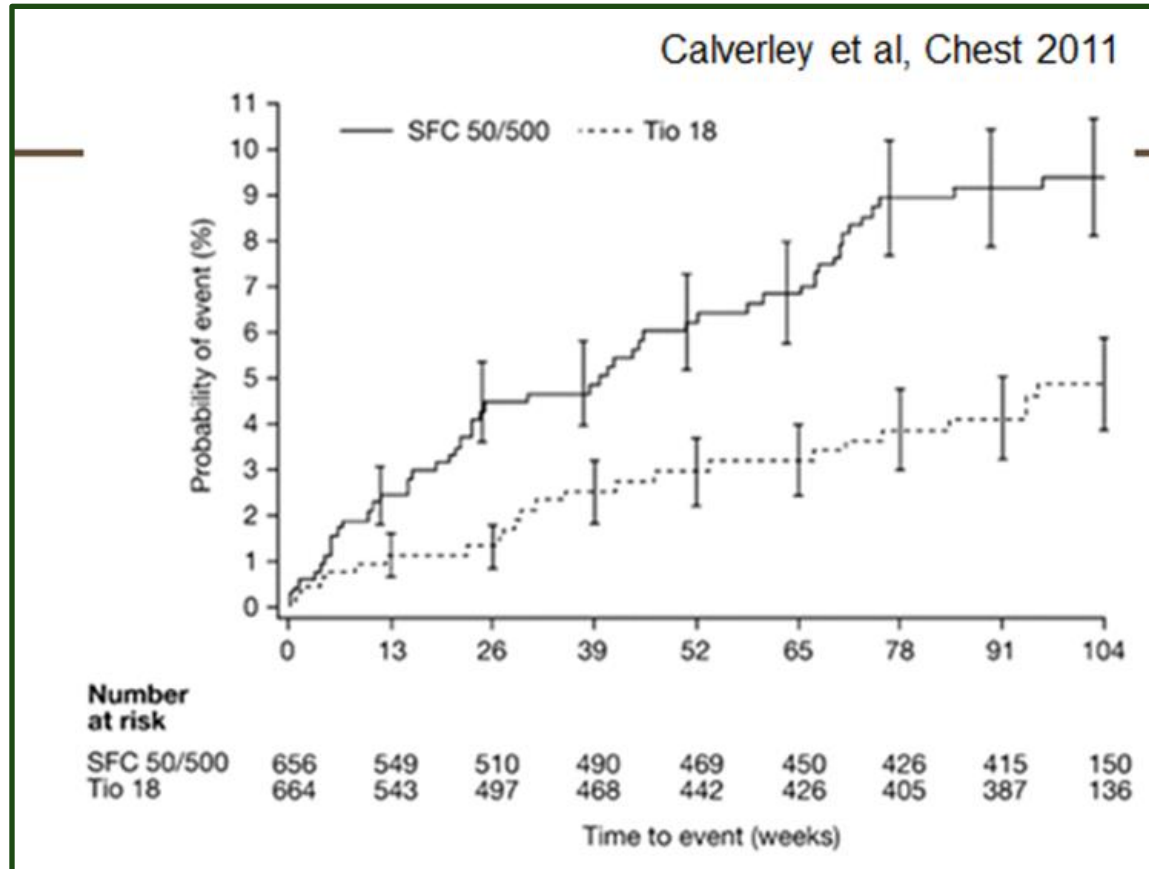
## Nutzen und Risiko kehren sich um



ICS: Inhalative Steroide, NNT(H): Number needed to treat (Harm),  
 NNT (B): Number needed to treat (Benefit)

mod. nach Cates, Thorax, 2013; 68:499-500

# Salmeterol/Fluticason 50/500 vs. Tiotropium



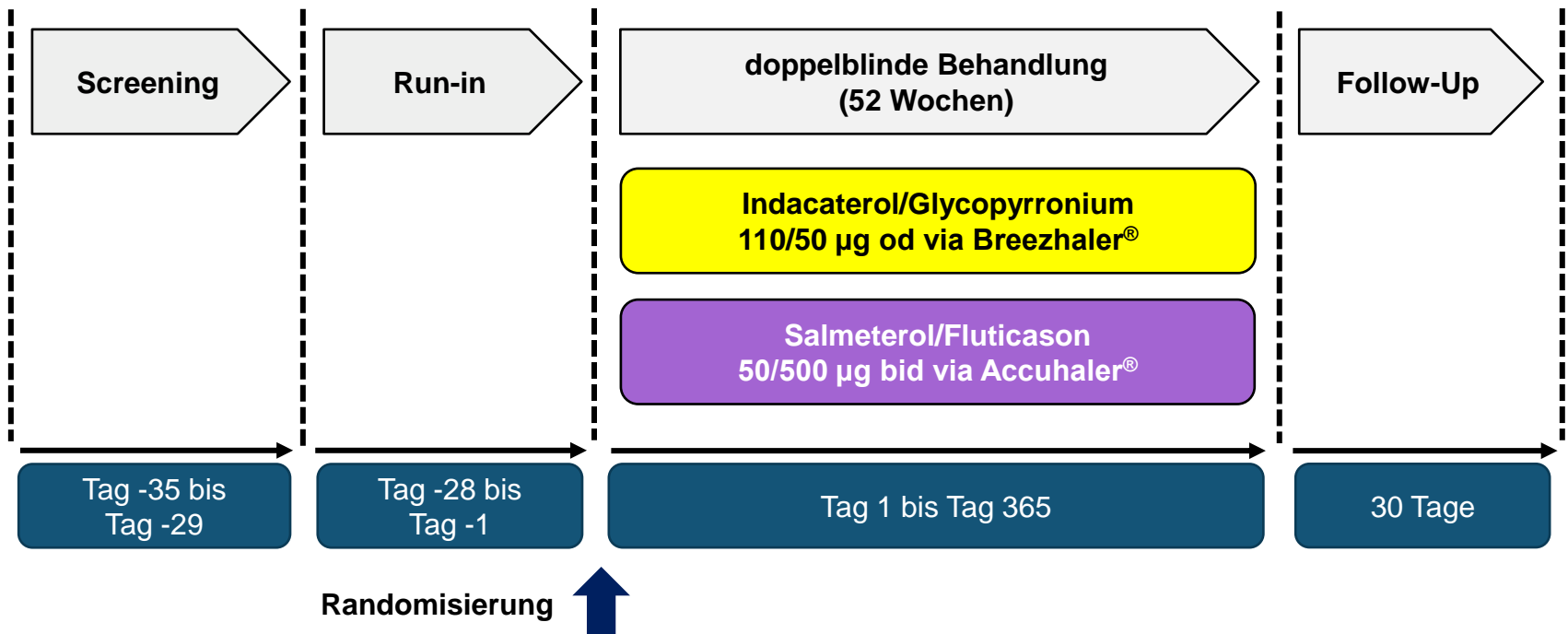
Wahrscheinlichkeit für Auftreten einer Pneumonie

# FLAME Studie 2016 LAMA+LABA vs LABA+ICS

## Paradigmenwechsel zur Anwendung von ICS bei COPD

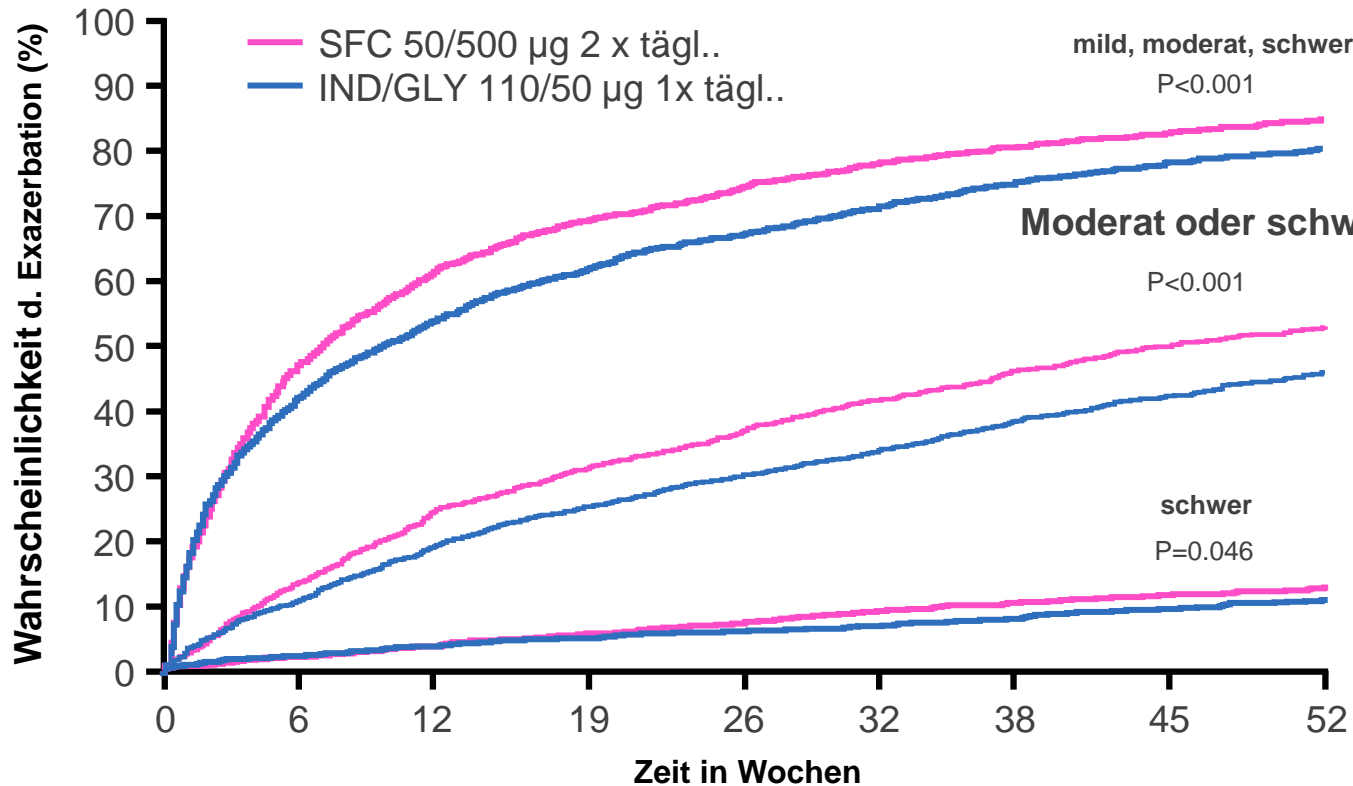


52-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Nicht-Unterlegenheitsstudie im Parallelgruppen-Design, 3362 Patienten, moderate bis sehr schwere COPD



Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. NEJM, 2016

# FLAME Studie 2016 Zeit bis zur 1. Exazerbation Paradigmenwechsel zur Anwendung von ICS bei COPD



**-17%**  
jährliche Rate an  
Exazerbationen

**-22%**  
Risikoreduktion  
bis zur ersten  
moderaten oder  
schweren  
Exazerbationen

IND/GLY: Indacaterol/Glycopyrronium,  
SFC: Salmeterol-Fluticason-Kombination

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. NEJM. 2016

# Medikamentöse Exazerbationsvermeidung durch LAMA

- Symptomverbesserung → FEV1 + 100ml
- Vermeidung von Exazerbationen → Reduktion um 30%
- Verbesserung der Lebensqualität → SGRQ –3 Punkte
- Vermeidung der Progredienz → Beweis fehlt

Substanz	Trough FEV1	Reduktion von Exazerbationen	SGRQ	Wirkeintritt	Gabe
Tiotropium	120 ml	28 %	3.3	verzögert	1x/die
Aclidinium	120 ml	33 %	4.6	5 min.	2x/die
Glycopyrronium	120 ml	31 %	3.3	5 min.	1x/die
Umeclidinium					1x/die

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 2, 2014

VOL. 371 NO. 14

## Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD

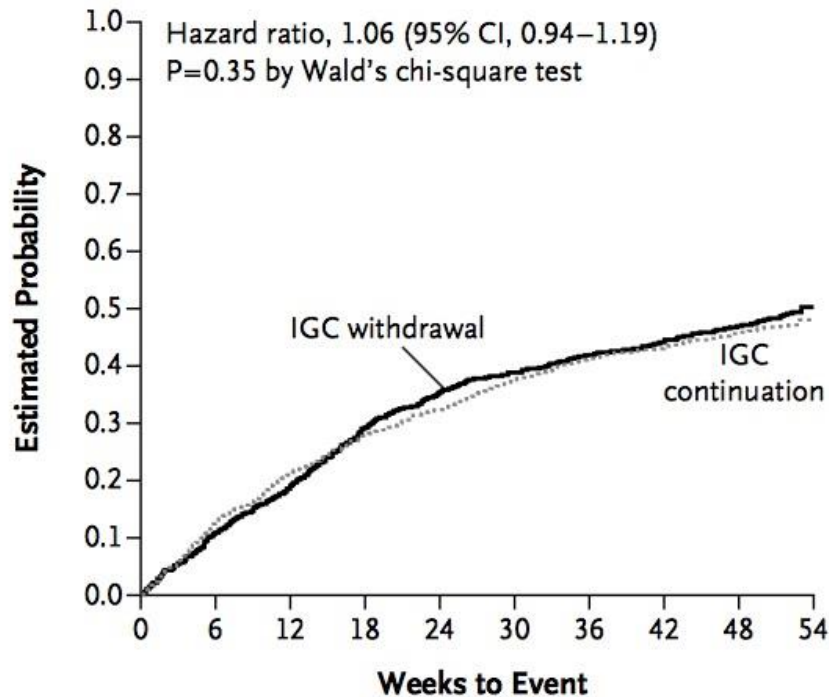
Helgo Magnussen, M.D., Bernd Disse, M.D., Ph.D., Roberto Rodriguez-Roisin, M.D., Anne Kirsten, M.D., Henrik Watz, M.D., Kay Tetzlaff, M.D., Lesley Towse, B.Sc., Helen Finnigan, M.Sc., Ronald Dahl, M.D., Marc Decramer, M.D., Ph.D., Pascal Chanez, M.D., Ph.D., Emiel F.M. Wouters, M.D., Ph.D., and Peter M.A. Calverley, M.D., for the WISDOM Investigators\*

- Einfluss des Absetzens von ICS auf moderate und schwere Exazerb.
- 2485 Patienten, 1 Jahr, randomisiert tripple Therapie (Salmeterol+Tiotropium+Fluticason) LABA+LAMA+ICS vs. LAMA+LABA, Zeit bis zur ersten moderaten und/oder schweren Exazerbation

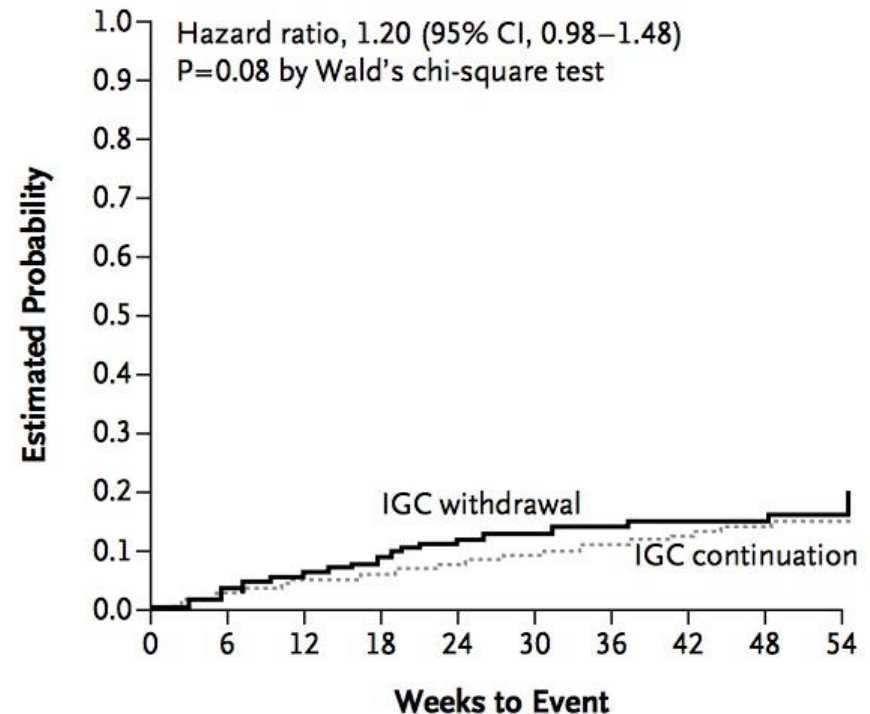


# Withdrawal of ICS and Exacerbation of COPD

## Moderate und schwere Exazerbationen



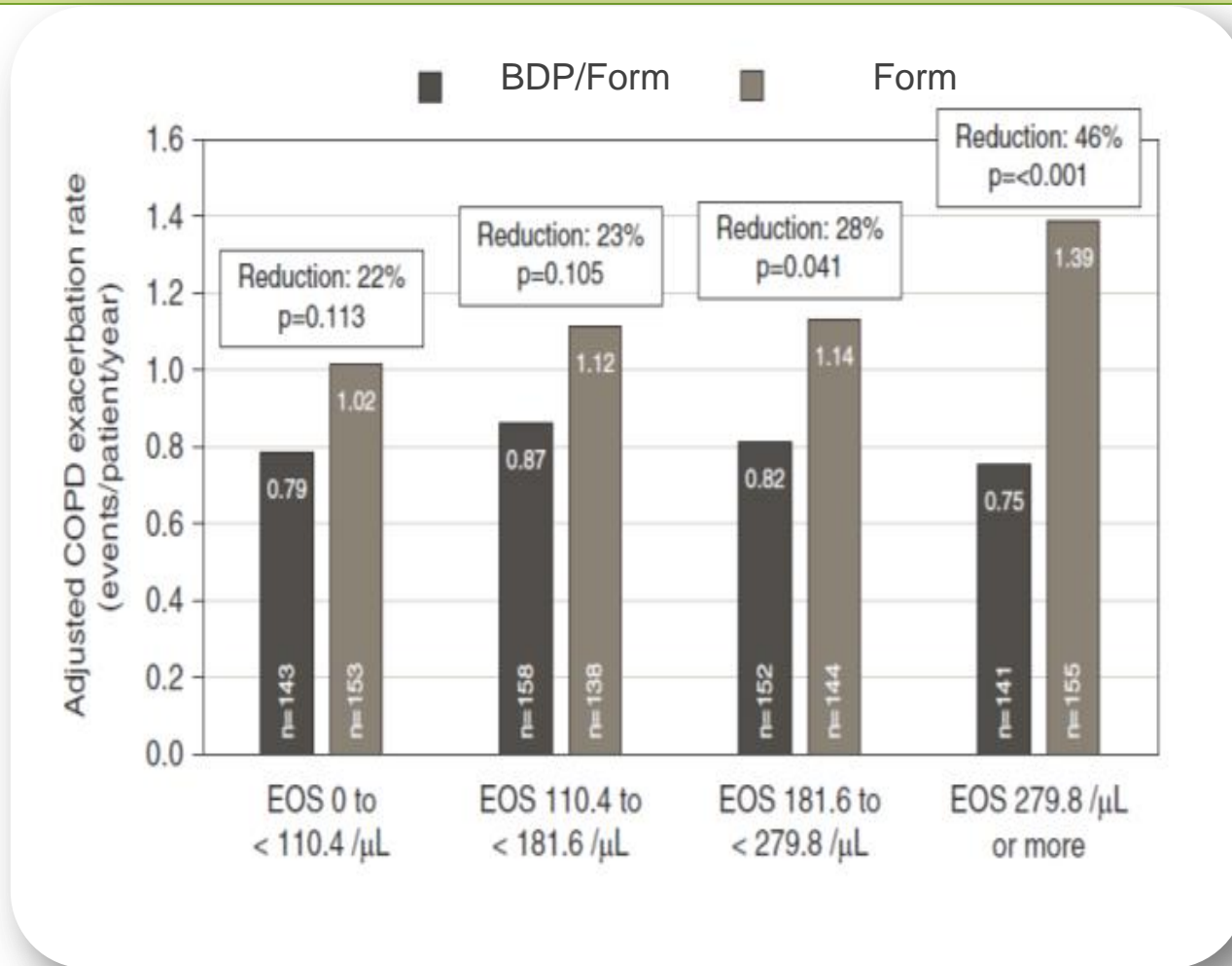
## Schwere Exazerbationen



- kein signifikanter Einfluss auf Zeitpunkt bis zur ersten Exazerb.
- 110 Tage LABA+LAMA+ICS vs. 107 Tage LABA+LAMA

Magnussen H., et al., Withdrawal of ICS and Exacerbation of COPD, NEJM; 371;14, 2014

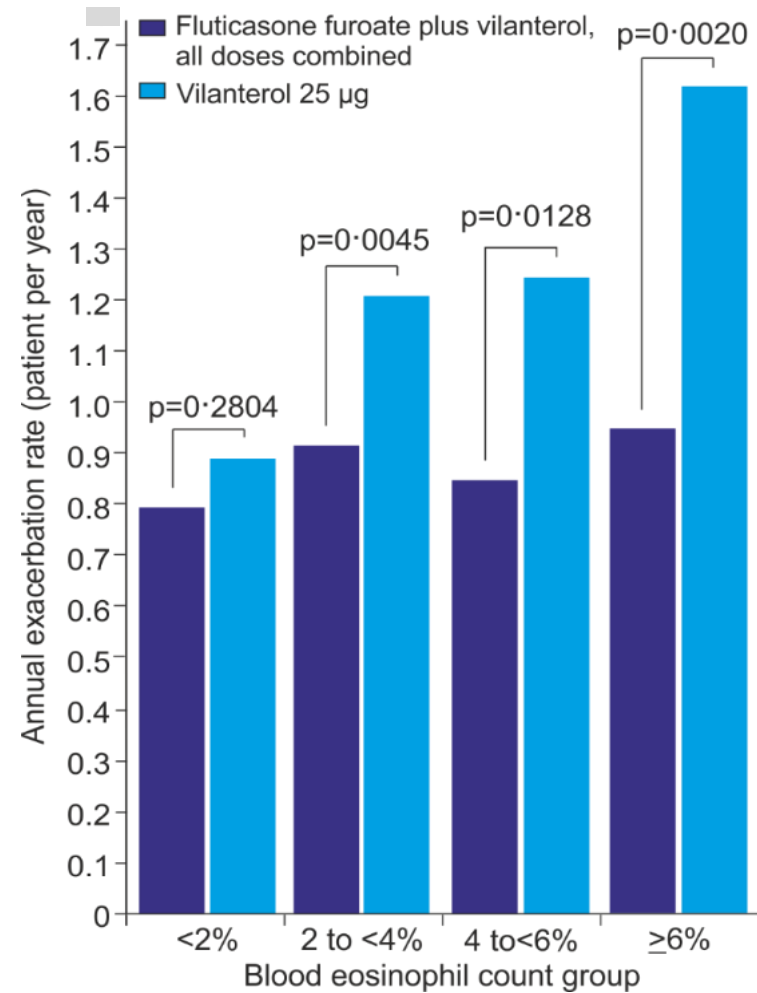
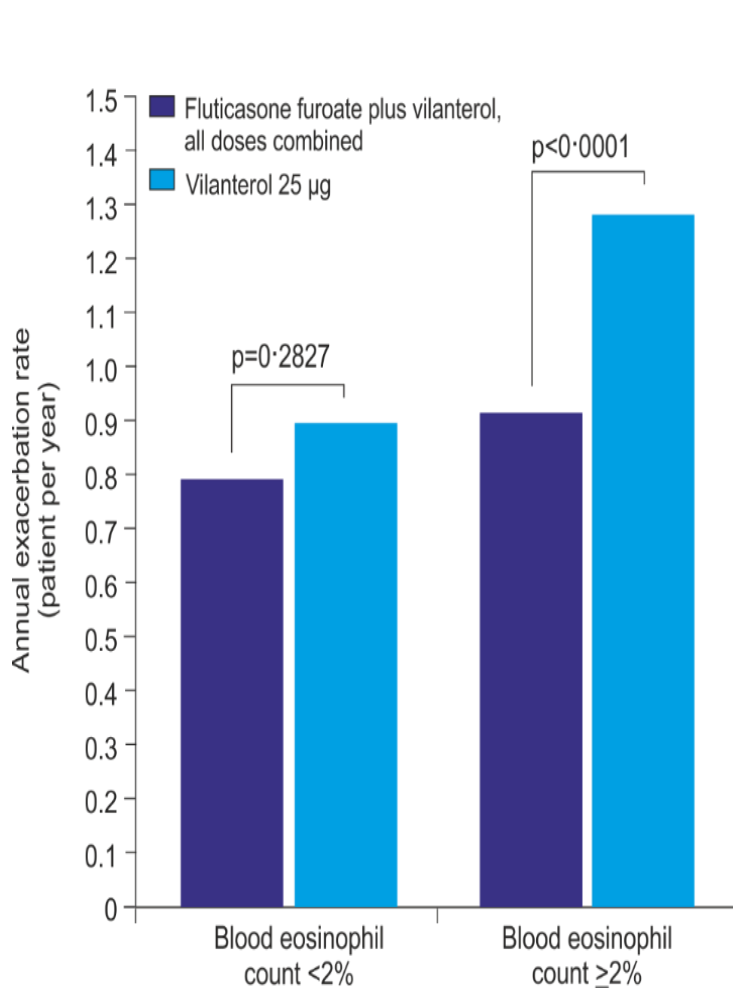
# FORWARD Studie 2015 - ICS Einfluss auf Exazerbation in Abhängigkeit von Zahl der Eosinophilen im Blut



\*Post-hoc Analyse

mod. n. Siddiqui SH et al. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:523-5

# ICS Einfluss auf Exazerbation in Abhängigkeit von Zahl der Eosinophilen im Blut



\*Post-hoc Analyse

mod. n. Pascoe S et al. Lancet Respir Med 2015;3:435–42

## Absetzen von ICS

- Ergebnisse der Studien zum Absetzen von ICS als inkonsistent bewertet hinsichtlich der Konsequenzen auf Lungenfunktion, Symptome und Exazerbationsraten
- Trotzdem in der GOLD D Gruppe Absetzen von ICS bei Patienten, die nicht klar von ICS profitieren empfohlen
- **Hohe Anzahl von Eosinophilen** im Blut als möglicher Prädiktor für Effekte der auf Exazerbationen; da prospektive Daten hierzu noch fehlen wird der Aspekt bei GOLD kritisch gesehen

# REACT-Studie 2015 (Lancet)

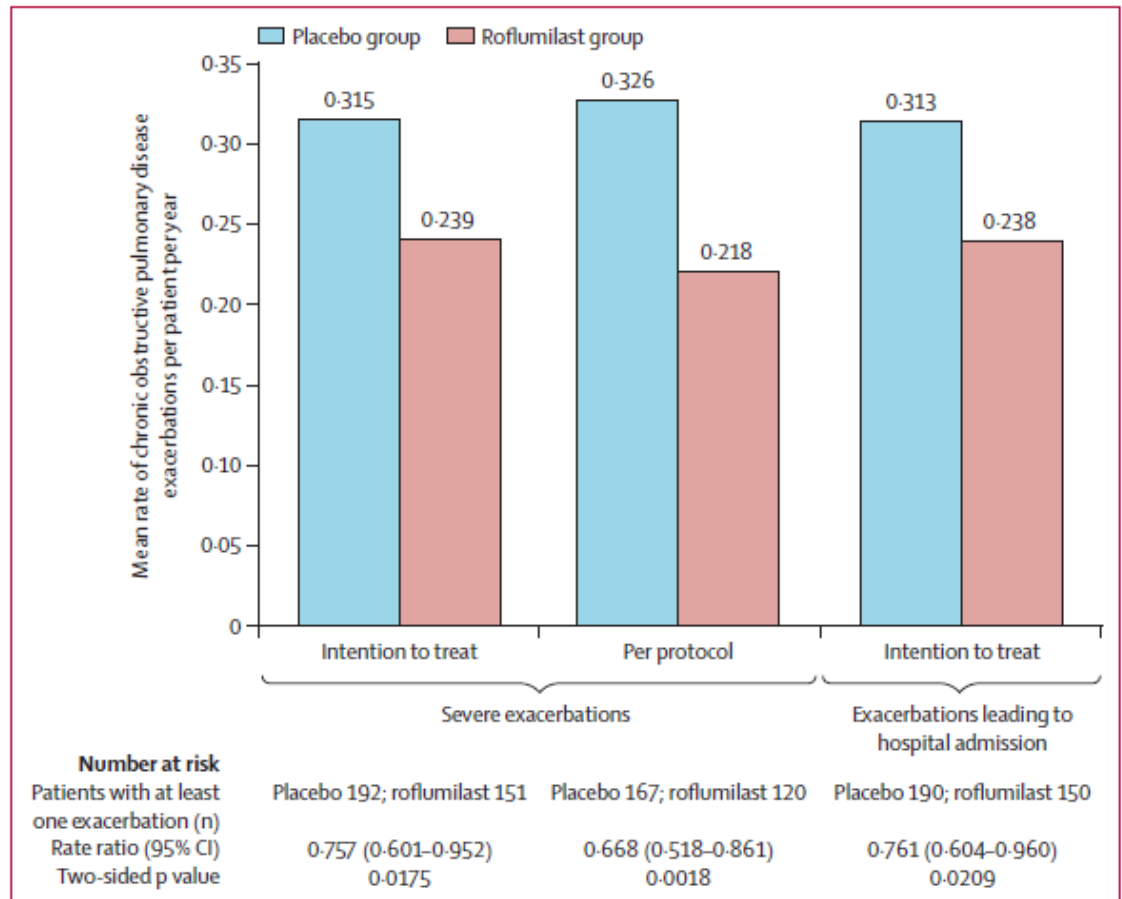
## Phosphodiesterase-4 (PDE4) Inhibitoren (Roflumilast)



(Reduktion Exazerbationen 24%+sign. Besserung FEV1 bei Kombination mit LAMA/LABA/ICS bei Pat. mit schwerer bis sehr schwerer COPD und chronischer Bronchitis)

NW: Übelkeit, Gewichtsverlust, Durchfälle, Schlaflosigkeit, Kopfschmerz

**Therapieoption bei sehr häufigen Exazerbationen**



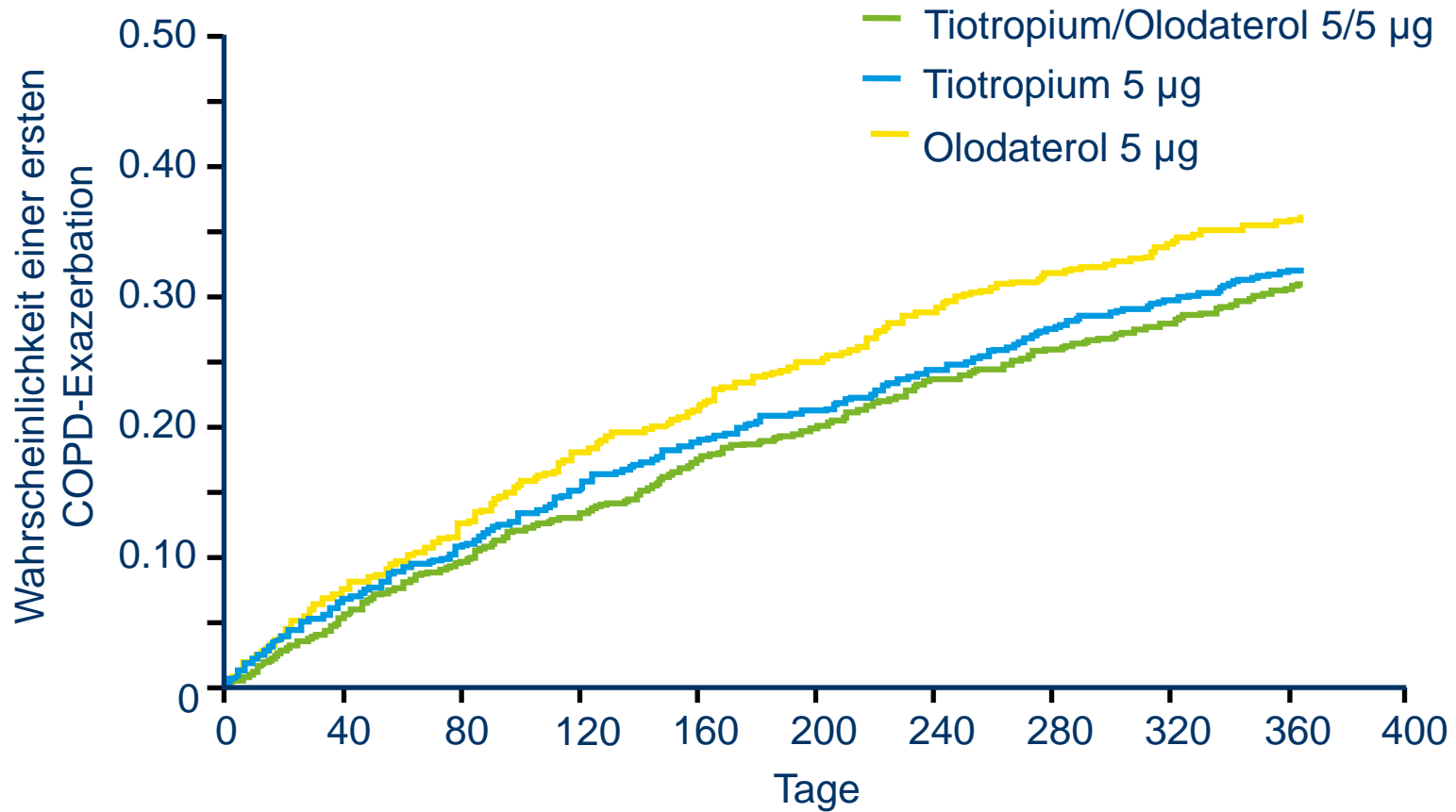
# Inhalative Therapie der COPD

## Auswahl an Substanzen und Substanzgruppen



Langwirksame Anticholinergika LAMA	Langwirksame Betaagonisten LABA	Inhalative Steroide ICS
Tiotropium	Olodaterol	
Aclidinium	Formoterol	Budesonid
Glycopyrronium	Indacaterol	Mometason
	Salmeterol	Fluticason- propionat
Umeclidinium	Vilanterol	Fluticason- fuorat

# Einzelsubstanzen vs. Kombination



Buhl et al. Eur Respir J. 2015 Apr;45(4):969-79, online supplement

# COPD Therapiegrundsätze

- Bronchodilatation spielt die zentrale Rolle
- Langwirksame Bronchidilatoren besser als kurzwirksame
- Fixkombinationen effektiver und besser verträglich
- Fixkombination LABA/ICS besser als LABA-Mono
- Fixkombination LABA/ICS erhöht Pneumonierisiko
- LABA/ICS plus LAMA scheint von Vorteil



## Dreifachtherapie (LAMA/LABA/ICS)

- Gegenwärtig gibt es keine Evidenz zum Nutzen einer Dreifachtherapie im Vergleich zu LAMA/LABA
- Bei Gruppe D Patienten, die unter einer LAMA/LABA Therapie noch Exazerbationen erleiden, kann eine Eskalation zur Dreifachtherapie erwogen werden
- Wenn mit LAMA/LABA/ICS behandelte Patienten weiterhin Exazerbationen entwickeln, kann zusätzlich eine der folgenden Optionen in Betracht gezogen werden:
  - Roflumilast bei Patienten mit  $FEV_1 < 50\%$  Sollwert und chronischer Bronchitis
  - Ein Makrolid bei ausgewählten Patienten (beste Evidenz für Azithromycin)
  - Aber auch Absetzen von ICS bei unzureichender Wirksamkeit oder einem erhöhten Risiko unerwünschter Ereignisse (incl. Pneumonie)

<sup>1</sup> Singh D et al Thorax 2008; 63: 592-598; <sup>2</sup> Frith PA et al Thorax 2015; 70: 519-527;

<sup>3</sup> Singh D et al Lancet 2016; 388: 963-973; <sup>4</sup> Aaron SD et al Ann Intern Med 2007; 146: 545-555

## COPD Therapie mit Theophyllin

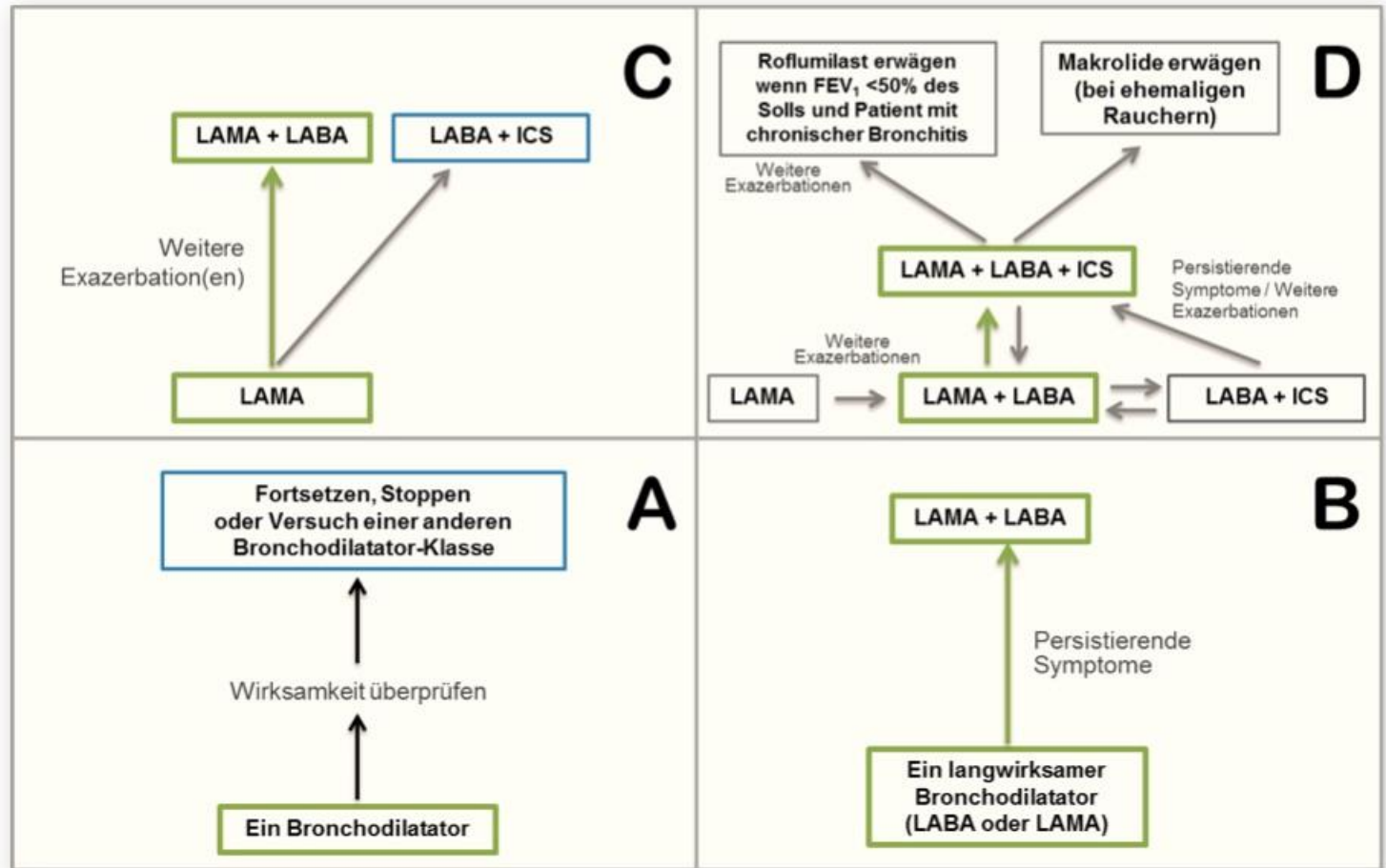
- Theophyllin weniger dilatierend und schlechter verträglich als LABA oder LAMA
- Moderater bronchodilatatorischer Effekt und Dyspnoelinderung vs. Placebo, zusätzlich zu Salmeterol stärkerer Anstieg der FEV1 als mit LABA allein
- Low dose Theophyllin - Reduktion Exacerbationen, aber ohne wesentlichen Benefit für Lufu

# COPD – Therapiealgorithmus

**>= 2 Exazb. / Jahr**

**> 1 Hospit. / Jahr**

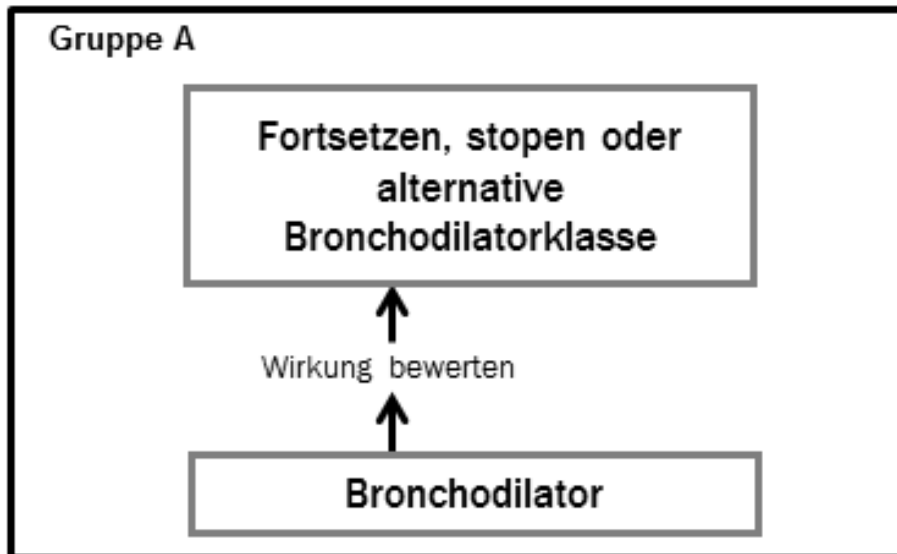
**< 2 Exazb./ Jahr**



**mMRC Score 0-1  
CAT-Score < 10**

**mMRC Score >= 2  
CAT-Score >= 10**

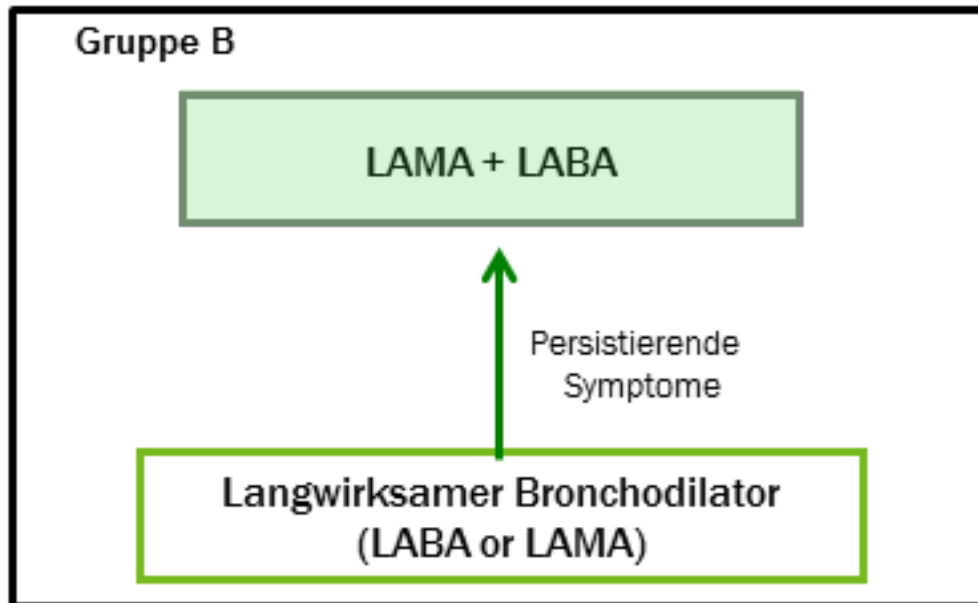
# COPD GOLD A



## GOLD Gruppe A

- Allen Patienten sollte ein kurz- oder langwirksamer Bronchodilatator (abhängig von dessen Effekt auf die Kurzatmigkeit) als bevorzugte Therapie angeboten werden
- Weiterführung der Therapie, wenn ein symptomatischer Nutzen nachgewiesen ist

# COPD GOLD B

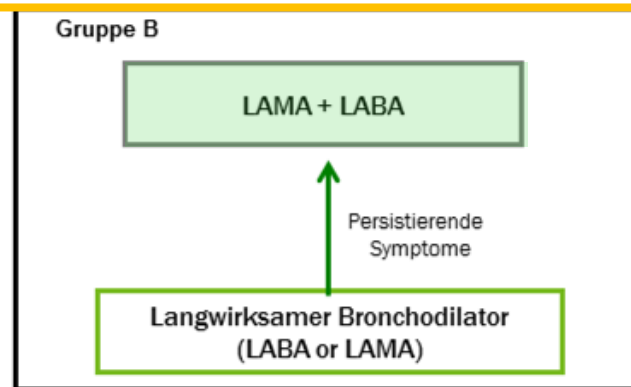
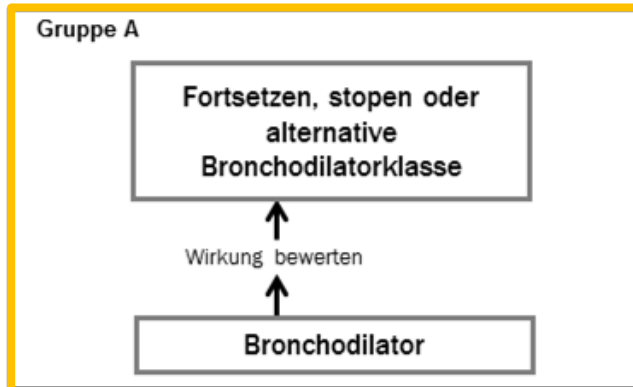
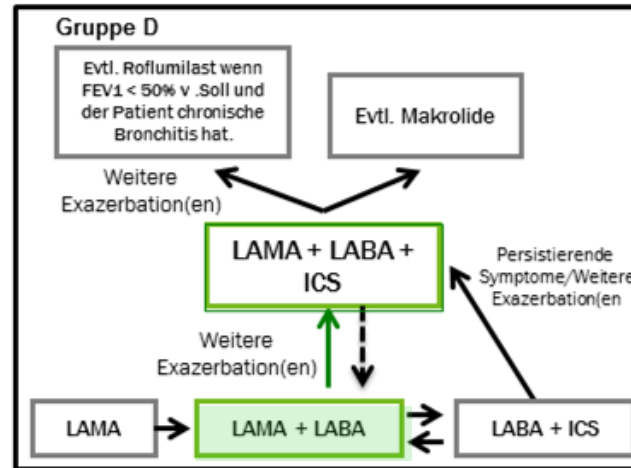
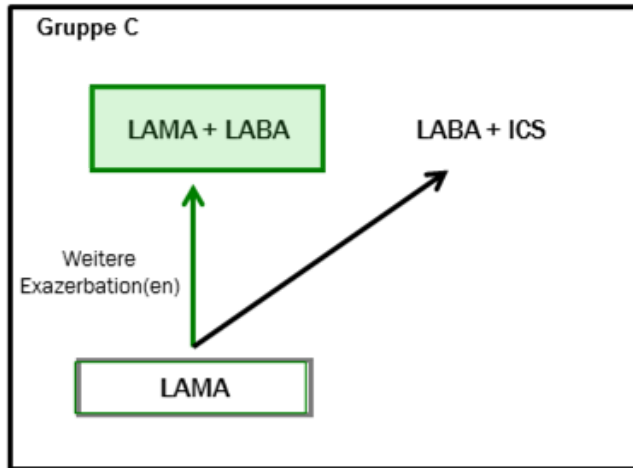


## GOLD Gruppe B

Auch wenn ein langwirksamer Bronchodilatator noch als Initialtherapie empfohlen ist, werden **LAMA/LABA empfohlen**

- **wenn Symptome unter Monotherapie persistieren**
- **oder**
- **von Anfang an bei Patienten mit schwerer Atemnot**

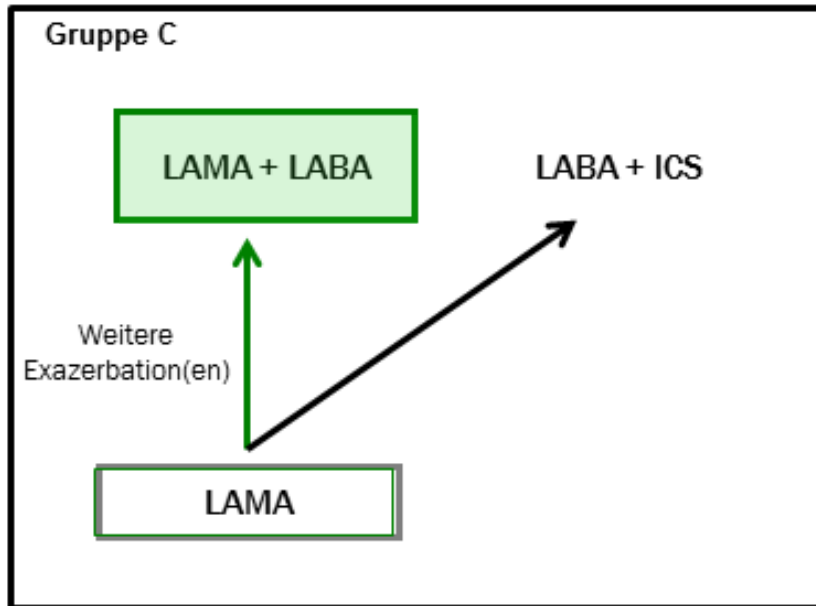
# COPD GOLD A + B



**GOLD A und B**  
**ICS: keine empfohlene Therapie**

Mögliche Diskrepanz zwischen subjektivem Grad der Symptome und Schweregrad der Atemwegsobstruktion

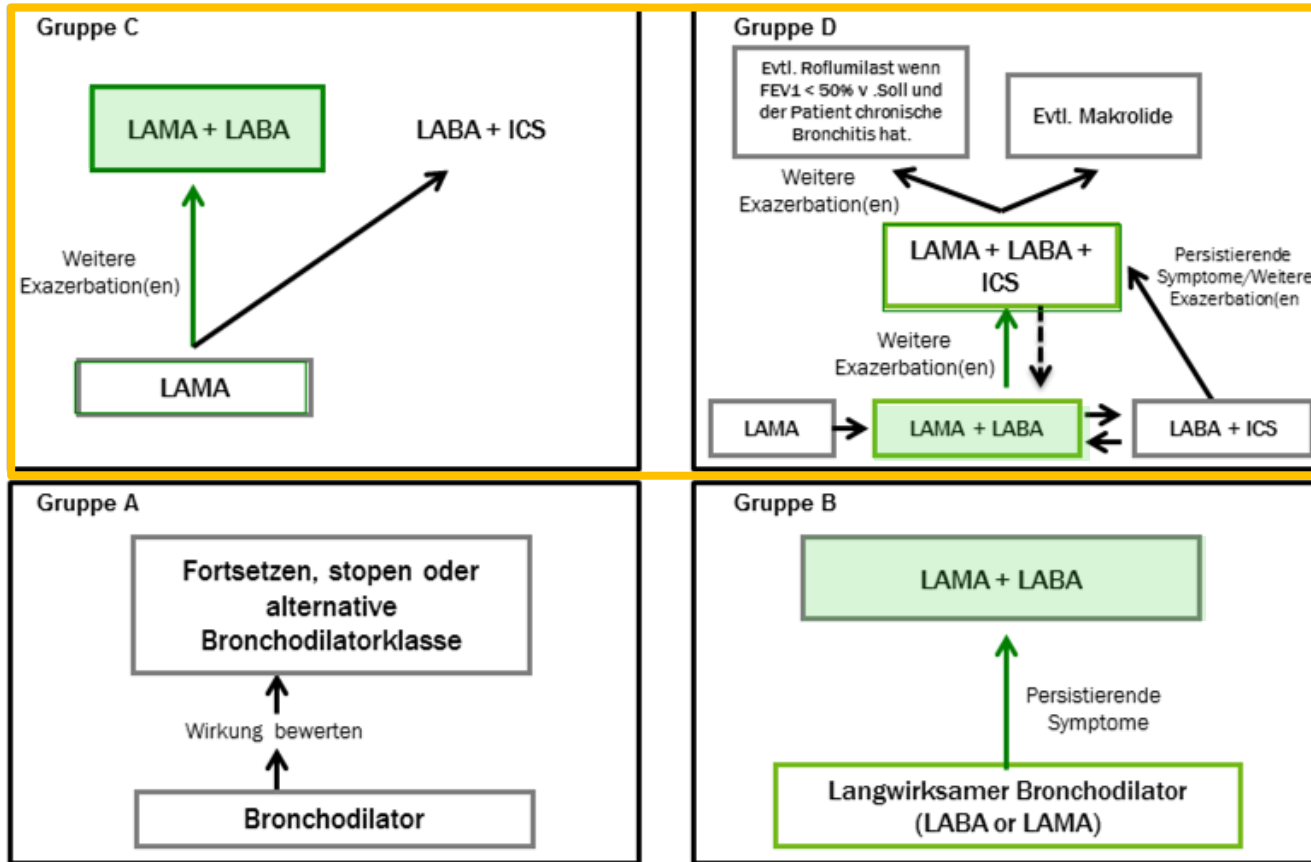
# COPD GOLD C



## GOLD Gruppe C

- Therapiebeginn mit **LAMA**
- Falls Exazerbationen persistieren zusätzliche Gabe von **LABA**
- **LAMA/LABA** als erste Wahl
- (LABA/ICS könnten eine Alternative sein, aber die Patienten haben ein höheres Pneumonierisiko)

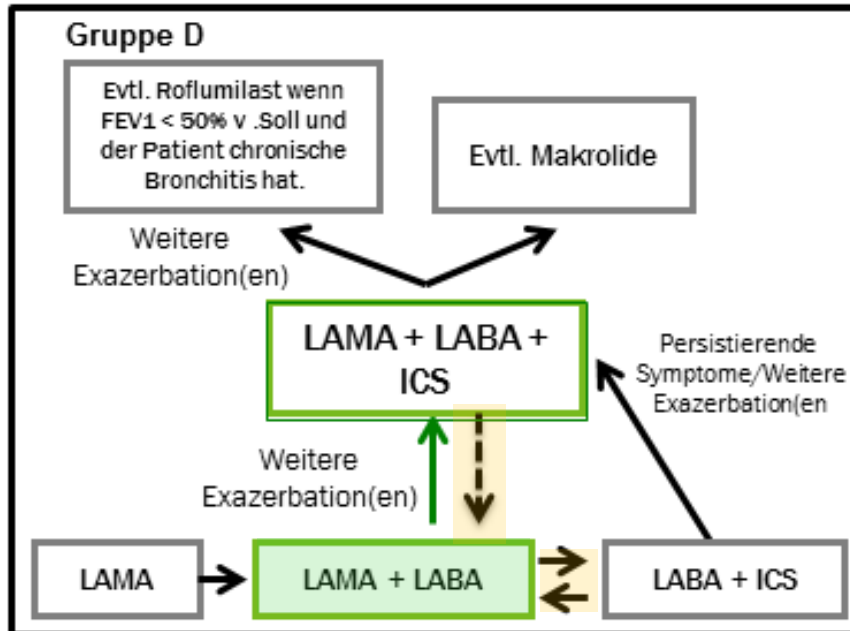
# COPD GOLD C + D



**GOLD C und D**  
 ICS: Nicht empfohlen als Basistherapie



# COPD GOLD D



Deeskalation von einer ICS-haltigen Therapie zu einer LAMA/LABA Therapie, wenn ICS unzureichend wirkt

- Therapiebeginn mit **LAMA/LABA** wird empfohlen, da
  - eine LAMA/LABA Kombination einer LABA/ICS Kombination hinsichtlich der Prävention von Exazerbationen und anderer von Patienten berichteter Ereignisse überlegen war
  - Als Standardtherapie für Patienten, bei denen eine ICS haltige Therapie deeskaliert wird
- Für Patienten mit Asthmaanamnese oder Hinweisen auf ein gleichzeitiges Asthma können LABA/ICS erste Wahl sein
- Patienten, die weiterhin Exazerbationen entwickeln, können eine Dreifachtherapie erhalten

## Weiterführende Therapieoptionen

- Langzeitantibiose (Azithromycin)
- Mukolytika (ACC)
- O<sub>2</sub>-Langzeittherapie
- Nichtinvasive Beatmung
- Emphysemtherapie
  - Lungenvolumenreduktion endoskopisch (Ventile, Coils)
  - Lungenvolumenreduktion chirurgisch

# Zusammenfassung

- **ABCD Klassifizierung** wurde durch die ausschließliche Nutzung von respiratorischen Symptome und Exazerbationshistorie zur Einordnung in die Gruppen verfeinert
  - neuer Ansatz gemäß den COPD Therapiezielen, die an Symptomen und Exazerbationen ausgerichtet sind, eingeschränkte Bedeutung der FEV<sub>1</sub> bei Therapieentscheidungen zugunsten individualisierter Therapie
- Gruppe A,B,C,D **Therapieempfehlungen präzisiert**. Dies führt zu einem **stärker personalisierten Therapieansatz** mit Strategien für eine Eskalation oder Deeskalation der medikamentösen Therapie.
  - **LAMA/LABA Therapie essentieller Therapiebaustein der COPD** Behandlung für alle Patienten mit COPD in GOLD Gruppen B-D
  - Konkrete Hinweise, welche Untergruppe der Patienten von zusätzlicher ICS Therapie profitiert und wann Absetzen dieser Therapie erwogen werden kann.

# Zusammenfassung

- Die Behandlungsstrategie der stabilen COPD sollte vor allem basieren auf der individualisierten Bewertung von
  - Symptomen
  - Exazerbationsrisiko
- Hauptziele der Behandlung sind **Reduktion der Symptome und des Risikos weiterer Exazerbationen**
- Behandlungsstrategien sind nicht auf die medikamentöse Behandlung beschränkt und sollten durch entsprechende nicht-medikamentöse Maßnahmen ergänzt werden
- Alle rauchenden Personen sollten engagiert ermutigt und unterstützt werden, um mit dem Rauchen aufzuhören