

# Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) – Rationale Diagnostik und Therapie

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – Rational Diagnostics and Therapy



R. Burkhardt<sup>1</sup>, W. Pankow<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, Bezirksstelle Oldenburg

<sup>2</sup> Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Pneumologie und Infektiologie

### Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) kann im Allgemeinen mittels Anamnese und Spirometrie in der hausärztlichen Versorgung diagnostiziert werden. Unklare Lungenfunktionsbefunde erfordern zusätzliche Untersuchungen beim Pneumologen. Ergänzende Untersuchungen werden aus differenzialdiagnostischen Erwägungen und zur prognostischen Einschätzung durchgeführt. Eine wesentliche Beeinflussung des Verlaufs und der Prognose ist nur durch den Rauchstopp zu erzielen. Patientenschulungen und rehabilitative Maßnahmen wie der Lungensport verbessern die Lebensqualität. Die medikamentöse Therapie mit inhalativen Bronchospasmolytika als Monotherapie sowie in freien und fixen Kombinationen ist symptomatisch wirksam. Der Einsatz inhalativer Kortikosteroide (ICS) sollte angesichts des erhöhten Pneumonierisikos auf klare Indikationen, zum Beispiel COPD-Patienten mit gleichzeitigem Asthma, beschränkt werden.

### Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt in Deutschland zu den wichtigen Volkskrankheiten.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der COPD verbessert. Die Entwicklung langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren hat zu einer vereinfachten Anwendung geführt und zu einer Abkehr von nebenwirkungsreicheren oralen Medikamenten beigetragen. Die Einführung von Disease Management Programmen (DMP) hat zudem eine Verbesserung der Patientenversorgung, z. B. durch Einführung der Patientenschulung, ermöglicht.

Die Deutsche COPD-Leitlinie wurde 2007 veröffentlicht [1]. Die Nationale Versorgungsleitlinie stammt aus dem Jahr 2006 und ist seit 2013 nicht mehr gültig. Eine neue Leitlinie ist in Arbeit. Die Empfehlungen der Global Initiative for Chronic

### Abstract

In general chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can be diagnosed in family practice from history and spirometry. Inconclusive spirometry findings have to be assessed further by techniques available in a pulmonologist's office. Further testing is done for differential diagnostic reasons and for prognostic appraisal. Successful smoking cessation importantly alters the natural downhill course of the disease. Patient education and rehabilitative interventions (e. g. participation in lung sport groups) help to improve life quality. Medical therapies with bronchospasmolytics applied by inhalation as monotherapies, free and fixed combinations have symptomatic benefit. Considering the increase of pneumonia risk from inhaled corticosteroids their use should be restricted to patients with a straightforward indication, e. g. coexisting asthma.

Obstructive Lung Disease (GOLD) werden jährlich aktualisiert [2].

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist die praxisorientierte Darstellung der Diagnostik und Therapie der COPD unter Einbeziehung neuerer Daten. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen werden hervorgehoben und offene Fragen benannt. Überdiagnostik und Übertherapie sollen vermieden werden, ohne evidenzbasierte Standards zu vernachlässigen.

### Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Die COPD wird als eine auch nach Anwendung eines Bronchodilatators persistierende und meistens über die Zeit fortschreitende Atemwegsobstruktion definiert, die mit Symptomen wie Husten, Auswurf und Luftnot einhergeht [2]. Der Verlauf ist häufig durch Exazerbationen gekenn-

### VNR

2760512016149753752

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-109997>  
Pneumologie 2016; 70: 533–545  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Rainer Burkhardt**  
Kassenärztliche Vereinigung  
Niedersachsen  
Bezirksstelle Oldenburg  
Amalienstr. 3  
26135 Oldenburg  
[rainer.burkhardt@kvn.de](mailto:rainer.burkhardt@kvn.de)

zeichnet. Die wichtigste Ursache der COPD ist hierzulande das inhalative Zigarettenrauchen. Daneben kommen beruflich bedingte Expositionen in Betracht.

Die zuverlässigsten Daten zur Prävalenz der COPD in Deutschland stammen aus der BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease)-Studie. Bei 13,2 Prozent einer Zufallsstichprobe mindestens 40-jähriger Personen, die sich 2005 einer Spirometrie unterzogen, fand sich eine obstruktive Ventilationsstörung im Sinne der GOLD-Kriterien. Davon waren mehr als die Hälfte (7,4 Prozent) dem Obstruktionsgrad 1 ( $FEV1 \geq 80\%$  des Sollmittelwertes,  $FEV1$  = forcierte expiratorische Einsekundenkapazität) zuzuordnen, bei dem es besonders wichtig ist, die Diagnose einer COPD nicht ohne eine vorliegende Symptomatik zu stellen [3]. Bei Nichtrauchern wurde unter Zugrundelegung dieser Lungenfunktionswerte eine Prävalenz der Atemwegsobstruktion von 9% gefunden. Die Autoren betonten die Limitationen der Anwendung des altersunabhängigen Grenzwertes der  $FEV1$  / FVC-Ratio (FVC = forcierte expiratorische Vitalkapazität), der bei fehlender Berücksichtigung des Vorliegens klinischer Beschwerden als Diagnosekriterium zu einer Überdiagnostik bei symptomfreien älteren Personen führen kann.

Die COPD ist eine obstruktive Ventilationsstörung, die überwiegend bei Rauchern auftritt.

### Pathophysiologie

Pathologisch anatomisch liegen bei der COPD zwei Komponenten vor. Inhalative Noxen induzieren bei den dazu prädisponierten Personen eine entzündliche Wandverdickung mit mehr oder weniger ausgeprägter Bronchospastik und konsekutiver Lumeneinengung der kleinen Bronchien und Bronchiolen. Ohne dass die einzelnen Zwischenschritte geklärt sind, kommt es zusätzlich zu einer Destruktion von Alveolarsepten (Emphysem) mit Verlust von Alveolarkapillaren. Diese Vorgänge führen im Verlauf im Allgemeinen erst nach dem 40. Lebensjahr (nach 20 Raucherjahren) zu einer klinischen Manifestation.

In der Lungenfunktionsprüfung ist dann eine Begrenzung des expiratorischen Luftflusses festzustellen, die sich pathophysiologisch additiv aus der entzündlichen Verdickung der Bronchialwand, einer bronchospastischen Komponente und der dynamischen Verengung der kleinen Atemwege durch eine reduzierte elastische Traktion ergibt. Sie wird am einfachsten und sensitivsten spirometrisch durch ein forciertes Ausatemmanöver erfasst und grafisch am deutlichsten in der Fluss-Volumen-Kurve dargestellt [4]. Das Lungenemphysem kann eine statische, die expiratorische Flusslimitation besonders bei erhöhter Atemfrequenz unter Belastung eine

dynamische Lungenüberblähung bedingen. Beide Mechanismen tragen über eine erhöhte Atemarbeit zur Dyspnoe bei.

Entzündliche Veränderungen der Bronchien und die reduzierte elastische Traktion tragen zur expiratorischen Flusslimitierung und zur Lungenüberblähung bei.

### Bausteine der Diagnose „COPD“: Symptomatik

Die häufigsten Symptome der COPD sind Belastungsdyspnoe, Husten mit oder ohne Auswurf und eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Weniger häufig werden vom Patienten hörbare Atemnebenegeräusche (Distanz-Giemen), thorakales Engegefühl oder Brustschmerz, verlängerte Ausatmung und Ruhedyspnoe genannt [4].

Treten diese Symptome in Verbindung mit einer Raucheranamnese oder einer anderen inhalativen Schadstoffexposition auf, ist die weitere Abklärung durch eine Spirometrie zu empfehlen [4]. Unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wurde 2015 die Leitlinie „Spirometrie“ (AWMF 020–017) aktualisiert. Dort werden die Durchführung der Spirometrie und die Maßnahmen zur Sicherung der Qualität (Kriterien der Reproduzierbarkeit und Akzeptabilität) ausführlich erläutert. Für die Beurteilung, ob eine obstruktive Ventilationsstörung vorliegt, wird die relative Einsekundenkapazität im forcierten Ausatemmanöver als  $FEV1$  / FVC-Ratio ermittelt. Die Verwendung einer zusätzlich in einem langsamen Atemmanöver in- oder expiratorisch ermittelten Vitalkapazität ( $VC_{max}$ ) als Bezugsgröße wird nicht mehr empfohlen, da zu diesem Parameter keine aktuellen international evaluierten Normwerte verfügbar sind.

Belastungsdyspnoe, Husten und eine reduzierte Belastbarkeit erfordern eine spirometrische Diagnostik.

### Postbronchodilatatorische Spirometrie

Die Bestätigung einer COPD erfordert den Nachweis einer postbronchodilatatorischen Atemwegsobstruktion. Auch die an der  $FEV1$  orientierten Schweregradeinteilungen beruhen auf der postbronchodilatatorischen Messung. Ein Bronchospasmodolysetest mit vorherigem Pausieren einer bronchodilatatorischen Vorbehandlung ist nur erforderlich, wenn die Abgrenzung zum Asthma unsicher ist. Dann kann die Besserung der  $FEV1$  um mehr als 400 ml oder die Normali-



sierung der Lungenfunktion nach Bronchospasmodolyse auf ein Asthma hinweisen [4].

Die spirometrisch gemessenen Parameter müssen auf Normalwerte (Sollmittelwerte) bezogen werden, die von Alter, Geschlecht, Größe und ethnischen Hintergrund abhängen [5]. Neben den Sollmittelwerten werden statistisch bei lungen-gesunden Nichtraucher auch die Streumaße (Standardabweichung) ermittelt, um Normalbereichsgrenzen festzulegen, die 95% der Gesunden umfassen. Das betrifft sowohl die FEV1 und die FVC als auch die FEV1/FVC-Ratio.

Seit Jahren wird diskutiert, ob dennoch aus pragmatischen Gründen für die FEV1/FVC-Ratio der altersunabhängige Grenzwert  $<0,7$  als Kriterium für die Atemwegobstruktion beibehalten werden soll. Die damit verbundenen Limitationen müssen berücksichtigt werden. Nach diesem Kriterium wird die Inzidenz und Prävalenz der COPD bei älteren Personen bei unzureichender Berücksichtigung der klinischen Symptomatik erheblich überschätzt. Als Alternative bietet sich der Bezug auf altersbezogene Normalbereichsgrenzen (lower limit of normal, LLN) auch für die FEV1/FVC-Ratio an. Diese Normalbereichsgrenzen wurden vor wenigen Jahren aus Daten eines großen Kollektivs extrahiert [5]. Die neuen Normwertgrenzen können für viele Lungenfunktionsgeräte in die Befunderstellungssoftware eingepflegt werden.

Vergleichende Längsschnittuntersuchungen zur Validierung der alternativ diskutierten Kriterien (LLN versus 0,7) anhand klinisch relevanter Endpunkte kommen bisher zu unterschiedlichen Ergebnissen [6]. Die aktuellen europäischen Leitlinien sind in ihren diesbezüglichen Empfehlungen uneinheitlich [7]. Bei angemessener Berücksichtigung der klinischen Symptomatik ist die statistische Korrektheit der zugrunde gelegten Normalbereichsgrenzen für die Diagnosestellung aus Sicht der Autoren weniger relevant.

Der Befund der postbronchodilatatorischen Spirometrie führt in Zusammenschau mit Angaben zur Exposition und Symptomatik zur Diagnose.

### Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei Verdacht auf COPD sollten anamnestisch die zugrundeliegenden Expositionen semiquantitativ erfasst werden, z.B. als Raucherjahre oder Packungsjahre, ebenso der aktuelle Raucherstatus sowie Hinweise auf Begleitkrankheiten und Differentialdiagnosen, besonders Asthma. Ein Erkrankungsbeginn in jüngerem Alter, weitere allergische Begleiterkrankungen und ein Verlauf mit beschwerdefreien Intervallen und anfallsweise auftretender Dyspnoe sprechen für Asthma, welches auch gleichzeitig mit der COPD als Komorbidität vorliegen kann. Nicht zuletzt sollte nach Exazer-

bationen und nach Auswirkungen der Erkrankung auf körperliche Aktivitäten im Alltag gefragt werden.

Bei der Inspektion und körperlichen Untersuchung wird der Allgemein- und Ernährungszustand festgehalten. Außerdem werden andere Krankheitsursachen und Begleitkrankheiten erfasst, wie Veränderungen des Thoraxskeletts bei Kyphoskoliose, Linksherzinsuffizienz oder Pleuraerguss. Erst in fortgeschrittenen Stadien oder während einer Exazerbation zeigen sich ähnlich wie bei einem Asthmaanfall die „typischen“ Zeichen der Atemwegobstruktion und Lungenüberblähung: kontinuierliche Atemnebengeräusche (Giemen und Brummen), eine Abschwächung des normalen Atemgeräusches, eine verstärkte Resonanz des Lungenklopfschalls und der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur bei der Ruheatmung [4].

Die körperliche Untersuchung unterstützt die Erfassung von Begleitkrankheiten.

### Weitere Diagnostik

Bei der Erstdiagnostik werden folgende apparative Untersuchungen empfohlen [4]:

- ▶ Röntgenaufnahmen des Thorax in 2 Ebenen zur Abgrenzung von alternativen Diagnosen wie Herzinsuffizienz, Pleuraerguss, interstitielle Lungenerkrankung oder Lungentumor,
- ▶ Elektrokardiogramm (EKG – Hinweise auf KHK?) und
- ▶ Blutbild (Anämie als Dyspnoe-Ursache? Polyglobulie als COPD-Folge?).

Eine Echokardiografie ist bei Hinweisen auf eine Linksherzinsuffizienz oder Verdacht auf ein Cor pulmonale angezeigt [4].

Eine Blutgasanalyse ist bei schwergradiger COPD, Polyglobulie und einem Cor pulmonale erforderlich. Bei einer pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung unter 92 Prozent wird sie empfohlen [4].

Eine weiterführende Lungenfunktionsdiagnostik kann bei der Abklärung von unklaren (nicht eindeutig interpretierbaren) oder zur Symptomatik diskrepanten spirometrischen Befunden hilfreich sein. Eine verminderte Vitalkapazität bei typischer obstruktiver Flussvolumenkurve ist nahezu immer Ausdruck der Lungenüberblähung infolge der COPD, die nur in Grenzfällen einer ganzkörperplethysmografischen Bestätigung bedarf. Eine Lungenüberblähung (Emphysem) kann auch ohne eindeutige Obstruktion in der Spirometrie vorkommen und wird in diesen Fällen mittels der Ganzkörperplethysmografie erfasst. Für den Schweregrad der Lungenüberblähung liegen allerdings keine prognostischen Daten vor [8]. Die Bestimmung des Atemwegwiderstandes bei Ruheatmung ist weniger sensitiv als die spirome-



**Tab. 1** Fragebögen zur Erfassung der COPD-Symptomatik und der Beeinträchtigung der Lebensqualität; Wertungen „von ... bis ...“ jeweils von symptomlos/-arm/deutlichste Verbesserung bis schwerste Beeinträchtigung/stärkste Verschlechterung.

	modifizierte Medical Research Council Dyspnoe-Skala (mMRC)	Basaler Dyspnoe-Index (BDI), Dyspnoe-Veränderungs-Index (TDI)	COPD Assessment Test (CAT)	St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)
erfasste Merkmale	Luftnot (Bezug auf Belastung und Gleichaltrige)	1. Funktionelle Einschränkung durch Dyspnoe, 2. Dyspnoe-Schwelle mit Bezug auf Leistung bzw. 3. Anstrengung; TDI: Veränderung in Bezug auf diese Kriterien	1. Husten, 2. Verschleimung, 3. Thoraxenge, 4. Belastungsdyspnoe, 5. Einschränkung häuslicher Aktivität, 6. Einschränkung außerhäuslicher Aktivität, 7. Schlafqualität, 8. Energie	50 Fragen: 8 Fragen zur Symptomatik in der Vergangenheit, 16 Fragen zur Einschränkung von Aktivitäten, 26 Fragen zur Auswirkung im Alltag und zum subjektiven Stellenwert
Stufen	5 mit Beschreibung (von 0 bis 4)	BDI: je 5 (von 4 bis 0), TDI: je 7 (von +3 bis -3), alle mit Beschreibung	je 6 (von 0 bis 5), visuelle Analogskala	2 (ja/nein) bis 5, alle mit Beschreibung, Gewichtung der Antworten (0 bis 100)
Ergebnis	Ablesung: von 0 bis 4	Summe BDI: von 12 bis 0, TDI: von +9 bis -9	Summe: von 0 bis 40	gewichtete Mittelung (Excel-Kalkulator): von 0 bis 100
Quelle	z. B. GOLD [2]	www.donaldmahler.com	GlaxoSmithKline	www.healthstatus.sgul.ac.uk

trische Erfassung der Flussbegrenzung im forcierten Ausatemungsmanöver. Sie kann aber bei wenig mitarbeitfähigen Patienten hilfreich sein.

Die Diffusionskapazität (DLCO) ist – im Unterschied zum Asthma – bei der COPD in Folge des reduzierten pulmonalen Kapillarovolumens (Emphysemkomponente) und eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses häufig vermindert und kann daher als differenzialdiagnostisches Kriterium Asthma/COPD herangezogen werden. Eine verminderte DLCO ist unabhängig von der FEV1 und stärker als ganzkörperplethysmografische Einschränkungen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [8].

Da es abgesehen von dem ohnehin zu empfehlenden Rauchstop keine Therapien mit einem richtungsweisenden Einfluss auf die Ausbildung oder den Verlauf der COPD gibt, wird die Einführung eines symptomunabhängigen Screenings mittels Spirometrie nicht empfohlen [9]. Die Suche nach empfindlicheren Methoden zur Früherkennung einer COPD bei spirometrisch unauffälligen Rauchern (z.B. computertomografisch erfassbares Emphysem) hat derzeit für die klinische Praxis keine Relevanz.

Diffusionsmessungen und Ganzkörperplethysmografie können bei unklaren Spirometriefunden weiterführen.

### Schweregradeinteilung

Die konventionelle Schweregradeinteilung der COPD berücksichtigt das Ausmaß der Atemwegsobstruktion. Zur Zeit werden verschiedene Einteilungen verwendet. Überwiegend wird dabei auf die Angabe der FEV1 in Prozent des Sollmittelwertes Bezug genommen. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass die Streubreite der Werte für die FEV1 mit dem Alter zunimmt, sodass die statistisch als untere Normal-

bereichsgrenze anzusetzende 5. Perzentile von etwa 80% des Sollmittelwertes bei 40-Jährigen auf unter 70% bei 80-Jährigen abnimmt [6]. Im höheren Alter wird bei einer nach LLN noch im Normalbereich liegenden FEV1 somit nach den weit verbreiteten GOLD-Kriterien eine mittelgradige Obstruktion (GOLD 2) diagnostiziert. Einige Vorschläge für eine neue Schweregradeinteilung werden in der Spirometrie-Leitlinie (AWMF 020-017) dargestellt. Für eine auf die neuen Normwertbereiche bezogene Einteilung gibt es bisher keinen Konsens, sodass in Befundberichten immer die Messwerte selber, die verwendeten Normalwerte und die Beurteilungsskala genannt werden sollten.

Während sich die konventionellen Schweregradeinteilungen nur an der Lungenfunktion ausgerichtet haben, hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass weitere Faktoren für die Prognose relevant sind. Das hat jedoch noch nicht zu einem allgemein akzeptierten Standard geführt. Die ABCD-Einteilung nach GOLD [2] stützt sich auf eine Matrix aus den drei Variablen Lungenfunktion, Grad der Dyspnoe oder anderer Symptome und Exazerbationshäufigkeit. Sie führt wegen der alternativ anwendbaren Symptomfragebögen zu keiner eindeutigen Klassifikation der einzelnen Patienten. Außerdem fehlt der Nachweis einer Verbesserung der Therapieergebnisse durch die Orientierung von Therapieentscheidungen an dem ABCD-Schema oder einem der anderen prognostischen Indizes. Eine Umfrage hat gezeigt, dass sich die GOLD-ABCD-Klassifikation bisher bei deutschen Pneumologen nicht durchgesetzt hat (Mitteilungsheft 3/2014 des Bundesverbandes der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner).

Für die Aufklärung des Patienten über die Erkrankung und ihre Prognose sollten die bekannten prognostischen Faktoren berücksichtigt werden. Dazu gehören neben der Lungenfunktionseinschränkung die Häufigkeit von Exazerbationen, das Ausmaß der Dyspnoe oder anderer Symptome, eine reduzierte körperliche Leistungsfähig-



keit, der Umfang körperlicher Aktivität, der Raucher-Status und Untergewicht. Ein reduziertes Niveau körperlicher Aktivität wird bereits bei mäßiger Lungenfunktionseinschränkung angegeben [10].

Während in klinischen Studien zur Erfassung der Symptomatik bzw. der Lebensqualität häufig der St. George's Respiratory Questionnaire verwendet wird, ist für eine standardisierte Erfassung in der Praxis der weniger aufwendige COPD Assessment Test (CAT) eher geeignet. Zur alleinigen Quantifizierung der Dyspnoe gibt es die modifizierte MRC-Skala (mMRC), zum Vergleich s. **Tab. 1**.

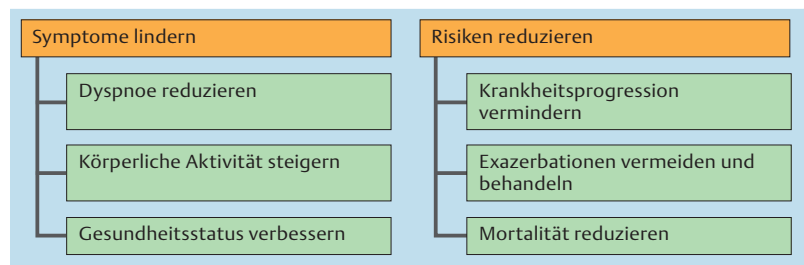
Der Schweregrad der Atemwegsobstruktion ist nur ein Baustein für eine individuelle Abschätzung der Prognose.

## Therapie – nicht-medikamentös

Die Therapie zielt in Kenntnis der begrenzten Möglichkeiten auf eine Reduktion der COPD-bedingten Letalität sowie auf die Erhaltung und Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Es wird angestrebt, akute und chronische Beeinträchtigungen (z. B. Exazerbationen, Begleit- und Folgeerkrankungen) und eine rasche Progredienz der Erkrankung sowie Einschränkungen der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag zu vermeiden (**Abb. 1**). Die erforderlichen Therapieentscheidungen sollten in Kenntnis der Evidenz im Konsens mit dem aufgeklärten Patienten unter Berücksichtigung von dessen Präferenzen getroffen werden.

Die Beendigung des Zigarettenrauchens kann das Fortschreiten der COPD (die beschleunigte Abnahme der FEV1 im Vergleich zu gesunden Nichtrauchern) aufhalten oder zumindest verlangsamen [11]. Tabakentwöhnung verbessert die Exazerbationshäufigkeit und die Prognose. Die dazu notwendigen Strategien wurden in einer 2014 aktualisierten S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. dargestellt ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_s3leitlinien/020-0051\\_S3\\_Tabakentw%C3%B6hnung\\_bei\\_COPD\\_2014-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_s3leitlinien/020-0051_S3_Tabakentw%C3%B6hnung_bei_COPD_2014-03.pdf)).

Weitere nichtmedikamentöse Maßnahmen können als pneumologische Rehabilitation zusammengefasst werden. Sie umfassen ein allgemeines körperliches Training, Training der Atemmuskulatur, Patientenschulungen zum Umgang mit akuter Dyspnoe und zum Erkennen der Zeichen einer beginnenden Exazerbation, Hilfen zur emotionalen Stabilisierung sowie bei der supportiven sozialen Vernetzung. Der Effekt dieser Maßnahmen ist in Bezug auf die Dyspnoe, die körperliche Belastbarkeit, die Lebensqualität, Fatigue und emotionale Faktoren gut belegt [12]. Die ambulante Rehabilitation und insbesondere der Lungensport sind auch in weniger fortgeschrittenen Stadien



**Abb. 1** Behandlungsziele der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (in Anlehnung an die GOLD-Empfehlungen [2]).

der Erkrankung sinnvoll und können zur Aufrechterhaltung eines gesteigerten körperlichen Aktivitätsniveaus beitragen [13].

Der Rauchstopp ist die wirksamste Maßnahme zur Verbesserung der Prognose.

## Medikamente

Die medikamentöse Behandlung der COPD erfolgt in erster Linie durch inhalativ anzuwendende Wirkstoffe. An erster Stelle stehen Bronchospasmolytika (Bronchodilatoren). Ihr bronchien-erweiternder Effekt ist aufgrund der vorliegenden irreversiblen strukturellen Veränderungen bei der COPD im Vergleich zum Asthma weniger ausgeprägt und weniger deutlich in der Lungenfunktion messbar. Eine Abnahme der Dyspnoe und eine verbesserte Belastbarkeit werden dennoch häufig erreicht. Neben der Abnahme der Obstruktion trägt dazu vor allem die Verringerung der Lungenüberblähung und die damit einhergehende Verbesserung der Atemmechanik bei. Die langwirksamen Bronchodilatoren reduzieren auch das Exazerbationsrisiko [14].

Der Einsatz von Bronchodilatoren orientiert sich an der Symptomatik, den Lungenfunktionsbefunden und der Häufigkeit vorangegangener Exazerbationen. Bei einer geringfügigen Einschränkung der Lungenfunktion ohne anhaltende Symptome ist die bedarfsweise Anwendung raschwirksamer Bronchodilatoren ausreichend. Dafür stehen die Betasympathomimetika Salbutamol, Fenoterol oder Terbutalin (SABA) und mit einem etwas weniger raschen Wirkbeginn das Anticholinergikum (SAMA) Ipratropiumbromid zur Verfügung.

Inhalative Bronchospasmolytika können Dyspnoe über verschiedene Mechanismen lindern.

**Tab. 2** Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbare langwirksame Bronchodilatoren.

	Wirkstoff(e)	Handelsname(n)	Inhalator	Applikationsfrequenz
langwirksame Betarezeptor-Agonisten (LABA)	Formoterol	Oxis, Foradil, Foradil P, Fomoterol-Generika	Dosieraerosol/Pulver-Inhalator	2×/Tag
	Salmeterol	Serevent, Generika	Dosieraerosol/Pulver-Inhalator	2×/Tag
	Indacaterol	Onbrez 150/300 µg Breezhaler	Pulver-Inhalator	1×/Tag
	Olodaterol	Striverdi Respimat	Dosieraerosol	1×/Tag
langwirksame Anticholinergika (LAMA)	Tiotropium	Sprivia, Sprivia Respimat	Dosieraerosol/Pulver-Inhalator	1×/Tag
	Glycopyrronium	Seebri Breezhaler	Pulver-Inhalator	1×/Tag
	Acridinium	Bretaris/Eklira Genuair	Pulver-Inhalator	2×/Tag
	Umeclidinium	Incruse	Pulver-Inhalator	1×/Tag
Fixkombinationen LABA + LAMA	Glycopyrronium + Indacaterol	Ultibro Breezhaler	Pulver-Inhalator	1×/Tag
	Umeclidinium + Vilanterol	Anoro	Pulver-Inhalator	1×/Tag
	Acridinium + Formoterol	Brimica/Duaklir Genuair	Pulver-Inhalator	2×/Tag
	Tiotropium + Olodaterol	Spiolto Respimat	Dosieraerosol	1×/Tag

### Langwirksame Betasympathomimetika und Anticholinergika

Bei häufig auftretender oder stärker ausgeprägter Symptomatik, bei vorangegangenen Exazerbationen sowie bei Patienten, die ihre körperlichen Aktivitäten zur Symptomvermeidung reduzieren, ist eine medikamentöse Dauertherapie indiziert [2]. Dabei haben sich langwirksame Bronchodilatoren als Mittel der ersten Wahl etabliert. Diese werden unterteilt in langwirksame Betasympathomimetika (long-acting beta-adrenergic agonists – LABA) und langwirksame Anticholinergika (long-acting muscarinic antagonists – LAMA). Auch fixe Kombinationen von LABA und LAMA werden angeboten (► Tab. 2). Die umfangreichsten Studiendaten und klinischen Erfahrungen liegen für die LABA Formoterol und Salmeterol und das LAMA Tiotropium vor.

Langwirksame Bronchodilatoren verbessern in der Dauertherapie die Lungenfunktion signifikant. Die mittlere Verbesserung der vor der morgendlichen Dosis gemessenen FEV<sub>1</sub> („trough FEV<sub>1</sub>“) liegt für Monopräparate im Vergleich zu Placebo nach einschlägigen Cochrane Reviews in der Größenordnung der kleinsten klinisch relevanten Änderung (MCID) von etwa 100 ml:

- ▶ Salmeterol 101 ml [15],
- ▶ Formoterol 45 ml [15],
- ▶ Indacaterol 149 ml [16],
- ▶ Tiotropium 119 ml [17].

Die Ergebnisse für Messungen nach der morgendlichen Applikation sind ähnlich. Offenbar kommt es in der Dauertherapie nicht zu einem Wirkungsverlust [18]. Der Unterschied zwischen Salmeterol und Formoterol gleicht sich nach 12 Monaten aus (59 bzw. 53 ml) [15].

Auch die in Studien mit Fragebögen erfasste Dyspnoe und andere Symptome bessern sich im Vergleich zu Placebo signifikant. Der mittlere Effekt liegt ebenfalls im Bereich der minimalen klinisch relevanten Unterschiede (MCID: 1 Punkt für den Dyspnoe-Index TDI, 4 Punkte für SGRQ). In Res-

ponderanalysen wird der Anteil der Patienten ermittelt, die sich mit dem jeweiligen Präparat gegenüber dem Ausgangswert um mehr als die MCID bessern. Auch unter Placebo kommt es in Studien durch ein Zusammenwirken des Placebo-Effektes, der intensiveren Betreuung im Rahmen einer Studie, der statistischen „regression to the mean“ und der höheren Wahrscheinlichkeit eines Studieneinschlusses zu einem Zeitpunkt mit verstärkter Symptomatik im Krankheitsverlauf zu Verbesserungen in diesen Indizes. Auch ein höherer Anteil von schwerer beeinträchtigten Patienten unter den Studienabbrechern trägt zur Verbesserung der Mittelwerte bei. In den Verumarmen erleben zusätzlich etwa 10% der Patienten bei einer Monotherapie mit einem langwirksamen Bronchodilator eine subjektiv spürbare Verbesserung (≥MCID) [15–18].

Die subjektive Wahrnehmung des Therapieeffektes muss erfasst und in der Beratung beachtet werden.

### LABA und LAMA kombinieren?

Kombinationen aus LABA und LAMA zeigen im Vergleich zu den jeweiligen Monosubstanzen im Mittel eine weitere Verbesserung von FEV<sub>1</sub>, Dyspnoe und Symptomen. Die FEV<sub>1</sub> verbessert sich gegenüber den Einzelwirkstoffen um 20 bis 100 ml [15], gegenüber Placebo um 200–245 ml [19]. Die Effektstärken für die mit den TDI- und SGRQ-Fragebögen erfasste Symptomatik liegen unterhalb der jeweiligen MCID. Die Zahl der „Responder“ erhöht sich jeweils maximal um 10% [19]. Für das Therapieziel der Exazerbationsvermeidung sind sowohl LAMA als auch LABA wirksam. In zwei großen Studien (POET-COPD und den Monotherapie-Armen in SPARK) verlängerte Tiotropium die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation stärker als Salmeterol, bzw. Glycopyrronium [20,21]. Kombinationen



aus LABA und einem inhalativen Kortikoid (ICS) vermeiden mittelschwere Exazerbationen wirksamer als LABA alleine, aber nicht stärker als Tiotropium [14]. Kombinationen aus LABA und LAMA vermeiden Exazerbationen nicht wirksamer als LAMA alleine, insbesondere nicht im Vergleich zu Tiotropium [14,21].

Eine direkte Vergleichsstudie zwischen der fixen LABA/LAMA-Kombination Umeclidinium/Vilanterol und der freien Kombination von Tiotropium und Indacaterol wurde vor kurzem veröffentlicht und zeigte eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf die FEV1. Signifikante Unterschiede bei der Dyspnoe, der Symptomatik und den zusammengefassten mittelschweren und schweren Exazerbationen fanden sich nicht [22]. Indirekte Vergleiche der verfügbaren LAMA/LABA-Fixkombinationen zeigen eine weitgehend übereinstimmende Wirksamkeit [23].

Zusammengefasst: Inhalative Bronchodilatoren sind die Basis der medikamentösen Therapie bei COPD. Die Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit zwischen den beiden Wirkstoffklassen, den einzelnen Wirkstoffen und zwischen Monotherapien und Kombinationen wurden nur teilweise in direkten Vergleichsstudien erfasst und sind als gering einzuschätzen.

Ein Teil der Patienten profitiert von einer Therapie-  
eskalation von einer Monotherapie zur dualen  
bronchodilatatorischen Therapie.

## Nebenwirkungen

Da sowohl Anticholinergika als auch Betasympathomimetika die Herzfrequenz steigern, müssen bei der Behandlung der dazu disponierten und älteren Patienten mit diesen Wirkstoffgruppen kardiale Nebenwirkungen beachtet werden. Die Datenlage ist hierzu leider unzureichend, da ein höheres Alter und eine relevante kardiale Komorbidität einer Aufnahme in Therapiestudien häufig entgegenstehen. In Fall-Kontroll-Studien fanden sich Risikosignale für kardiovaskuläre Ereignisse und einen plötzlichen Herztod unter Therapie mit LAMA oder LABA sowie einer kombinierten bronchodilatatorischen Therapie, die sich in randomisierten kontrollierten Studien bisher nicht bestätigt haben [24].

Unter inhalativen Anticholinergika kann es zu Mundtrockenheit und bei entsprechend disponierten Patienten zu Blasenentleerungsstörungen und Augendruckerhöhungen kommen [24].

Unter LABA ist mit Palpitationen, Tremor und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen zu rechnen. Diese Nebenwirkungen können die tolerierte Dosis im Einzelfall limitieren. Hypokaliämien oder Hyperglykämien scheinen bei COPD-Patienten (im Unterschied zu Asthmatikern) nicht gehäuft aufzutreten [24].

Auch Bronchodilatoren werden nicht immer  
nebenwirkungsfrei vertragen.

## Inhalative Kortikosteroide

Die der COPD zugrunde liegende Entzündungskomponente ist im Vergleich zum Asthma weniger Kortison-empfindlich. Inhalative Kortikosteroide (ICS) können die Mortalität nicht senken und haben einen begrenzten Stellenwert im Hinblick auf das Behandlungsziel einer Reduktion von Exazerbationen. Sie sind in Kombination mit einem LABA für Patienten mit einer schwergradigen Atemwegsobstruktion (FEV1 < 50% des Sollwertes) **und** mindestens 2 Exazerbationen (oder einer schweren Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt) im Jahr vor Therapiebeginn indiziert. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen und weil auch langwirksame Bronchodilatoren zur Reduktion von Exazerbationen beitragen, werden die ICS in letzter Zeit kritischer bewertet. In mehreren kontrollierten Studien sowie in Beobachtungsstudien zeigte sich zusätzlich zu den lokalen Nebenwirkungen der ICS (Mundsoor, Heiserkeit) eine erhöhte Inzidenz von Pneumonien bei den mit ICS behandelten COPD-Patienten. Nach der aktuellen Risikobewertung der EMA reichen die Daten nicht aus, um Unterschiede im Pneumonierisiko zwischen den einzelnen Wirkstoffen oder verschiedenen Dosierungen festzustellen ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled\\_corticosteroids\\_for\\_chronic\\_obstructive\\_pulmonary\\_disease/human\\_referral\\_prac\\_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)). Als weitere potenzielle Nebenwirkung der ICS ist ein Beitrag zur Entwicklung einer Katarakt zu beachten. Die Daten zu osteoporotischen Frakturen, Neumanifestation oder Verschlechterung eines Diabetes mellitus, einer leicht verletzlichen Haut, eines erhöhten Thromboembolierisikos sowie einer verstärkten Anfälligkeit für Tuberkulose unter ICS sind nicht eindeutig [24].

ICS-Monotherapien sind für die COPD nicht zugelassen. Ein Cochrane Review zeigte, dass ICS auch in fixer Kombination mit LABA die schweren Exazerbationen im Vergleich zu LABA allein nicht reduzieren [25]. Tiotropium ist einer LABA/ICS-Kombination mindestens gleichwertig [14]. In der vor kurzem veröffentlichten FLAME-Studie zeigte sich bei Patienten mit mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr eine stärkere Reduktion der Exazerbationen durch die Indacaterol/Glycopyrronium Fixkombination im Vergleich zu Fluticason/Salmeterol [26]. In der GOLD-Strategie werden LAMA neben LABA/ICS-Kombinationen gleichrangig als Mittel der ersten Wahl empfohlen [2].



Die Bilanz von Nutzen und Risiken der ICS (in Kombination mit LABA) fällt bei COPD-Patienten mit gleichzeitig bestehendem Asthma eindeutig positiv aus [25]. Eine weitere Untergruppe von Patienten mit schwergradiger Obstruktion, die eindeutig von ICS profitiert, ist bislang nicht sicher identifizierbar [7]. Die Sicherheit des Absetzens von ICS wurde durch eine kontrollierte Studie bei Patienten mit COPD, einer FEV<sub>1</sub> unter 50% des Sollmittelwertes (im Mittel 34% des Sollwertes) und mit mindestens einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr geprüft [27]. Es kam insgesamt nicht zu vermehrten Exazerbationen oder verstärkten Symptomen. Die FEV<sub>1</sub> war nach einem Jahr in der Absetzgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Tripel-Therapie aus LABA, LAMA und ICS) im Mittel um 43 ml reduziert. Das in dieser Studie angewandte stufenweise Ausschleichen des ICS (Reduktion von 1000 µg Fluticason pro Tag auf 500, 200 und 0 im 6-Wochen-Rhythmus) kann im klinischen Alltag an der Dosis der ICS-Vorbehandlung ansetzen. Die Absetzphase sollte mit verstärkten Kontrolluntersuchungen begleitet werden, um Patienten mit einem zuvor durch das ICS maskierten Asthma zu erkennen.

Wegen des erhöhten Pneumonie-Risikos und wegen einer vergleichbaren Wirksamkeit von LAMA bzw. LAMA + LABA sollten inhalative Kortikosteroide nur nach kritischer Abwägung von Nutzen und Risiko und im Rahmen der zugelassenen Indikationen eingesetzt werden.

### Inhalatoren

Die inhalativen Therapien können nur bei korrekter Bedienung des Inhalators und guter Inhalationstechnik wirksam sein. Dazu ist eine Einweisung oder Schulung des Patienten erforderlich. Die Inhalationstechnik sollte in der Praxis regelmäßig überprüft werden. Nicht jeder Inhalator ist für jeden Patienten geeignet. Die Anwendung von klassischen Druckgas-Dosieraerosolen setzt die Fähigkeit voraus, die Einatmung zeitlich mit der manuell ausgelösten Dosisabgabe zu koordinieren. Die Anwendung von Pulverinhalatoren erfordert weniger Koordinationsleistung, aber das rasche Erreichen einer ausreichend hohen inspiratorischen Flussrate. Eine Alternative für Patienten mit Koordinationsproblemen und niedrigem Inspirationsfluss ist die Anwendung eines Dosieraerosols mit einem Spacer, eines atmungsgetriggerten Dosieraerosols oder eines Gerätes ohne Treibgas (Respimat®) [28]. Kurze Videos der Deutschen Atemwegsliga (<http://www.atemwegsliga.de/> – Menüpunkt „Richtig inhalieren“) und wirkstofffreie Demonstrationsmuster helfen bei der Patientenschulung. Ein Wechsel des Inhalationssystems aufgrund von kostenträgerspezifischen Arzneimittelrabattverträgen ist kontraproduktiv.

Die richtige Anwendung des Inhalators muss geschult und bei Folgekontakten kontrolliert werden.

### Weitere Medikamente

Die therapeutische Breite und die Wirksamkeit von Theophyllin in Bezug auf die Verbesserung der Lungenfunktion und die Vermeidung von Exazerbationen sind gering. In den aktuellen Leitlinien wird dieser Wirkstoff nicht mehr oder als Mittel der fernerer Wahl für Patienten mit besonders schwer beherrschbarer Symptomatik genannt [7]. Wegen additiver Nebenwirkungen sollte Theophyllin nicht zusammen mit Roflumilast verordnet werden.

Seit 2010 ist mit dem Phosphodiesterase-4-Hemmer Roflumilast ein weiteres Xanthinderivat für Patienten mit schwerer COPD als Begleitbehandlung zur bronchodilatatorischen Therapie verfügbar. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist auf Patienten mit der Symptomatik einer chronischen Bronchitis, einer postbronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> unter 50 Prozent des Sollmittelwertes und häufigen Exazerbationen in der Anamnese beschränkt. Bekannte Nebenwirkungen sind Übelkeit, Durchfall, Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Suizidalität und Vorhofflimmern. Dadurch kam es auch in der 2015 veröffentlichten REACT-Studie in den ersten 4 Wochen häufiger zu Therapieabbrüchen [29]. In dieser Studie senkte Roflumilast additiv zu Standardtherapien die Rate mittelschwerer und schwerer Exazerbationen relativ um etwa 13% (Signifikanz abhängig von der statistischen Methode). Die Zeit bis zur ersten Exazerbation war nicht signifikant verlängert. Der Stellenwert von Roflumilast in der Behandlung der COPD ist noch unklar [7].

Orale Kortikosteroide sind in der Langzeittherapie der COPD kontraindiziert [14]. Ein Beitrag zur Vermeidung von Exazerbationen ist nicht belegt. Demgegenüber sind die Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Steigerung von Körpergewicht und Blutdruck, Nebennierensuppression etc. unstrittig.

Der Stellenwert von Mukolytika zur Reduktion von Exazerbationen der COPD ist nicht gesichert. Ein aktualisiertes Cochrane Review zeigt, dass neuere methodisch besser abgesicherte Studien schwächere oder keine Effekte ergaben [30].

Die Daten zur vorbeugenden Dauerbehandlung mit Antibiotika (am meisten erprobt: Makrolide) bei Patienten mit gehäuften Exazerbationen sind uneinheitlich [31]. Wegen des Risikos von Nebenwirkungen und einer Resistenzentwicklung wird diese off-label Anwendung nicht empfohlen [2]. Eine individuell zu entscheidende Ausnahme kann sich bei Patienten mit primären Bronchiektasen als Komorbidität ergeben.





Oral einzunehmende Medikamente spielen kaum eine Rolle in der COPD-Therapie.

## Impfungen

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission und allen Leitlinien sind bei COPD die Impfungen gegen die saisonale Influenza und gegen Pneumokokkeninfektionen indiziert. Für die Influenza-Impfung liegen Studiendaten von begrenzter Qualität vor, die eine Reduzierung der durch Influenza ausgelösten Exazerbationen wahrscheinlich machen [14]. Für die Pneumokokkenimpfung ist eine Senkung der Exazerbationsrate bei COPD-Patienten nicht belegt. Spezielle Untersuchungen des im indirekten Vergleich zum 23-valenten Polysaccharidimpfstoff wirksameren 13-valenten Konjugatimpfstoffs an COPD-Patienten (oder entsprechende Subgruppenanalysen) sind bisher nicht publiziert. Eine Auffrischung der Pneumokokken-Impfung wird für die Indikation COPD nicht mehr empfohlen.

## Weitere nicht-medikamentöse Therapien

Bei COPD mit respiratorischer Insuffizienz kann die Langzeitsauerstofftherapie (LTOT, mindestens 15, optimal 20 Stunden/Tag) eingesetzt werden. Sie ist bei einem durch wiederholte Messungen innerhalb von 3 Wochen unter optimierter medikamentöser Therapie bestätigten arteriellen Sauerstoffpartialdruck unter 55 mmHg angezeigt. Ein lebensverlängernder Effekt wurde vor über 30 Jahren nachgewiesen. Bei Polyglobulie, sekundärem pulmonal arteriellem Hypertonus und Rechtsherzinsuffizienz ist sie bereits ab einem  $\text{PaO}_2$  von 60 mmHg indiziert. Indikationen ohne gesicherte Auswirkung der LTOT auf die Prognose sind die nur im Schlaf und die nur unter körperlicher Belastung auftretende Hypoxämie. Die Kosten für eine mobile Sauerstoffversorgung können zur Verbesserung der Belastbarkeit auch bei ausschließlich unter Belastung auftretender Hypoxämie nach entsprechender Testung im Einzelfall von den Krankenkassen übernommen werden [32].

Der Nutzen einer operativen Lungenvolumenreduktion ist für sorgfältig selektierte Patienten mit fortgeschrittenem oberlappenbetonten Emphysem belegt [2]. Die Indikationsstellung gehört in die Hand eines erfahrenen interdisziplinären Teams. Kriterien für eine Meldung zur Lungentransplantation sind etabliert. Mangels Spenderorganen wird nur ein kleiner Teil der gemeldeten Patienten transplantiert.

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion kann bei ausgesuchten Patienten mit schwergradiger Atemwegsobstruktion und deutlicher Lungenüberblähung die Lungenfunktion und die kör-

perliche Leistungsfähigkeit verbessern. Diese Patienten sollten in erfahrenen Zentren und nach Möglichkeit im Rahmen klinischer Studien behandelt werden [2,33].

Der Nutzen einer nicht-invasiven Langzeitbeatmung in Bezug auf Mortalitätsreduktion und Verbesserung der Lebensqualität ist aufgrund der uneinheitlichen Studienlage nicht abschließend geklärt. Ein positiver Einfluss auf die Mortalität wurde in einer neueren Studie bei persistierender Hyperkapnie ( $\text{pCO}_2 > 7 \text{ kPa} = 51,9 \text{ mmHg}$ ) gezeigt. Voraussetzung war, dass die für eine Reduktion des  $\text{PaCO}_2$  um 20% unter Spontanatmung erforderlichen hohen Beatmungsdrücke und die dafür erforderliche Beatmungsintensität vom Patienten toleriert wurden [34].

Die sorgfältige Prüfung der Indikation zur Langzeitsauerstofftherapie ist ein wichtiger Gesichtspunkt in der COPD-Therapie.

## Behandlung der Exazerbationen

Als akute Exazerbation wird eine mehr als einen Tag anhaltende über Tagesschwankungen hinausgehende Verschlechterung der Symptomatik bezeichnet, die zu einer Intensivierung der Medikation führt. Auslöser sind oft Infektionen. Weniger häufig sind andere Ursachen wie Luftverschmutzung oder extreme Witterungsbedingungen und extrapulmonale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Pleuraerguss u.a.). Die Ursache wird häufig nicht gefunden.

Die antiobstruktive Therapie wird durch inhalative kurzwirksame Betamimetika und Anticholinergika intensiviert. Die Applikation über Vernebler oder Spacer verbessert das Erreichen des Wirkortes. Daneben werden systemische Kortikosteroide eingesetzt. Die orale Verabreichung von Kortikosteroiden ist der parenteralen grundsätzlich gleichwertig. Eine 5-tägige Behandlung mit 40 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag wird empfohlen [2]. Sie ist einer längeren Therapie-dauer nicht unterlegen. Besonders schwere Exazerbationen müssen intensivmedizinisch behandelt werden. Der Einsatz nicht-invasiver Beatmungstechniken hilft, tracheale Intubationen und die damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden, reduziert nosokomiale Infektionen und senkt die Krankenhausmortalität [2].

Circa die Hälfte der Exazerbationen wird durch bakterielle oder virale Infektionen ausgelöst. Die Erregerdiagnostik aus Sputum ist für die Beurteilung der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie im Allgemeinen wenig hilfreich, da bei einem Bakteriennachweis keine sichere Unterscheidung zwischen Besiedlung und Infektion möglich ist. Serologische Entzündungsparameter sind bei der Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Infektion ebenfalls unsicher. Die



Entscheidung über den Einsatz von Antibiotika orientiert sich daher an klinischen Kriterien. Der Nutzen von Antibiotika in der Behandlung von Exazerbationen ist nur für schwerkranke Patienten belegt, die zusätzlich zur verstärkten Dyspnoe sowohl ein gesteigertes Sputumvolumen als auch eine Purulenz des Sputums angeben, sowie für beatmete Patienten. Für die Wirkstoffauswahl kann die kulturelle Erregerdiagnostik hilfreich sein. Jede Exazerbation ist Anlass zur Überprüfung der Dauertherapie sowie des Schulungs- und Rehabilitationsbedarfs des betroffenen Patienten.

Die Indikation für Antibiotika bei einer akuten Exazerbation orientiert sich an klinischen Kriterien.

### Fazit für die Praxis



Die Voraussetzungen für eine flächendeckende Diagnostik der COPD sind aufgrund der weitverbreiteten Ausstattung von Hausarztpraxen mit Spirometern gut. Ein qualitätsgesichert erhobener und interpretierter spirometrischer Befund ist das Kernelement der Diagnostik. Pneumologen haben gegenüber den Allgemeinärzten hier einen wichtigen didaktischen Auftrag, der beispielsweise in gemeinsamen Qualitätszirkeln umgesetzt werden kann. In der lungenfachärztlichen Diagnostik können unklare spirometrische Befunde durch weiterführende Lungenfunktionsuntersuchungen abgeklärt werden.

Das Fortschreiten der Lungenfunktionseinschränkung bei der COPD kann nur durch die Aufgabe des Rauchens (bzw. die Beendigung anderweitiger Schadstoffexpositionen) verringert werden. Das Augenmerk sollte bereits in den Anfangsstadien auf die Erhaltung der körperlichen Belastbarkeit und die Aufrechterhaltung eines möglichst hohen Niveaus physischer Aktivität durch rehabilitative Maßnahmen („Lungensport“) gerichtet werden.

Durch inhalative Bronchospasmolytika kann eine partielle Beschwerdelinderung und eine Reduzierung von Exazerbationen erreicht werden. Mittel der Wahl sind für Patienten mit anhaltender Symptomatik langwirksame Bronchodilatoren. Ein an den Schweregraden der Obstruktion orientiertes Stufenschema kann sich derzeit auf keine ausreichende Evidenz stützen. LABA und LAMA unterscheiden sich nicht in relevantem Ausmaß in ihrer Wirksamkeit. Die Auswahl zwischen einem LABA und einem LAMA kann sich an der individuellen Disposition zu den speziellen Nebenwirkungen und am Kostenaspekt orientieren. Die Auswirkung der einzelnen verordneten Wirkstoffe auf die Symptome, das Aktivitätsniveau und die Lungenfunktionseinschränkung des jeweiligen Patienten sowie die individuellen Nebenwirkungen sollten die Therapie leiten. Eine

unzureichende Symptomlinderung kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz Anlass für einen Wechsel zur jeweils anderen Wirkstoffklasse, zu einem anderen Wirkstoff der gleichen Klasse oder zu einem anderen Inhalatortyp sein. Fixe Kombinationen aus LABA und LAMA können in Einzelfällen stärkere Effekte zeigen und die Anwendung vereinfachen.

Die korrekte Inhalationstechnik mit dem jeweiligen Applikationssystem sollte geschult und regelmäßig überprüft werden. Die Schulung zum Verhalten bei interkurrent zunehmender Dyspnoe beinhaltet einen Aktionsplan zur Abwendung einer Exazerbation unter anderem durch die zusätzliche Anwendung eines kurzwirksamen Betasympathomimetikums oder Anticholinergikums. Ein niedrigschwelliger Zugang zu ärztlicher (erforderlichenfalls auch fachärztlicher) Hilfe kann dazu beitragen, stationär behandlungsbedürftige Exazerbationen zu vermeiden [14].

Eine komplexe Therapie kann zu mangelhafter Adhärenz führen. Bei gleichzeitigem Vorliegen von COPD und Asthma sind ICS in Kombination mit Bronchodilatoren indiziert. Bei COPD ohne Asthmakomponente sollten die Indikation für ein ICS und die Möglichkeit, es abzusetzen, überprüft werden. Für die häufig verordnete Tripeltherapie aus LABA, LAMA und ICS ist die Datenlage unzureichend [7].

### Interessenkonflikt



R. Burkhardt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

W. Pankow erhielt Vortragshonorare und/oder finanzielle Unterstützung für Fortbildungsveranstaltungen von Almirall, AstraZeneca, Bayer Vital, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Infectopharm, Hocham, Pfizer, Roche.

### Literatur

- 1 Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP 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 Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie* 2007; 61: e1 – e40
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated December 2015. Im Internet: 2016: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) Stand: 29.04.2016
- 3 Geldmacher H, Biller H, Herbst A et al. Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2609 – 2614
- 4 Burkhardt R, Pankow W. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl International* 2014; 111: 834 – 846
- 5 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324 – 1343



- 6 Soriano JB, Suissa S. Ageing lungs and very elderly COPD: anytime and anywhere. *Eur Respir J* 2016; 47: 379–381
- 7 Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J* 2016; 47: 625–637
- 8 Enright P. Body plethysmography is not helpful for COPD diagnosis, determination of severity, phenotyping, nor response to therapy. *COPD* 2015; 12: 595–597
- 9 US Preventive Services Task Force (USPSTF) Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016; 315: 1372–1377
- 10 Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax* 2014; 69: 731–739
- 11 Lee P, Fry J. Systematic review of the evidence relating FEV1 decline to giving up smoking. *BMC Med* 2010; 8: 84
- 12 Puhon M. Pulmonale Rehabilitation. *Der Pneumologe* 2015; 12: 197–202
- 13 Spielmanns M, Göhl O, Schultz K et al. Lungensport: Ambulantes Sportprogramm hilft langfristig bei COPD. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1001–1005
- 14 Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society guideline. *Chest* 2015; 147: 894–942
- 15 Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 2013: CD010177
- 16 Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 2015: CD010139
- 17 Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 2014: CD009285
- 18 Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochr Datab Syst Rev* 2014: CD010844
- 19 Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting  $\beta$ -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016; 71: 15–25
- 20 Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–1103
- 21 Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199–209
- 22 Kalberg C, O'Dell D, Galkin D et al. Dual bronchodilator therapy with umeclidinium/vilanterol versus tiotropium plus indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Drugs in R&D* 2016; 16: 217–227
- 23 Calzetta L, Rogliani P, Matera MG et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2016; 149: 1181–1196
- 24 Hanania NA. Evaluating the safety of COPD medications: an evidence-based review. *Chest* 2013; 144: 1357–1367
- 25 Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* 2015; 45: 525–537
- 26 Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222–2234
- 27 Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–1294
- 28 Dekhuijzen PNR, Vincken W, Virchow JC et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med* 2013; 107: 1817–1821
- 29 Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring U-M et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857–866
- 30 Poole P, Chong J, Cates C. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Datab Syst Rev* 2015: CD001287
- 31 Ni W, Shao X, Cai X et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: 1–13
- 32 Koehler U, Hildebrandt O, Jerrentrup L et al. Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) – Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? *Pneumologie* 2014; 68: 193–198
- 33 Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoscopic volume reduction in COPD. *Dtsch Arztebl International* 2014; 111: 827–833
- 34 Köhnlein T, Windisch W, Köhler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698–705



## CME-Fragen **Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) – Rationale Diagnostik und Therapie**

**1** Wie hoch ist die Prävalenz der COPD Schweregrad  $\geq 2$  nach rein spirometrischen Kriterien (GOLD) bei mindestens 40-jährigen Personen in Deutschland?

- A unter 2%
- B 2–5%
- C 5–8%
- D 10–12%
- E über 15%

**2** Welches ist ein typisches Symptom der COPD?

- A reduzierte körperliche Belastbarkeit
- B Kopfschmerzen
- C Palmarerythem
- D Lidödeme
- E Haarausfall

**3** Welche Lungenfunktionsuntersuchung sichert die Diagnose einer COPD?

- A Peak-Flow-Messung
- B postbronchodilatatorische Spirometrie
- C Compliance-Messung
- D unspezifische bronchiale Provokationstestung
- E Spiroergometrie

**4** Welche Aussage zur Schweregradeinteilung der COPD trifft zu?

- A Es wird nur noch die ABCD-Einteilung nach GOLD verwendet.
- B Die Entwicklung der für diesen Zweck geeigneten Biomarker muss abgewartet werden.
- C Das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung spielt keine Rolle.
- D Neben dem Schweregrad sollten die zugrunde liegenden Messwerte, die verwendeten Normalwerte und die Beurteilungsskala genannt werden.
- E Eine Schweregradzuordnung führt nur zur Verunsicherung des Patienten.

**5** Welches Therapieziel wird bei der COPD angestrebt?

- A eine Entlastung von körperlichen Anstrengungen
- B die Verbesserung der Resistenz gegenüber inhalierten Schadstoffen
- C eine Reduktion der Symptome
- D eine Normalisierung aller Lungenfunktionsparameter
- E eine Reduktion des Sauerstoffverbrauchs

**6** Welche Aussage zur medikamentösen Therapie der COPD trifft zu?

- A In allen Stadien werden inhalative und systemische Wirkstoffe kombiniert.
- B Nur Kortikosteroide (inhalativ oder oral) beeinflussen langfristig den Krankheitsverlauf.
- C Eine stadienbezogene Stufentherapie sollte streng eingehalten werden.
- D Bei Anwendung moderner Inhalationssysteme ist eine Kontrolle der korrekten Anwendung nicht erforderlich.
- E Bei Patienten, die ihre körperlichen Aktivitäten zur Symptomvermeidung reduzieren, ist eine Dauertherapie mit einem inhalativen langwirksamen Bronchodilatator indiziert.

**7** Welche Aussage zur Reduktion von Exazerbationen der COPD trifft zu?

- A Salmeterol ist in Bezug auf die Exazerbationsvermeidung wirksamer als Tiotropium.
- B Glycopyrronium ist in Bezug auf die Exazerbationsvermeidung wirksamer als Tiotropium.
- C Eine vorbeugende Dauerbehandlung mit Antibiotika zur Exazerbationsvermeidung wird wegen des Risikos einer Resistenzentwicklung nicht empfohlen.
- D Nur Therapien unter Einschluss inhalativer Kortikosteroide zeigen eine positive Bilanz von Nutzen und Risiko.
- E Roflumilast ist bei allen Schweregraden und Spielarten der COPD zur Exazerbationsvermeidung geeignet.

**8** Welche Aussage zur Langzeitsauerstofftherapie trifft zu?

- A Ein lebensverlängernder Effekt bei COPD mit ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz wurde bereits vor Jahrzehnten nachgewiesen.
- B Die Indikation liegt bei einer pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung unter 95 Prozent immer vor.
- C Eine Anwendung von wenigen Stunden am Tag (<6 Stunden) ist ausreichend.
- D Eine Polyglobulie ist eine Kontraindikation.
- E Eine Rechtsherzinsuffizienz ist eine Kontraindikation.

**9 Welche Aussage zur Rehabilitation bei COPD trifft zu?**

- A** Eine Rehabilitation ist nur im Spätstadium mit dem Ziel der Verminderung des Pflegeaufwandes sinnvoll.
- B** Eine Rehabilitation ist nur für Patienten mit Sauerstofflangzeittherapie erforderlich und sinnvoll.
- C** Während der Rehabilitation sollten alle Teilnehmer auf einheitliche Inhalationssysteme umgestellt werden, um maximale Rabatte beim Medikamenteneinkauf zu ermöglichen.
- D** Nur mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff gegen Pneumokokken geschützte Patienten werden in Rehabilitationskliniken aufgenommen.
- E** Bei der Rehabilitation wird eine Steigerung des Niveaus regelmäßiger körperlicher Aktivität angestrebt.

**10 Was ist bei der Behandlung von Exazerbationen einer COPD zu beachten?**

- A** Eine frühzeitige Intubation und Beatmung vermindert die Krankenhausmortalität.
- B** Eine orale Kortikosteroidbehandlung muss mindestens 4 Wochen lang durchgeführt werden.
- C** Kortikosteroide sind nur bei intravenöser Applikation wirksam.
- D** Die Indikation für eine antibiotische Behandlung wird nach klinischen Kriterien gestellt.
- E** Die auslösende Ursache ist immer mit einfachen Mitteln festzustellen.