

Leitliniengerechte Pharmakotherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Prof. Dr. Georg Kojda

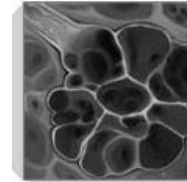
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie,
UniversitätsKlinikum, Düsseldorf,

November 2011

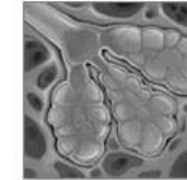
kojda.de

COPD

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Geschwächte sowie
kollabierte Alveolen

Gesunde Alveolen



chronische Lungenerkrankung mit progredienter, auch mit Pharmakotherapie nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems

Prävalenz ab 40. Lebensjahr ca. 10 %
(unterschätzt, Erstdiagnose meist >50 Jahre)

wichtigster Risikofaktor ist Rauchen (Prävention der Progression durch Rauchstopp)

wichtigste Symptome sind Husten, Auswurf und Atemnot unter Belastung

Exazerbation, d.h. Zunahme der Sputummenge und/oder Sputumpurulenz, Dyspnoe, Husten, Tachypnoe, Fieber, Tachykardie, Somnolenz, Zyanose

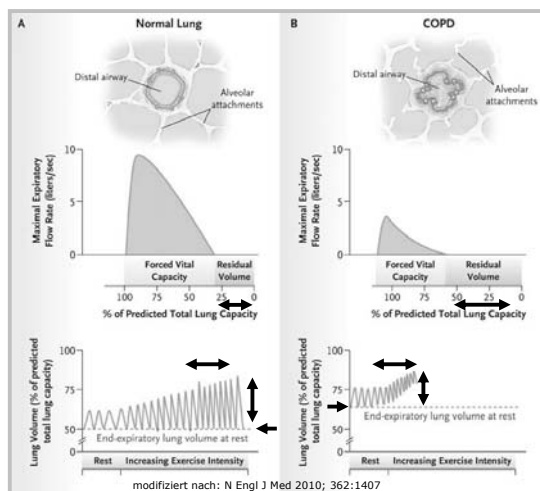
häufig begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und metabolisches Syndrom

Besserung der Belastungstoleranz durch Bewegung (pulmonale Rehabilitation)

kojda.de

COPD

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)



Obstruktion größtenteils Folge des Emphysems: Zerstörung der Alveolarwände, Entzündung, Fibrose, Mukusansammlung in den Bronchiolen

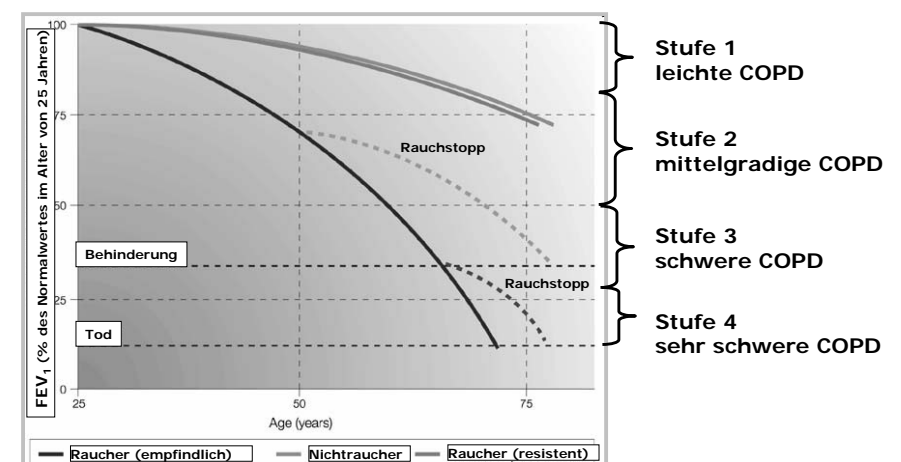
vermindert expiratorischen Luftstrom (FEV_1) und erhöht Residualvolumen

Patienten mit COPD müssen bei höherem Lungenvolumen atmen um das Ausatmen zu verbessern (mehr respiratorische Arbeit)
Die dynamische Überblähung bei Belastung ist ein wichtiger Faktor für die Einschränkung der Belastungstoleranz und die Entwicklung der Dyspnoe

kojda.de

COPD

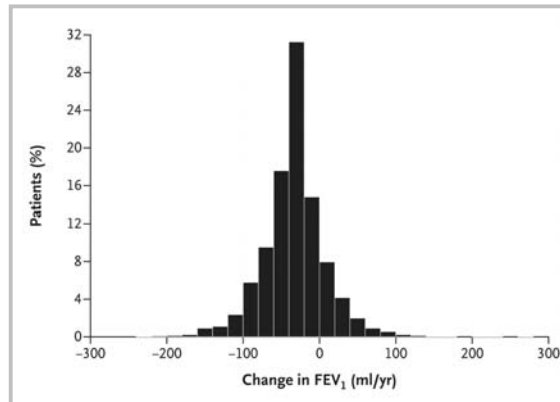
Progression der Atemwegsobstruktion

Stufe 1
leichte COPDStufe 2
mittelgradige COPDStufe 3
schwere COPDStufe 4
sehr schwere COPD

nach: „Global Initiative for
Chronic Obstructive
Lung Disease (GOLD)“

kojda.de

Progression der Atemwegsobstruktion nach Patientencharakteristika



Bei etwa einem
Drittel der 2.163
Patienten war der
Verlust an FEV₁
nicht größer als bei
Lungengesunden
(COPD burn-out?)

Vestbo et al. (ECLIPSE-Investigators), N Engl J Med 2011;365:1184-92

kojda.de

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DUISBURG
ESSEN

Risiken für Progression der Atemwegsobstruktion nach Patientencharakteristika

Zusätzlicher jährlicher FEV₁-Verlust (ml) durch:

Rauchen (21±3,8)

Bronchodilatator-Reversibilität (17±4,2)

Emphysem (13±4,2)

„This finding points to smoking cessation as the most important tool in secondary and tertiary prevention for patients at all stages of COPD.“ (Vestbo et al., 2011)

Vestbo et al. (ECLIPSE-Investigators), N Engl J Med 2011;365:1184-92

kojda.de

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DUISBURG
ESSEN

Therapie

Behandlungsziele sind Reduktion der Symptome, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Steigerung der Lebensqualität sowie Prävention und Reduktion von Exazerbationen.

„Die Dokumentation der Rauchgewohnheiten und der dringende personenbezogene Rat zur Abstinenz gehören zu den Elementarpflichten des behandelnden Arztes.“

Wesentliche Elemente für eine erfolgreiche Raucherentwöhnung sind:

- Dokumentation des Raucherstatus bei jedem Patientenkontakt;
- individuelle Beratung bei jedem Raucher nach den 5 A's (s.u.);
- ggf. Vermittlung in Raucherentwöhnungsprogramme;
- medikamentöse Entwöhnungshilfen“ (NVL COPD, 2011)

1. Abfragen des Rauchstatus (Ask), 2. Anraten des Rauchverzichts (Advise), 3. Ansprechen der Aufhörtmotivation (Assess), 4. Assistieren beim Rauchverzicht (Assist), 5. Arrangieren der Nachbetreuung (Arrange)

kojda.de

*aus: Nationale Versorgungsleitlinie COPD,
Version 1.8, April 2011

Hinweise zum Rauchstopp!

- **Rauchstopp vermindert Sympathikotonus** (cave: α - und β -Blocker, evtl. Dosisreduktion)
- **Rauchstopp vermindert Metabolismus** (verstärkte Wirkung von u.a. Coffein, Imipramin, Benzodiazepinen, Opiaten)
- **Rauchstopp erhöht Körpergewicht** (regelmäßige Bewegung hilft dagegen!)
- **Rauchstopp kann depressive Verstimmung auslösen** (Beratung zum Thema, begleitende Betreuung)

kojda.de

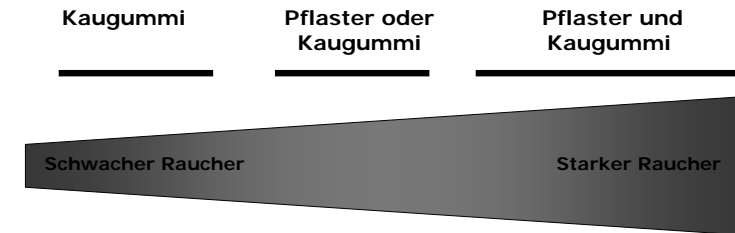
Wirksame pharmakologische Raucherentwöhnungshilfen



- Nicotin
Kaugummis, Lutschtabletten,
Pflaster, Inhalatoren
- Bupropion
- Vareniclin
- Cytisin?

kojda.de

Raucherentwöhnung mit Nicotin



**Nicotinersatztherapie verdoppelt die Abstinenzrate gegenüber
Placebo von ca. 10% auf ca. 20 %!**

Bei Schwangeren Kaugummis immer vorziehen.

(siehe auch Kojda G, „Beratung zur Raucherentwöhnung in Apotheken“, Fortbildungstelegramm Pharmazie 2007;1:106-114)

kojda.de

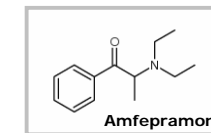
Hinweise zur Nicotintherapie!

- **Pflaster + Kaugummi ist effektiver als Monotherapie**
(cave: α - und β -Blocker, evtl. Dosisreduktion)
- **Pflaster können hautreizend sein**
(täglich Klebestelle wechseln)
- **Kaugummis können Übelkeit, Heiserkeit, Sodbrennen,
Speichelfluss und Kieferschmerz auslösen**
(langsam kauen)
- **bei Schwangeren strenge Indikationsstellung**
(nur nach erfolglosem Versuch ohne Nikotinersatz!)
- **Nicotinersatzpräparate KINDERSICHER aufbewahren**

kojda.de

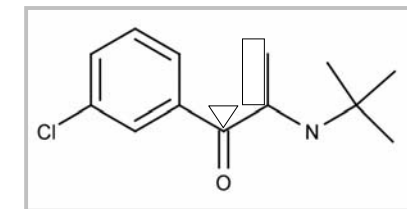
Arzneistoff

Bupropion (Elontri®)
(Zyban®)



Indikationen

Depressionen (Elontri®),
Raucherentwöhnungsmittel



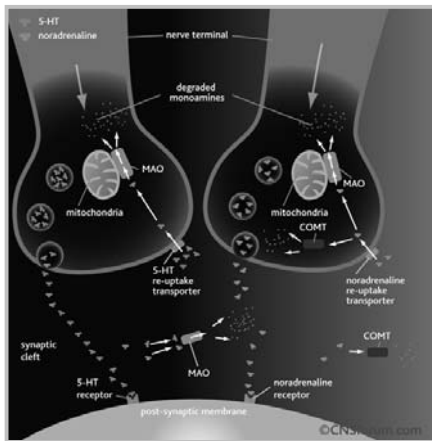
Zusatznutzen

Bislang nicht nachgewiesen

Bereits seit 2000 als Raucherentwöhnungsmittel Zyban® in Deutschland zugelassen

kojda.de

Wirkungsmechanismus



vermutlich Hemmung der Wiederaufnahme der Katecholamine Noradrenalin und Dopamin im ZNS

kaum Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin
verantwortlich ist der aktive Metabolit Hydroxybupropion

SNARI = Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren, z.B. Reboxetin

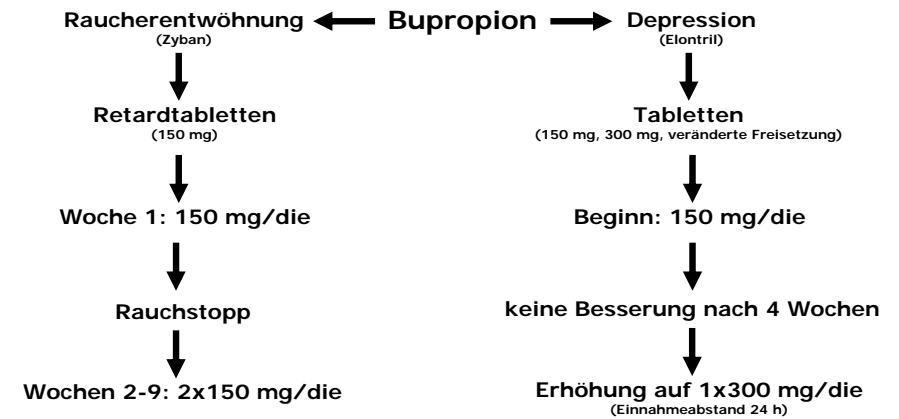
SNRI = Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren, z.B. Amitriptylin

SSRI = Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren, z.B. Citalopram

MAO-Hemmer

kojda.de

Die Effektivität bei Raucherentwöhnung entspricht Nicotin



kojda.de

Sehr häufige Nebenwirkungen

Schlaflosigkeit
Kopfschmerzen
Mundtrockenheit
Übelkeit/Erbrechen

Schwere Nebenwirkungen:

zentrale generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle (0,1 %),

Vorsicht bei:

pathologischer (u.a. Epilepsie, Drogenentzug),
pharmakologischer (u.a. Neuroleptika, Antidepressiva, Gyrasehemmer) oder
traumatischer Prädisposition (u.a. Schädel-Hirn-Trauma)
und bei Diabetes

Bupropion ist ein Reservepräparat!

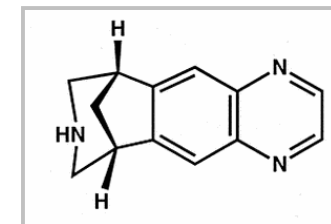
kojda.de

Arzneistoff

Vareniclin (Champix®)

Indikation

Raucherentwöhnung



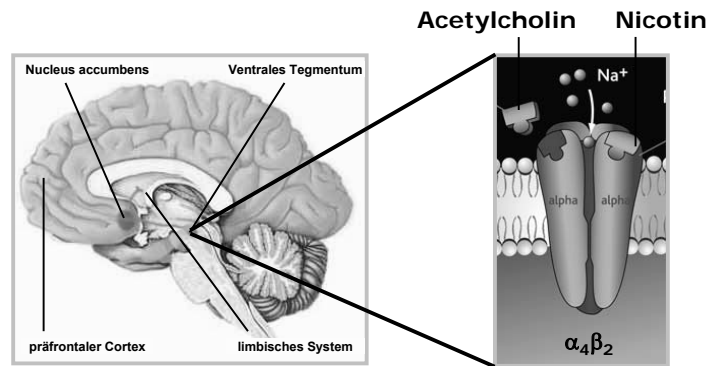
Zusatznutzen

effektiver als Bupropion und
wahrscheinlich auch Nicotin

kojda.de

Nicotinerge Acetylcholinrezeptoren sind zentrale Zielproteine für Nicotin

Vareniclin ist ein selektiver $\alpha_4\beta_2$ -Ligand

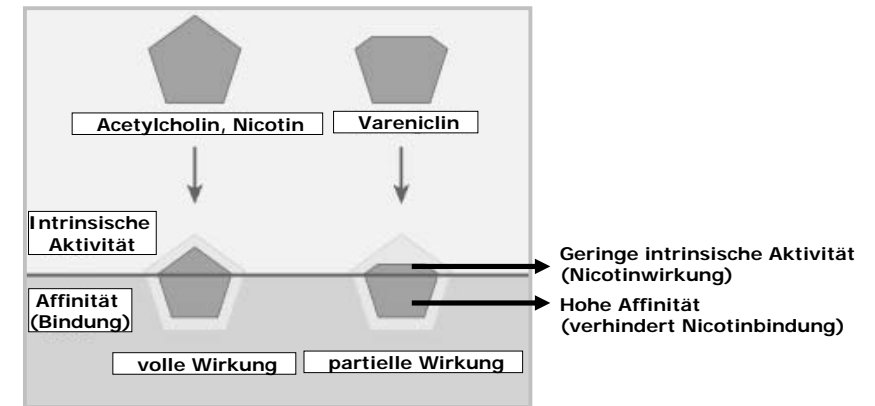


www.thebrain.mcgill.ca

kojda.de

www.cnsforum.com

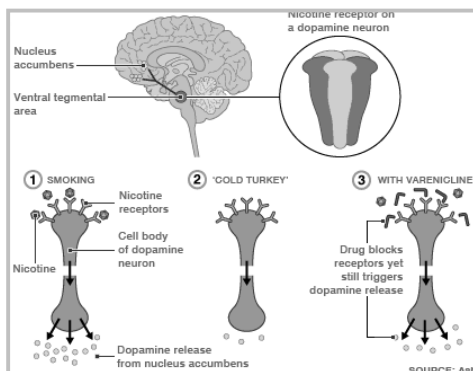
Partialagonistische Wirkung von Vareniclin



kojda.de

Bild: <http://issues05.emedda.europa.eu>

Effekte der partialagonistischen Wirkung von Vareniclin



aus: news.bbc.co.uk

Vareniclin ist ein spezifischer partieller Agonist an neuronalen $\alpha_4\beta_2$ Acetylcholinrezeptoren.

Geringe agonistische Wirkung dämpft Entzug

Hohe Affinität blockiert Zugang von Nicotin und dämpft Belohnung bei Rauchen

(siehe auch Kojda G., „Neue Arzneimittel: Vareniclin“, *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2008;2:74-84)
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieNeueArzneimittel.html>

kojda.de

Klinische Prüfung von Vareniclin

Unter **Placebo** beträgt die Chance einer erfolgreichen Raucherentwöhnung nach 12 Monaten ca. 10 %

Gegenüber **Placebo** erhöht Vareniclin Chance einer erfolgreichen Raucherentwöhnung um das 2-3-Fache

Gegenüber **Bupropion** erhöht Vareniclin Chance einer erfolgreichen Raucherentwöhnung um das 1,46-1,77-Fache

Gegenüber **Nicotin** könnte Vareniclin Chance einer erfolgreichen Raucherentwöhnung erhöhen, jedoch ist die vorliegende Evidenz nicht ausreichend

Geringere Dosis von 2x0,5 mg /Tag ist geringfügig weniger wirksam aber deutlich besser verträglich als 2x1,0 mg/Tag

(nach: Cochrane Database Syst Rev. 2011).

kojda.de

Verträglichkeit von Vareniclin

- Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) von Vareniclin vs Placebo waren Übelkeit, abnorme Träume, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen.
- Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung der Vareniclin-Behandlung war Übelkeit.
 - wird von knapp 30% der Patienten berichtet
 - wird in den meisten Fällen als leicht oder mäßig charakterisiert
 - führte bei 2,7 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung

kojda.de

Depressive Stimmung, erhöhte Aggressivität und vermehrte Suizidgedanken durch Vareniclin?



Gitarrist und Keyboarder der Gruppe "Edie Brickell & the New Bohemians."

Ist am 4.09.2007 betrunken und zeigt sehr aggressives Verhalten gegenüber seiner Freundin einschließlich wiederholter Schläge und Tritte.

Freundin flüchtet vorne aus dem Haus und über die Hintertür wieder hinein und sperrt ihn aus.

Nach lautstarken aber erfolglosen Versuchen wieder hineinzukommen, beginnt er an der Hintertür des Nachbarn zu randalieren.

Nachbar gibt nach Warnungen einen Warnschuss durch die geschlossene Tür ab und trifft JCA tödlich im Kopf.

JCA wollte sich das Rauchen abgewöhnen und nahm seit einiger Zeit Vareniclin ein.

"Possible links with serious adverse events.....have been reported but are so far not substantiated" (Cochrane Database Syst Rev. 2011)

kojda.de

Fazit:

Vareniclin erzielt bessere Abstinenzquoten als Placebo, Bupropion und evtl. auch Nicotintherapie. Wegen bislang nicht abschließend geklärter Risiken durch selten vorkommende mentale Störungen sollte es nur bei gleichzeitiger Betreuung durch Heilberufler (z.B. Ärzte, Apotheker, Psychologen) eingesetzt werden. Häufigste Nebenwirkungen sind Übelkeit Schlafstörungen und abnorme Träume.

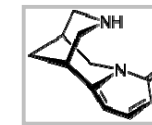
kojda.de

Arzneistoff

Cytisin (Tabex®)

Indikation

Raucherentwöhnung
(keine Zulassung!)



Gemeiner Goldregen
(*Laburnum anagyroides*)

Zusatznutzen

Bislang nicht ausreichend
geprüftes Wirkprinzip

kojda.de

Cytisin - Zusammenfassung

Cytisin wirkt vermutlich wie Vareniclin als partieller Agonist an neuronalen $\alpha 4\beta 2$ Acetylcholinrezeptoren

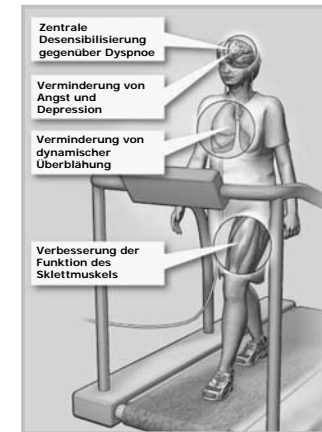
Die erste Placebo-kontrollierte monozentrische in Polen durchgeführte Studie aus 2011 zeigte bei insgesamt sehr niedrigen Placeboraten (nicht geklärt) eine Steigerung der Abstinenzquote nach 12 Monaten von 2,4 % auf 8,4 % (3,4-fach!)

Häufigste Nebenwirkung waren gastrointestinale Störungen

Der Hersteller von Tabex®, die bulgarische Firma Sopharma, beabsichtigt eine Zulassung von Tabex® in Europa beantragen. Ob der bisherige Preisvorteil (15 € in Polen) gegenüber Vareniclin (220 € in Deutschland) erhalten bleibt ist jedoch fraglich.

Bewegungstherapie

Behandlungsziele sind Reduktion der Symptome, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Steigerung der Lebensqualität sowie Prävention und Reduktion von Exazerbationen.



modifiziert nach Casaburi, N Engl J Med 2009;360:1329

Die therapeutisch wertvolle **pulmonale Rehabilitation** wird in Deutschland kaum genutzt, obwohl.

„Patienten mit COPD profitieren von körperlichem Training bezüglich Belastbarkeit und Linderung von Dyspnoe und Ermüdbarkeit (Evidenzgrad A). Die Effektivität von Training ist bei COPD-Patienten aller Schweregrade durch randomisierte und kontrollierte Studien belegt.“

Für Patienten, die z.B. wegen erheblicher Begleiterkrankungen kein moderates Ausdauertraining tolerieren, kann Muskeltraining (z.B. Arm-, Bein- und/oder Atemmuskulatur) hilfreich sein.

Pharmakotherapie

Behandlungsziele sind Reduktion der Symptome, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Steigerung der Lebensqualität sowie Prävention und Reduktion von Exazerbationen.

Stufe I:
FEV₁ ≥ 80% Soll;
FEV₁/VK < 70%

rasch wirksamer Bronchodilatator bei Bedarf*
(β -Mimetika, Anticholinergika)

Stufe II:
50% ≤ FEV₁ < 80% Soll

zusätzlich:
ein oder mehrere langwirksame Bronchodilatoren als Dauertherapie* (einzeln oder in Kombination)

Stufe III:
30% < FEV₁ < 50% Soll

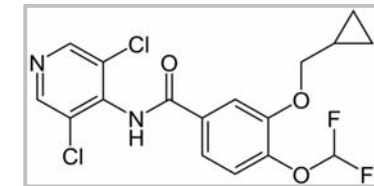
zusätzlich:
inhalatives Glukokortikoid (bei wiederholten Exazerbationen, Therapieeffekt vorausgesetzt)

Stufe IV:
FEV₁ < 30% Soll oder respiratorische Insuffizienz

zusätzlich:
ergänzende Maßnahmen erwägen (chirurgische Therapie oder Langzeit-Sauerstoff-Therapie)

Arzneistoff

Roflumilast (Daxas®)



Indikationen

Zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit **schwerer COPD** (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50% vom Soll) und **chronischer Bronchitis** sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie

Zusatznutzen

Evtl. therapeutische Alternative bei schwerer COPD (letzte Option)

Wirkungsmechanismus

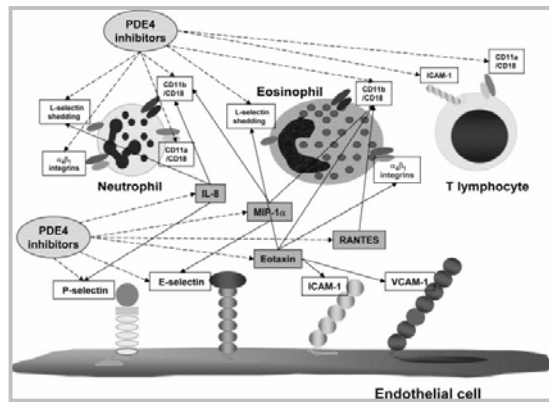
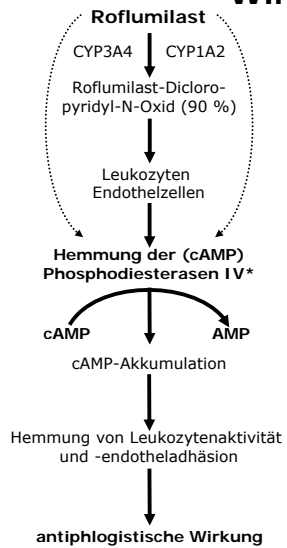
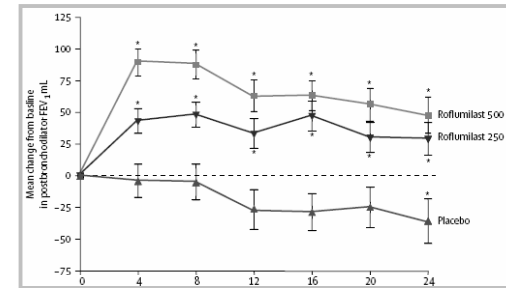


Bild: Sanz et al., Pharmacol Ther. 2005

*4 Gene, 11 Splicingvarianten

Klinische Effektivität



In einer 2. Studie gegen Placebo mit 3091 Patienten über 1 Jahr waren keine Kortikoide oder langwirksame Anticholinergika aber β -Mimetika erlaubt, auch hier verbesserte 500 µg/Tag Roflumilast den FEV₁ und verminderte die Anzahl der Exazerbationen pro Patient von 1,37 auf 1,14 (P=0.0003)

Calverley et al., Lancet 2009

Patienten
1411 (26 % Frauen), 40-87 Jahre, mittelgradige bis schwere COPD (Post-FEV₁ im Mittel 50 %),

nur Therapie mit Salbutamol und kurzwirksamen Anticholinergika erlaubt, keine Kortikoide oder langwirksame Bronchodilatoren (Standardtherapie!),

Behandlung über 24 Wochen 250/500 µg Roflumilast/Tag

Roflumilast 500 µg/Tag

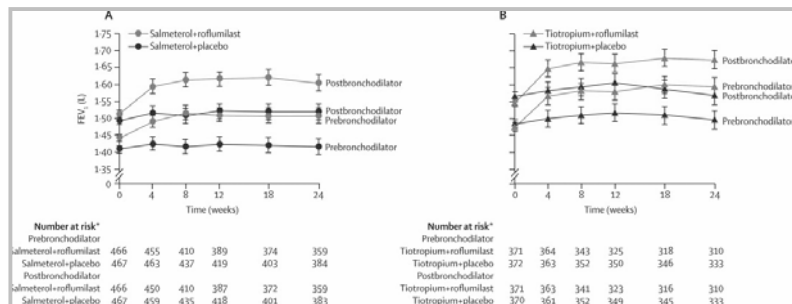
verbessert FEV₁
vermindert die Anzahl der Exazerbationen pro Patient von 1,13 auf 0,75 (P=0.0029)

Rabe et al., Lancet 2005

Klinische Effektivität

Patienten
1679 (64-72 % Männer, im Mittel 64 Jahre, mittelgradige bis schwere COPD (Post-FEV₁ im Mittel 55 %), keine Kortikoide, Theophyllin, andere langwirksame Bronchodilatoren oder andere Arzneimittel mit Wirkung auf die Ventilation erlaubt, Behandlung über 24 Wochen Salmeterol oder Tiotropiumbromid plus 500 µg Roflumilast/Tag oder Placebo

Roflumilast 500 µg/Tag: verbessert FEV₁ vermindert signifikant die Anzahl der Patienten mit Exazerbationen von 34 auf 28 % (Salmeterol) und von 30 auf 22 % (Tiotropium)



Fabrizi et al., Lancet 2009

Nebenwirkungen

- Häufig:**
Gewichtsverlust (cave: COPD-Progression↑); verminderter Appetit
Schlafstörungen
Kopfschmerzen
Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen

- gelegentlich:**
Überempfindlichkeit
Angstzustände
Zittern; Schwindel; Benommenheit
Palpitationen
Gastritis, Erbrechen, Gastroösophageale Refluxerkrankung, Dyspepsie
Rötung
Muskelspasmen, Muskelschlaffheit, Myalgie, Rückenschmerzen
Unwohlsein; Asthenie; Müdigkeit

- selten:**
suizidales Verhalten (3 Suizide, 2 Suizidversuche bei Männern ohne Depressionen in der Anamnese*)
Gynäkomastie
Depressionen, Nervosität
Geschmacksstörungen
Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
Hämatochezia (Blut im Stuhl), Verstopfung
Erhöhte gamma-GT, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
Urticaria
Blut-Kreatinin-Phosphokinase (CPK) erhöht

*EPAR Daxas, a-1 2010:41:78-80,

Kontraindikationen

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen (gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C)

schweren immunologischen Erkrankungen (HIV ,MS, LE)

schwere akuten Infektionskrankheiten sowie Krebserkrankungen

Herzmuskelschwäche (NYHA Grad 3 und 4)

mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen

ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen (erhöhtes Risiko von psychiatrischen Störungen, wie Schlafstörungen (häufig), Angstzuständen (gelegentlich), Nervosität und Depressionen)

Schwangerschaft und Stillzeit

Fazit

Der PDE IV-Hemmer Roflumilast ist eine neue antientzündliche, allerdings nur oral applizierbare Therapieoption. In mehreren klinischen Studien verbesserte Roflumilast den FEV₁ und verminderte die Anzahl der Exazerbationen. In keiner der Studien durften die Patienten leitliniengerecht behandelt werden (insbesondere keine inhalativen Glukokortikoide). Häufigste NW sind u.a. Gewichtsverlust und Magen-Darm-Beschwerden. Wegen Suiziden unter Roflumilast verlangt die EMA, dass Verordner und Patienten speziell aufgeklärt werden müssen.

Insgesamt fehlen also Erkenntnisse dazu, ob Roflumilast auch zusätzlich zur leitliniengerechten Pharmakotherapie der schweren COPD wirksam ist. Ein Vergleich mit inhalativen Glukokortikoiden oder der Wirksamkeitsnachweis an Patienten, die nicht auf inhalative Glukokortikoiden ansprechen fehlt auch.



Arzneistoff

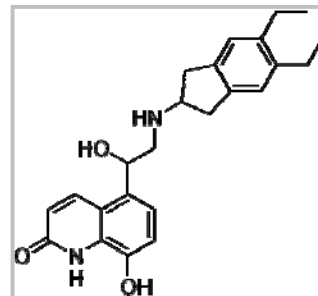
Indacaterol (Onbrez®)

Indikationen

Zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie der Atemwegsobstruktion bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Zusatznutzen

gering (einmal tägliche Gabe wegen längerer Wirkdauer)



Fazit

Indacaterol ist ein neuer β_2 -Adenozeptoragonist. Wesentlicher Unterschied zu Formoterol (generisch) oder Salmeterol ist die 24-Stunden-Wirkung. Die drei zulassungsrelevanten Studien sind nicht publiziert (Stand Januar 2011). Im indirekten Vergleich wirkt Indacaterol ähnlich bronchodilatatorisch wie die beiden anderen 12-Stunden wirksamen β -Mimetika, allerdings wurde die Rate der Exazerbationen, in den Zulassungsstudien nicht konsistent reduziert (EPAR). Die Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen der Arzneistoffgruppe. Eine Ausnahme macht der postinhalatorische Husten (Beginn 15 s nach Inhalation), der insgesamt nicht schwerwiegend ist und auch nicht zum Studienabbrüchen beigetragen hat (EPAR).

Es wäre möglich, dass die Verminderung der Applikationsfrequenz eine bessere Compliance und evtl. Wirkung nach sich zieht. Andererseits könnte das Auftreten des postinhalatorischen Hustens negative Effekte auf die Compliance haben. Insgesamt ist also bislang nicht evident, ob Indacaterol zur Verbesserung der Therapie der COPD beitragen kann.

