

COPD – eine systemische Krankheit

Zeit für einen neuen Namen

STOCKHOLM – Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) wird heute nicht mehr als lokalisierte Krankheit der Lunge, sondern als ein komplexes systemisches Geschehen gesehen, mit gravierenden Folgen für die Prognose. Dr. Alvar Agusti, Palma de Mallorca, berichtete an einem von AstraZeneca organisierten Symposium anlässlich des diesjährigen ERS über den Paradigmenwechsel. Er zeigte aber auch, dass inhalative Kortikosteroide wie Budesonid die systemische Entzündung bekämpfen und damit die Prognose günstig beeinflussen.

Spätestens seit einem *Lancet*-Beitrag in diesem Jahr¹ denkt man darüber nach, die COPD umzubenennen in „chronisch systemisches inflammatorisches Syndrom mit Lungenbeteiligung“. Das ist für Dr. Agusti keine akademische Spitzfindigkeit, denn die systemische Entzündung ist für den Patienten relevant.

Dass die COPD eine pulmonale Inflammation ist, zeigt sich am Anstieg von Entzündungszellen in den Atemwegen, der umso stärker wird, je weiter die Krankheit nach GOLD-Kriterien fortschreitet.² Viel interessanter aber finden die Pneumologen, dass sich auch systemisch oft Zeichen einer Entzündung wie erhöhte Spiegel an

Akut-Phase-Proteinen und Zytokinen nachweisen lassen.³ Dr. Agusti steckte den Kenntnisstand ab: „Wir haben solide und reproduzierbare Evidenz dafür, dass innerhalb und ausserhalb der Lunge ein Entzündungsprozess stattfindet.“

Erhöhtes Risiko für Morbidität + Mortalität

Vier Arten von Ereignissen bestimmen den Verlauf der COPD: die beschleunigte Abnahme der Lungenfunktion, Exazerbationen, die beeinträchtigte körperliche Leistungsfähigkeit und letzten Endes ein vorzeitiger Tod. All das korreliert mit einer systemischen Entzündung: Je stärker ausgeprägt die Entzündungsparameter,

desto stärker der Rückgang der Lungenfunktion⁴, desto häufiger Exazerbationen⁵, desto stärker der Leistungsabfall – nicht zuletzt durch Gewichtsabnahme und Muskeldystrophie.³



Dr. Alvar Agusti

Vor allem aber das Mortalitätsrisiko steigt. Die häufigste Todesursache bei schwerer COPD ist zwar das respiratorische Versagen, Patienten mit milder bis moderater COPD sterben eher an Lungenkrebs oder an kardiovaskulären Ursachen.⁶ Letzteres ist kein Zufall. Es hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit Atemwegsobstruktion und einem gleichzeitig erhöhten CRP das Risiko für ischämische Herzkrankheiten erhöht ist.⁷ Systemische Entzündung, COPD und kardiale

Todesursache stehen also in einem engen Zusammenhang.⁷

Wenn also eine systemische Entzündung und der COPD-Verlauf wie auch das Mortalitätsrisiko korreliert sind, wie lässt sich dann therapeutisch intervenieren? Dr. Agusti führte interessante Studien an. Unter oralem wie auch unter inhalativem Kortikosteroid ging der CRP-Spiegel im Blut bei Patienten mit milder bis moderater COPD innerhalb von zwei Wochen zurück, unter Placebo blieb er gleich.⁸ Bleibt nur noch die Frage: Haben Kortikosteroide einen Einfluss auf die kardiovaskulären Ursachen?

Protektiver Effekt

Eine aktuelle Studie⁹ analysierte retrospektiv Raucher mit milder COPD, die plazebokontrolliert auf regelmässiger Basis über drei Jahre Budesonid 800 µg/Tag inhaliert hatten. „Hier liess sich ein möglicher protektiver Effekt durch inhalatives Budesonid auf ischämische kardiale Ereignisse beobachten“, fasste Dr. Agusti die Ergebnisse zusammen. „Die Patienten unter Budesonid erlebten weniger Herzinfarkte und

kardiale Ereignisse. Inhalative Kortikosteroide könnten also das kardiovaskuläre Risiko reduzieren.“

Inhalative Kortikoide wie Budesonid haben demnach nicht nur lokale, sondern auch systemische Wirkungen, die einen Beitrag zur Symptomverbesserung, zum besseren Allgemeinbefinden und zur Vitalprognose leisten können.

Referenzen:

- Fabbri LM, Rabe KF, From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S et al., The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653
- Agusti A, Thomas A, Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478–481
- Gan WQ, Man SF, Senthiselvan A et al., Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580
- Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *AJRCCM* 2006; 173: 71–78
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257
- Sin DD, Man P, Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circul* 2003; 107: 1514–1519
- Sin DD, Lacy P, York E et al., Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760–765
- Løfdahl CG, Postma DS, Pride NB et al., Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Resp J* 2007; 29: 1115–1119

Exazerbationen und Mortalität verringern

Beschwerdefreie Zeit verlängern

STOCKHOLM – Um den Verlauf der COPD zu beeinflussen, stehen zahlreiche Massnahmen zur Verfügung. Dazu zählt die Inhalation von langwirksamen β₂-Agonisten (LABA) und Kortikoiden. Dr. David M. Halpin, Royal Devon and Exeter Hospital in Exeter, England, gab einen Überblick, wie diese Kombinationen dazu beitragen können, dem Patienten zu mehr Zeit mit relativ guter Lebensqualität zu verhelfen.

Die Progression der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) wird vom Alter, vom Rauchstatus, von Exazerbationen, von der systemischen Entzündung, vom Cor pulmonale und von Komorbiditäten bestimmt. Soweit möglich sollte sich die Therapie gegen alle diese Faktoren richten.

Die Exazerbationen sind dabei ein wesentlicher Motor der Abwärtsspirale. Sie sind nicht nur mit einem schrittweisen Rückgang der Lungen-

funktion korreliert, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität.¹

Die Literatur bietet Evidenz dafür, dass Rauchstopp, körperliches Training und die Korrektur eines zu niedrigen Body-Mass-Index das Überleben verbessern. Gerade Exazerbationen lassen sich aber auch durch langfristig angewendete inhalative Kortikosteroide (ICS) verringern.² Der Effekt scheint besonders stark ausgeprägt zu sein, wenn die Lungenfunktion schon deutlich eingeschränkt ist. Auch die Gesamtmortalität sinkt unter längerfristiger Anwendung inhalativer Kortikosteroide³ – innerhalb von zwei Jahren um 25 %, verglichen mit Placebo.

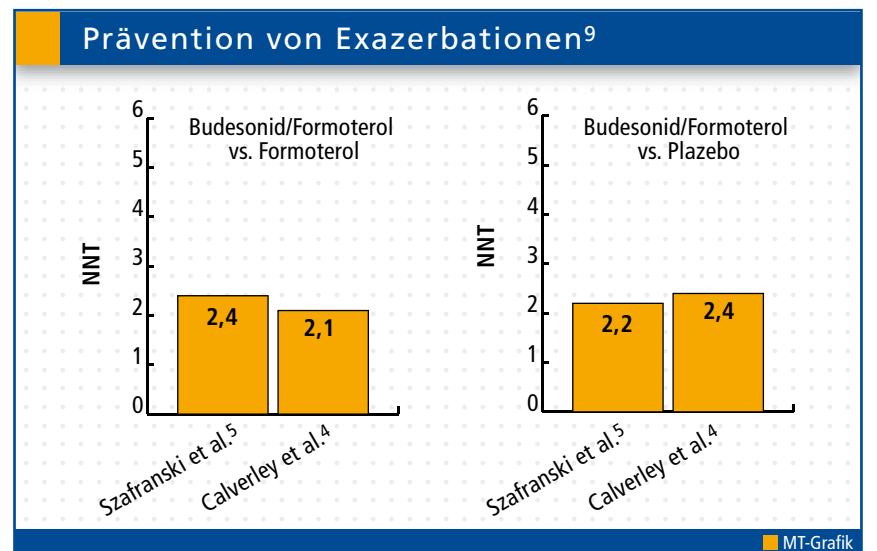
Vorteil durch Wirkstoffkombination

Aber nicht nur das Kortikoid allein erzielt diese Wirkung. Einen klaren Vorteil erbrachte die Kombination von Budesonid mit Formoterol (Symbicort®).⁴ Die Dauer bis zur ersten Exazerbation betrug unter Placebo 96 Tage, unter der Kombination

Budesonid/Formoterol 254 Tage. Die Kombination war wirksamer als beide Komponenten in Monotherapie. Eine weitere Studie mit dieser Kombination zeigte darüber hinaus, dass Lungenfunktionsparameter und vor allem auch die Lebensqualität verbessert werden.⁵

Zur Frage, ob die Kombination auch die Mortalität senkt, geben verschiedene Studien Hinweise. Mit Ausnahme der TORCH-Studie⁶ erlaubt deren Design jedoch keine sichere Aussage über die Mortalität. In TORCH senkte die Kombination aus LABA und ICS die Mortalität relativ um 17,5 %, absolut um 2,6 % (p=0,052). Dieses Ergebnis setzte Dr. Halpin in Relation zu anderen Behandlungen: Rauchstopp senkt die Mortalität um 15 %⁷; Statine senken die Mortalität relativ um 16 %, absolut um 1,8 %⁸ – eine Risikosenkung wie sie sich auch bei der Kombination LABA/ICS abzeichnet.

Das Ziel, dem Patienten mehr Zeit mit besserer Lebensqualität zu verschaffen, ist also realisierbar. Schon allein die „number needed



„Number needed to treat“ (NNT), um eine COPD-Exazerbation mit medizinischem Handlungsbedarf pro Jahr zu verhindern, bei Therapie mit Budesonid/Formoterol im Vergleich mit Formoterol alleine oder Placebo.

to treat“, um eine Exazerbation zu verhindern, ist mit 2,1 bis 2,4 sehr ansehnlich (s. Grafik).⁹

Referenzen:

- Soler-Catalana JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P et al., Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925–931
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al., Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297–1303
- Sin DD, Wu L, Anderson JA et al., Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al., Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912–919

⁵ Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al., Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74–81

⁶ Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al., Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789

⁷ Anthonisen NR et al., The effect of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233–239

⁸ Wilt TJ et al., Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1427–1436

⁹ Halpin DM. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1187–1194

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: AstraZeneca AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Ulrike Novotny, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

Symbicort® Turbuhaler® Z: Budesonidum und Formoteroli fumaras dihydricus; Turbuhaler zu 100/6-µg, 200/6-µg, und 400/12-µg; Liste B. I: Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) D: Asthma: Erhaltungstherapie: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 100/6-µg: 2x tägl. 1–2 Inhal. oder 1x tägl. 2 Inhal. abends; 200/6-µg: 2x tägl. 1–2 Inhal. oder 1x tägl. 1–2 Inhal. abends, max. 2x tägl. 4 Inhal., 400/12-µg: 1–2x tägl. 1 Inhal., max. 2x tägl. 2 Inhal., Kinder ab 6 Jahren: 100/6-µg: 2x tägl. 1–2 Inhal.; 200/6-µg: 2x tägl. 1 Inhal.; Erhaltungstherapie (Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy™ „SMART“): Erwachsene und Jugendliche: 100/6-µg, 200/6-µg: 2x tägl. 1–2 Inhal. oder 1x tägl. 2 Inhal. abends, bei Bedarf zusätzliche Dosen, max. 6 pro Mal; max. bis zu 12 Dosen täglich, Kinder ab 6 Jahren 100/6-µg: 2x täglich 1 Inhal. oder 1x tägl. 1 Inhal. abends, bei Bedarf zusätzliche Dosen, max. 4 pro Mal; max. bis zu 8 Dosen täglich. COPD: Erwachsene: 200/6-µg: 2 x tägl. 2 Inhal. KI: Überempfindlichkeit, Tachyarrhythmie, atrioventrikulärer Block III. Grades. V: Lungentuberkulose, Pilz- oder virale Infektionen, Churg-Strauss-Syndrom, schwere kardiovaskuläre Störungen, Hyperthyreose, Myokardinfarkt, Hypertonie, Epilepsie und Diabetes mellitus, Schwangerschaft, Stillzeit. I: Ketoconazol, Grapefruitsaft, Cimetidin, Sympathomimetika, MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, Betablocker, Xanthinderivate, Mineralokortikosteroide, Diuretika, Phenothiazine, Antihistaminika, Chinidin, Antiarrhythmika, L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin, Alkohol, Digitalisglykoside. UEW: Gelegentlich Tachykardie, in isolierten Fällen Angina pectoris. Weitere Informationen: Arzneimittel-Kompemidum der Schweiz oder AstraZeneca AG, 6301 Zug. www.astrazeneca.ch