

Therapeutische Optionen Vorbeugung und Therapie von Exazerbationen

In der pharmakologischen Forschung wurde in den vergangenen Jahren deutlich, dass neben den symptomatischen Therapien in Zukunft vor allem die Vorbeugung und die Reduktion der akuten Krankheitsverschlechterung im Fokus der Behandlung stehen. Exazerbationen haben einen viel stärkeren Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung als ursprünglich vermutet. Neben der Entwicklung neuer Substanzen konzentriert sich die Forschung dabei auf die Verbesserung der bisher schon eingesetzten Arzneistoffe.



Im Gespräch mit **Professor Dr. Felix Herth**, Chefarzt der Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, erfahren wir mehr über den aktuellen medikamentösen Status zur Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen.

Was sollten COPD-Patienten über die Bedeutung von Exazerbationen wissen?

Der zentrale Punkt ist: jede Exazerbation zerstört Lungengewebe. Daher steht als oberste Zielsetzung bzw. als sogenannter Endpunkt von Studien der neu zur Verfügung stehenden medikamentösen Substanzen immer die Reduktion von Exazerbationen.

Je weniger Exazerbationen stattfinden, umso stabiler ist die Situation des Patienten.

Welchen Stellenwert innerhalb des gesamten Behandlungskonzeptes nimmt die medikamentöse Therapie bei der Vermeidung und bei der Therapie von Exazerbationen ein?

Für den Erfolg der Therapie ist immer ein Zusammenspiel der verschiedenen Behandlungskomponenten entscheidend. Besonders fatal ist daher, wenn ein Patient weiter raucht und damit alle therapeutischen Maßnahmen ineffektiv werden lässt.

Die Behandlungsoptionen sind insgesamt betrachtet als ein ineinandergreifendes System zu verstehen. So verbessern Medikamente die Lungenfunktion und als Folge dessen verbessert sich auch die körperliche Belastbarkeit. Um die Situation jedoch weiter zu stabilisieren, muss die entstandene höhere Belastbarkeit für mehr körperliche Bewegung, wie z. B. Lungensport genutzt

werden. Impfungen tragen maßgeblich dazu bei, Infekte zu verhindern, da diese in der Regel in einer Exazerbation münden und die Lunge zusätzlich schwächen.

Diese Erläuterungen verdeutlichen, dass es nicht reicht, nur eine Maßnahme aus dem Gesamtpaket der Therapieoptionen umzusetzen. Nimmt man beispielsweise nur sein Inhalationsspray, bleibt jedoch weiter auf dem Sofa sitzen, fallen auch die Therapieeffekte entsprechend gering aus.

Grundsätzlich sind zur Vermeidung von Exazerbationen sowohl Maßnahmen der medikamentös inhalativen Therapie als auch Maßnahmen der nicht-medikamentösen Therapie notwendig.

Die aktuelle COPD Leitlinie 2018 dokumentiert alle Behandlungsoptionen, die hinsichtlich der Prävention von weiteren Exazerbationen positive Effekte innerhalb von Studien nachweisen konnten:

Bronchodilatoren	Basistherapie zur Dauermedikation. Langwirksame Bronchien erweiternde inhalative Substanzen zur Reduktion und Prävention von Symptomen, sie verbessern die Lungenfunktion, die Atemnot, den Gesundheitsstatus und senken die Exazerbationsrate, wobei Kombinationstherapien effektiver sind als Einzelsubstanzen.
Kortikosteroide	Kortisonhaltige Arzneimittel zur Entzündungshemmung in fixer Zweifach- oder Dreifachkombination mit Bronchodilatoren
anti-entzündlich (kein Kortison)	Roflumilast, ein sog. Phosphodiesterase-4-Hemmer mit Wirkung in den Entzündungszellen
Antiinfektiva	Medikamente, die der Therapie von Infektionskrankheiten dienen: <ul style="list-style-type: none">▶ Influenzavakzine▶ Langzeit-Makrolide (Langzeit-Antibiotika)
Mukoregulatoren	Arzneimittel zur Schleimlösung: <ul style="list-style-type: none">▶ N-Acetylcystein▶ Carbocystein▶ Cineol
Weitere Interventionen	Raucherentwöhnung Patientenschulung Rehabilitation Lungenvolumenreduktion

Quelle: Leitlinie COPD 2018



In den GOLD-Empfehlungen und inzwischen auch in der aktualisierten COPD-Leitlinie 2018 wurden wichtige Änderungen zur Einschätzung des Schweregrades in Verbindung mit den Therapieempfehlungen vorgenommen. Was sollten Patienten hierzu wissen?

Wir wissen inzwischen, dass die vorhandenen Lungenfunktionswerte nicht mit den tatsächlichen Symptomempfindungen, die Patienten wahrnehmen, in wechselseitiger Beziehung stehen. D. h. Patienten, die eine niedrige Lungenfunktion aufweisen, haben nicht unbedingt gleichzeitig auch eine hohe Symptomlast und umgekehrt.

Die Schweregradeinteilung der COPD gemäß Empfehlungen nach GOLD beinhaltet ergänzend zur Messung der Lungenfunktion anhand des FEV1-Wertes (GOLD Grad 1-4) die patientenrelevanten Kriterien der Schwere der Symptome mittels subjektivem Fragebogentest (CAT-, mMRC- oder CCQ-Test) und des Exazerbationsrisikos anhand vergangener Exazerbationen, mit und ohne Krankenhauseinweisung, innerhalb der letzten 12 Monate (Gruppe A-D).

GOLD 1	FEV1 \geq 80 % des Sollwertes
GOLD 2	FEV1 $<$ 79 % und \geq 50 % des Sollwertes
GOLD 3	FEV1 $<$ 49 % und \geq 30 % des Sollwertes
GOLD 4	FEV1 $<$ 30 % des Sollwertes
Gruppe A	0-1 Exazerbation im letzten Jahr, die nicht im Krankenhaus behandelt werden musste; wenige Symptome (CAT $<$ 10; mMRC \leq 1, CCQ $<$ 1)
Gruppe B	0-1 Exazerbation im letzten Jahr, die nicht im Krankenhaus behandelt werden musste, mehr Symptome (CAT \geq 10, mMRC \geq 2, CCQ \geq 1)
Gruppe C	\geq 2 Exazerbationen im letzten Jahr ohne Krankenhaus oder \geq 1 Exazerbation im Krankenhaus; wenige Symptome (CAT $<$ 10, mMRC \leq 1, CCQ $<$ 1)
Gruppe D	\geq 2 Exazerbationen im letzten Jahr ohne Krankenhaus oder \geq 1 Exazerbation im Krankenhaus, mehr Symptome (CAT \geq 10, mMRC \geq 2, CCQ \geq 1)
	A oder B = geringes Exazerbationsrisiko
	C oder D = hohes Exazerbationsrisiko
	A oder C = geringe Symptome
	B oder D = höhergradige Symptome

Quelle: GOLD-Empfehlungen 2018 und COPD-Leitlinie 2018

Die Konsequenz daraus ist, dass die Grundlage für die medikamentöse Therapieentscheidung die Symptomlast des Patienten und die Häufigkeit von Exazerbationen bildet – nicht jedoch die Messwerte der Lungenfunktion. Symptomlast und Exazerbationen werden in die Stadien A-D eingeteilt.

Welche Entwicklung zeichnet sich hinsichtlich der Dauertherapie in Bezug auf Exazerbationen ab, was empfiehlt die Leitlinie?

Im Hinblick auf die inhalative Kortisontherapie wissen wir aufgrund von Studien inzwischen, dass ein breiter, ungezielter Einsatz mit zu vielen Nebenwirkungen einhergeht und zudem die Situation der Lunge nicht verbessert werden kann.

Zur Basisdauermedikation werden daher ausschließlich Bronchodilatoren zur Erweiterung der Bronchien empfohlen. Bronchodilatoren können als Einzelsubstanzen oder als Kombinationspräparate mit maximalem Effekt verordnet werden.

Lediglich Patienten, die trotz Basismedikation weiterhin ein- bis zweimal jährlich exazerbieren, sollten zusätzlich mit Kortison oder weiteren Alternativen behandelt werden. Hierbei handelt es sich Schätzungen zufolge jedoch lediglich um einen Gesamtanteil der Patienten von etwa 20 %.

Welchen Stellenwert hat die Kombinationstherapie aus zwei Substanzen (Dualtherapie), welchen die Tripletherapie aus drei Substanzen (zwei Bronchienerweiternde plus Kortison)?

Ich persönlich würde immer eine duale Kombinationstherapie bevorzugen, mit einer maximalen Erweiterung der Bronchien.

Die Tripletherapie hat für Patienten, die zusätzlich Kortison benötigen, den Vorteil, dass sich alle Substanzen in nur einem Spray befinden, was die Anwendung der Inhalation vereinfacht.

Symptomatische Verschlechterung

Was ist neu im Rahmen der Bedarfs- und Notfallmedikation – auch im Hinblick auf Antibiotika und Theophyllin?

Zunächst ist wichtig zu wissen, dass es sich bei einem Bedarfspray nicht um ein Notfallmedikament handelt. Ein Bedarfspray bei einer COPD darf nicht gleichgesetzt werden mit Nitrospray bei Herzerkrankungen, bei dem es tatsächlich um Leben oder Sterben geht.

Ein Bedarfspray soll im Falle des Bedarfs zusätzlich zur Dauermedikation eingesetzt werden. Wobei der Bedarf vom Patienten selber zu definieren ist, da nur er die Atemnot spürt. Der Sinn eines etwa über 4 Stunden kurzwirksamen Bedarfssprays ist, Atemnotsituationen möglichst zu vermeiden und ggf. unerwartet auftretende Atemnotsituationen zu therapieren.

Wird eine Bedarfmedikation jedoch zu regelmäßig benötigt, sollte die Basismedikation optimiert werden.

Zu den eigentlichen Notfallmedikamenten zählen Kortison in Tablettenform und Antibiotika. Um eine bedarfsgerechte Anwendung der Notfallmedikamente zur Selbstmedikation sicherzustellen, wird diese nur entsprechend geschulten Patienten verordnet.

Die Anwendung von Theophyllin hat innerhalb der medikamentösen Therapie keinen Stellenwert und wird nicht mehr empfohlen.

Kortison hat eine rasche Wirkung auf die Entzündung, die mit einer Exazerbation einhergeht und somit auch auf die Atemnot. Liegt eine schwergradige Lungenfunktionseinschränkung von unter 50 % FEV1 vor, kann sich die Lunge durch den Einsatz von Kortison über maximal 5 Tage schneller wieder erholen und die Symptomatik normalisiert sich.

Antibiotika werden insbesondere bei einem deutlichen Anstieg des Sekrets mit eitriger Verfärbung als Ausdruck einer bakteriellen Infektion sowie deutlicher Atemnot verabreicht.

Eine Notfallmedikation wird eingesetzt, um in Ergänzung zum Bedarfspray akute, plötzliche Atemnot zu therapieren und Entzündungen rasch zu reduzieren, um der Entwicklung einer schweren Exazerbation entgegenzuwirken.

Welche Auswirkungen hat die medikamentöse Therapie auf die Progression und somit auf die Lungenfunktion der COPD?

In den Studien, die uns bisher vorliegen, konnte kein Medikament eindeutig nachweisen, dass sich das Überleben der Patienten wesentlich verlängert. Allerdings sind aufgrund der enormen Kosten die vorhandenen Studien auf einen Zeitraum von 4 Jahren begrenzt. Möglicherweise müsste für überzeugende Ergebnisse die Dauer einer Studie auf insgesamt 5 oder 6 Jahre festgelegt werden.

Wissenschaftlich eindeutige Nachweise liegen allerdings im Hinblick auf eine verbesserte Lungenfunktion und einer damit einhergehenden höheren Belastbarkeit vor. Bewegen sich die Patienten aufgrund der höheren Belastbarkeit mehr, kann wiederum der Nachweis einer zusätzlichen Gehstrecke, Lebensqualität und auch Lebenszeit erbracht werden.

Wir haben somit also einen indirekten Hinweis auf die Beeinflussung der Progression durch die medikamentöse Therapie, jedoch noch keinen direkte Nachweis.