

## » Inhalierbare Kortikosteroide in der Langzeittherapie der COPD

### Stellungnahme eines Expertengremiums

A. Gillissen, M. Barczok, R. Buhl, P. Kardos, H. Magnussen, H. Matthys, K. F. Rabe, T. Rothe, E. W. Russi, J. Schauer, M. Schmitz, C. Vogelmeier, R. Wettengel, H. Worth, G. Menz

#### Einleitung

Die COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ist charakterisiert durch eine strukturelle und funktionell vorwiegend expiratorisch wirksame Behinderung des Atemflusses, deren Ausmaß sich innerhalb einer Beobachtungszeit von einigen Monaten nicht spontan bessert. Die Atemwegsobstruktion ist in der Regel progredient, im Gegensatz zum Asthma bronchiale wenig variabel und nach inhalativer Gabe eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Agonisten kaum reversibel (FEV<sub>1</sub>-Verbesserung < 10%) [1,2]. Folgende Symptome können bei diesem Krankheitsbild auftreten: chronischer Husten, Auswurf und Atemnot vor allem bei körperlicher Belastung und bei Infekten [3]. Weitere funktionelle Charakteristika dieser Erkrankung sind eine Überblähung der Lunge und eine Reduktion der Diffusionskapazität [3–5].

#### Pathophysiologie der COPD und Rationale einer Kortikosteroidtherapie

Der COPD liegt eine über Jahre hinweg progredient verlaufende, meist durch exogene Noxen ausgelöste Erkrankung zugrunde. Die exogene Schadstoffbelastung der Lunge (insbesondere langjähriges Zigarettenrauchen) führt bei disponierten Individuen zu einer Entzündung im bronchialen und peribronchialen Gewebe mit Infiltration von Entzündungszellen und Freisetzung proinflammatorisch wirkender Zytokine, einer glandulären Hypertrophie, einer peribronchialen Fibrose und in der Folge zu einer Atemwegsobstruktion. Außerdem kommt es zu einer Destruktion des elastischen Lungengerüsts und einer Erweiterung der terminalen Atemwege und Alveolen mit Ausbildung eines Emphysems. Der Ausprägungsgrad bronchitischer und emphysematöser Komponenten variiert individuell [6–10].

Die meisten nationalen und internationalen Richtlinien empfehlen in Analogie zum Asthma bronchiale den Einsatz von Glukokortikosteroiden nicht nur zur Behandlung von Exazerbationen, sondern auch zur Therapie der stabilen COPD, obwohl sich der Entzündungsprozess und der klinische Verlauf einer COPD von dem des Asthma bronchiale grundlegend unterscheidet [1,3–5,11–14]. Diesen Empfehlungen liegt die Annahme zugrunde, dass durch Glukokortikosteroide eine Hemmung des schleichend verlaufenden Entzündungsprozesses

erzielbar ist, und somit die beschleunigte Lungenfunktionsverschlechterung verlangsamt werden könne.

Epidemiologische Daten bestätigen, dass häufig bei der Verordnung inhalierbarer Kortikosteroide nicht zwischen COPD und Asthma unterschieden wird. Nahezu  $\frac{2}{3}$  aller Patienten mit einem Asthma bronchiale bzw. einer COPD werden damit therapiert [15–17]. Der therapeutische Nutzen einer Langzeittherapie mit inhalierbaren Kortikosteroiden ist allerdings nur beim Asthma bronchiale zweifelsfrei belegt. Die Datenlage bei COPD ist dagegen unklar. Von 1998 bis heute sind vier große Langzeitstudien (Laufzeit 6 Monate und 3 Jahre, Probandenzahl bei Studienende jeweils > 200) veröffentlicht worden (s. u.), in denen die Frage nach der Effizienz einer inhalativen Dauerbehandlung mit Glukokortikosteroiden bei Patienten mit einer stabilen COPD untersucht wurde. Die Ergebnisse haben zu erneuten Kontroversen über den Sinn des Einsatzes von topischen Glukokortikosteroiden bei der COPD geführt [18–22]. Ein Expertengremium hat deshalb versucht, diese Studien kritisch zu werten. Dabei ging es vor allem um die Frage, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien eine Entscheidungsgrundlage für die Verordnung von inhalativen Kortikosteroiden in der Langzeittherapie der klinisch stabilen COPD bilden können. Dem Gremium ist bewusst, dass in Bezug auf die gewählten Substanzen, die Dosis, die Therapiedauer, die Reevaluationszeitpunkte und die Wahl der klinischen Erfolgsparameter nur wenige oder gar keine wissenschaftlich evaluierten Studien vorliegen und daher eine allgemeine Empfehlung auf dem Boden der evidence based medicine nicht erfolgen kann. Bei der in diesem Beitrag formulierten Vorgehensweise zur Langzeittherapie stabiler COPD-Patienten mit inhalativen Glukokortikosteroiden handelt es sich um einen sowohl auf den aktuellen Publikationen (s. u.) als auch auf persönlichen Erfahrungswerten basierenden Vorschlag. Unberücksichtigt bleibt die Beurteilung der Verwendung systemischer Steroide in der zeitlich limitierten Therapie der akuten Exazerbation, für die es eine gute und wissenschaftlich begründete Datenlage gibt [43].

#### Vergleich der vier Langzeitstudien

Alle vier bewerteten klinischen Prüfungen evaluierten die Effektivität inhalierbarer Kortikosteroide in der COPD-Langzeittherapie. Es handelt sich bei allen um randomisierte plazebokontrollierte und doppelverblindete Parallelgruppenstudien. Die Studiendauer betrug bei EUROSCOP (European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease), ISOLDE (Inhaled Steroids in Chronic Obstructive Lung Disease in Europe) und der Copenhagen City Lung Study

**Tab. 1a** COPD-Langzeitstudien zur Wirksamkeit inhalativer Glukokortikosteroide: Studienaufbau und Basisdaten der rekrutierten Patientenkollektive (Erklärung der Abkürzungen siehe Tab. 1b)

	CCL	Paggiaro	EUROSCOP	ISOLDE
<b>Ausgangsparameter</b>				
Design	monozentrisch, national, epidemiologische Feldstudie	Multizenter, international, Pat. aus 13 Krankenhäusern	Multizenter, international, Pat.-Rekrutierung: Medienkampagne	Multizenter, national, Pat. aus 18 Krankenhäusern UK
Studiendauer	3 Jahre	1/2 Jahr	3 Jahre	3 Jahre
FEV <sub>1</sub> -Reversibilitätstest	< 15% (Terbutalin)	< 15% oder < 200 ml (Salbutamol)	≤ 10% (Terbutalin)	< 10% (Salbutamol)
Studienmedikation	BUD-TH (1/2 Jahr): 800/400 µg morg./abd. BUD-TH (30 MO.) 400 µg 2×/Tag	FP (1/2 Jahr): 500 µg 2×/Tag (MDI + Spacer)	Beginn mit 3-MO Raucherentwöhnungsprogramm (10% Erfolg), dann BUD-TH 400 µg 2×/Tag	oral Prednisolon 0,6 mg/kg/Tag/2 WO FP 500 µg 2×/Tag/3 Jahre
Patientenzahl	622 run-in-Phase 290 randomisiert 203 Studierende	365 run-in-Phase 281 randomisiert 235 Studierende	2157 run-in-Phase 1277 randomisiert 912 Studierende	990 run-in-Phase 751 randomisiert 387 Studierende
Pat. Γ/E	Plazebo: 90/55 BUD: 85/60	Plazebo: 108/21 FP: 99/43	Plazebo: 464/179 BUD: 466/168	Plazebo: 278/97 FP: 282/94
Alter (Jahre)	Plazebo: 59,1 ± 9,7 BUD: 59,0 ± 8,3	Plazebo: 64 (50 – 75) FP: 62 (49 – 75)	Plazebo: 52,4 ± 7,7 BUD: 52,5 ± 7,5	Plazebo: 63,8 FP: 63,7
Raucherstatus (%)				
aktiv	BUD 75,9; Plazebo 77,2	FP 49; Plazebo 49	100% der Probanden	FP 36; Plazebo 39
nie	BUD 3,4; Plazebo 4,8	?		FP 17; Plazebo 15
Ex-Raucher	?	FP 51; Plazebo 50		FP 47; Plazebo 46
Pat. ausgeschieden	Plazebo: 51 BUD: 36	Plazebo: 19 FP: 27	Plazebo: 189 BUD: 176	Plazebo: 195 FP: 160
Exazerbationen vor Studienbeginn	0,36/Patient/A	?	< 0,2/Patient/A	1,33/Patient/A
FEV <sub>1</sub> (l und % <sub>soll</sub> ) vor Studienbeginn	Plazebo: 2,39 ± 0,9 l 86,9 ± 21,1 % <sub>soll</sub> BUD: 2,36 ± 0,98 l 86,2 ± 20,6 % <sub>soll</sub>	Plazebo: 1,52 ± 0,62 l 55 ± 17 % <sub>soll</sub> FP: 1,60 ± 0,58 l 59 ± 18 % <sub>soll</sub>	Plazebo: 2,5 ± 0,64 l 76,9 ± 13,2 % <sub>soll</sub> BUD: 2,5 ± 0,64 l 76,8 ± 12,4 % <sub>soll</sub>	Plazebo: 1,40 ± 0,48 l 50,0 ± 14,9 % <sub>soll</sub> FP: 1,42 ± 0,47 l 50,3 ± 14,9 % <sub>soll</sub>

(CCL) jeweils drei Jahre und bei der von Paggiaro et al. veröffentlichten Untersuchung 6 Monate (Tab. 1a u. 1b).

*Copenhagen City Lung Study*

Die CCL-Studie untersuchte 203 Patienten (bei Studienende). Sie unterscheidet sich von den drei anderen bewerteten Studien in mehrfacher Hinsicht: a) strikter Ausschluss aller Patienten mit einer Reversibilität der Atemwegobstruktion. b) In den ersten 6 Monaten wurde mit Budesonid (Turbohaler) 800 µg morgens und 400 µg abends therapiert, wonach sich eine Dosis mit 2 × 400 µg/Tag anschloss. c) Die FEV<sub>1</sub> der COPD-Patienten betrug durchschnittlich 2,41 (86,2 – 86,9 %<sub>soll</sub>) und war damit gegenüber den drei anderen Studien am besten. d) Der Raucheranteil betrug ca. 70%. In der CCL-Studie ergab sich weder in den ersten 3 – 6 Monaten noch bis zum Studienende ein Therapieeffekt durch die inhalative Budesonid-Therapie [23].

*EUROSCOP*

Die EUROSCOP-Studie war die umfangreichste Langzeitstudie. Von 1277 rekrutierten Patienten schlossen 912 die Untersuchung nach 3 Jahren ab. Behandelt wurden nur leichtgradig funktionell eingeschränkte, initial rauchende COPD-Patienten mit einem Ausgangs-FEV<sub>1</sub> von im Mittel 77 %<sub>soll</sub>. Nach einer dreijährigen inhalativen Budesonid-Therapie (400 µg 2×/Tag mittels Turbohaler) sank die FEV<sub>1</sub> in der Plazebogruppe um -60,0 ml/Jahr (ΔFEV<sub>1</sub> = -5,3 %<sub>soll</sub>), in der behandelten Gruppe um -46,7 ml/Jahr (ΔFEV<sub>1</sub> = -4,3 %<sub>soll</sub>; p = 0,05). Dieser Unterschied resultierte ausschließlich aus dem signifikanten (p < 0,001) Therapieeffekt während der ersten sechs Monate (Tab. 1b). Es profitierte vor allem die Gruppe der leichten Zigarettenraucher (≤ 36 Packungsjahre), nicht aber jene, die mehr rauchten (Tab. 1b). Die Budesonid-Therapie war ohne Wirkung in der kleinen Gruppe der Ex-Raucher (10% während der Studie) [24].

**Tab. 1b** COPD-Langzeitstudien zur Wirksamkeit inhalativer Glukokortikosteroide: Ergebnisse. Der Health-Status wurde mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) erhoben ([8]). EUROSCOP = European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ISOLDE = Inhaled Steroids in Chronic Obstructive Lung Disease in Europe, CCL = The Copenhagen City Lung Study, Paggiaro = Studie von Paggiaro et al. (1998) [23, 25, 42]. PJ = Packungsjahre (pack-years), FP = Fluticason-Propionat, BUD = Budesonid, \* = signifikant (mindestens  $p \leq 0,05$ ) gegenüber Placebo, ? = Inkonsistenz der Angaben (z. B. Patientenzahlangaben stimmen nicht miteinander überein) oder keine Daten verfügbar oder unvollständig, TH = Turbohaler, MDI = Metered Dose Inhaler (Dosieraerosol), FEV<sub>1</sub> = Ein-Sekundenwert, MO = Monat, WO = Wochen, A = Jahr, BBS = Borg (breathlessness) Score

	CCL	Paggiaro	EUROSCOP	ISOLDE
Ergebnisse				
FEV <sub>1</sub> -Abfall	BUD: -45,1 ml/A Placebo: -41,8 ml/A	FP: +110 ml (Anstieg)* Placebo: -40 ml (Abfall)	BUD: -46,7 ml/A* Placebo: -60,0 ml/A	FP: -50 ml/A Placebo: -59 ml/A
Differenzierung des Effektes auf FEV <sub>1</sub> -Verbesserung	kein Effekt	Anstieg des FEV <sub>1</sub> in der FP-Gruppe innerhalb des Studienzeitraums (6 MO)	0 - 6 Monate (BUD/Placebo): FEV <sub>1</sub> +17 (Anstieg)/-81 ml; Abhängigkeit zum Zigarettenkonsum im 3-Jahres-Zeitraum: ≤ 36 PJ FEV <sub>1</sub> -40/-63 ml/A; > 36 PJ FEV <sub>1</sub> -50/-53 ml/A	innerhalb der ersten 3 Monate FEV <sub>1</sub> -Wert: FP: 1,44 l* Placebo: 1,37 l nach 3 Jahren: FP: 1,3 l* Placebo: 1,2 l
VC-Anstieg	?	FP: 0,33 l*	?	?
MEF50-Anstieg	?	FP: 0,14 l/s*	?	?
Exazerbationen (gesamt)	BUD: 155 Placebo: 161	FP: 76 Placebo: 111 Placebo: häufiger schwere Exazerbationen*	?	FP: 0,99 A/Pat* Placebo: 1,32 A/Pat hohe Signifikanz bei FEV <sub>1</sub> ≤ 1,25 l
Borg Score (BS) Health Status (HS)	?	FP: ∅ sign. Effekt im BS, Husten sign. geringer*	?	HS-ΔScore: FP 2,05* Placebo: 3,24
6-min walking test	?	FP: 409 → 442 m* Placebo: 395 → 412 m	?	?
Sonstiges			BUD hat keinen zus. pos. Effekt bei nicht mehr rauchenden COPD-Patienten	?

### Paggiaro-Studie

Die Paggiaro-Studie wurde über einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten durchgeführt. 50% der eingeschlossenen Patienten waren Raucher. Die untersuchten Patienten wiesen wie in der ISOLDE-Studie eine mittelschwer eingeschränkte Lungenfunktion auf (FEV<sub>1</sub> zwischen 1,5 [55%<sub>soil</sub>] und 1,6 l [59%<sub>soil</sub>]) und waren auch bezüglich der Altersverteilung ähnlich (Tab. 1a). Während in der Verumgruppe (Fluticason 2 × 500/Tag mittels Dosieraerosol) die FEV<sub>1</sub> in Übereinstimmung mit den anderen o.g. Langzeitstudien um ca. 0,1 l zunahm ( $p < 0,001$ ), sank die FEV<sub>1</sub> in der Placebogruppe von 1,52 l auf 1,48 l. 29% der Patienten der Verum- zeigten gegenüber 18% der Placebogruppe eine FEV<sub>1</sub>-Zunahme um mindestens 10%. Fluticason bewirkte eine signifikante Verbesserung des morgendlichen Peak-Flows (PEF;  $p < 0,001$ ), der Vitalkapazität ( $p < 0,001$ ) und der MEF<sub>50</sub> ( $p = 0,01$ ). Außerdem verbesserten sich die Symptome Husten ( $p = 0,004$ ), Sputummenge ( $p = 0,016$ ) sowie die 6-Minuten-Gehstrecke ( $p = 0,032$ ). Diese Parameter wurden in den anderen Studien nicht gemessen [25].

### ISOLDE

Die ISOLDE-Studie beendeten 387 COPD-Patienten. Sie unterscheidet sich von den anderen besprochenen Studien in mehrfacher Hinsicht: a) schlechtere Lungenfunktion bei Studienbeginn (mittlere FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation: 1,4 l;

≈ 50%<sub>soil</sub>), b) in der Vorphase der Studie 2-wöchige systemische Glukokortikosteroidgabe, c) höhere Glukokortikosteroiddosis (1000 µg/Tag Fluticason), d) höheres mittleres Alter der Probanden (ca. 64 Jahre) und e) im Anteil der nicht mehr rauchenden Probanden (ca. 50%; Tab. 1a). Nach drei Jahren ergab sich ein FEV<sub>1</sub>-Abfall von -59 ml/Jahr in der Placebo- und -50 ml/Jahr in der Fluticason-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Wie bei EUROSCOP resultierte dieser Unterschied überwiegend aus den ersten 3-6 Behandlungsmonaten, in denen in der Verumgruppe kein FEV<sub>1</sub>-Verlust zu beobachten war. In den folgenden Monaten war der FEV<sub>1</sub>-Verlust in beiden Gruppen jedoch nahezu identisch. Die mittlere Exazerbationshäufigkeit/Patient/Jahr der Fluticasongruppe war um ca. 25% geringer, als die der Placebogruppe ( $p = 0,026$ ; 1,32/Jahr vs. 0,99/Jahr). Die Signifikanz ergab sich u.a. durch den insgesamt besten Effekt bei den Patienten mit der schlechtesten Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> ≤ 1,25 l) (S. Burge: Vortrag auf der Jahrestagung der European Respiratory Society in Genf 1998) und durch die hohe Anzahl der Patienten (25% im Vergleich zur Verumgruppe), die wegen rezidivierender Exazerbationen aus der Placebogruppe ausgeschlossen werden mussten. Der Gesundheitszustand (Health status gemessen mittels St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]) verschlechterte sich in der Placebogruppe um 3,2 units/Jahr und um 2,1 units/Jahr in der Fluticason-Gruppe ( $p = 0,003$ ). Die Vorbehandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden ließ keine Rückschlüsse auf die Effekte inhalativer Steroide in der Langzeittherapie zu [26].

### Bewertung

Drei der Langzeitstudien (ISOLDE, EUROSCOP, Paggiaro) zeigten einen zwar signifikanten, aber sehr geringen und daher klinisch fraglich relevanten Effekt inhalierbarer Glukokortikosteroide auf die Lungenfunktion mit Verlangsamung des FEV<sub>1</sub>-Abfalls um ca. 10–12 ml/Jahr bzw. eine geringe Zunahme der FEV<sub>1</sub> während des ersten halben Jahres. Die errechnete Signifikanz ergab sich ausschließlich aus dem Effekt der ersten 3–6 Monate nach Therapiebeginn. Nur eine Untersuchung (CCL), in der alle Patienten mit einer Reversibilität der Atemwegsobstruktion durch eine vorherige  $\beta_2$ -Mimetika- und Steroidtherapie konsequent ausgeschlossen wurden, war gänzlich negativ. Offenbar ist ein positiver Medikationeneffekt abhängig von der Zahl der gerauchten Zigaretten: Je weniger Zigaretten geraucht wurden, umso besser spricht die Lungenfunktion auf inhalierbare Steroide an. Eine völlige Abstinenz erbrachte den größten Nutzen. Ein zusätzlich signifikanter Effekt durch inhalatives Budesonid war nicht erzielbar (EUROSCOP). Damit wurden frühere Ergebnisse, insbesondere die der Lung Health Study, bestätigt [27]. Schwerkranken Patienten (FEV<sub>1</sub> ≤ 1,25 l) scheinen nach den Ergebnissen der ISOLDE-Studie ebenfalls besser als die weniger schwer betroffenen Patienten auf die inhalative Steroidtherapie anzusprechen (schweregradabhängiger Therapienutzen). Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> von > 2,3 l bzw. FEV<sub>1</sub> ≥ 86%<sub>soll</sub> haben dagegen keinen Nutzen. Neben den Effekten auf die Lungenfunktion zeigten zwei Studien (Paggiaro, ISOLDE) eine signifikante und die CCL tendenziell eine Reduktion der COPD-Exazerbationsraten in ihren jeweiligen Verumgruppen. Nur in einer Untersuchung (Paggiaro-Studie) wurden Untergruppen definiert: Responder mit einer FEV<sub>1</sub>-Verbesserung von mindestens 10% des Ausgangswertes und Non-Responder [25]. Ergebnisse anderer, an kleineren Patientenkollektiven durchgeführte Untersuchungen deuten auf eine Responderrate auf inhalede Kortikosteroide von ca. 10% hin [28–30]. Bourbeau et al. (1998) fanden bei Steroid-Non-Respondern auch in den Sekundärvariablen (Belastungsfähigkeit, Lebensqualität, Symptome) keine signifikante Beeinflussung nach einer 6-monatigen hochdosierten inhalativen Budesonid-Therapie (1,6 mg/Tag; n = 66 bei Studienende) [31].

### Anforderungen an eine effiziente inhalative antientzündliche Langzeittherapie

Folgende Anforderungen sind an ein wirksames Therapeutikum in der COPD-Behandlung zu stellen:

- Senkung der Mortalität
- Senkung der Morbidität
  - Reduktion der Zahl von Exazerbationen
  - Reduktion von Notfallbehandlungen
  - Steigerung der Belastungsfähigkeit im täglichen Leben
  - Besserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) bzw. Minderung der Progression im Sinne einer Reduktion des jährlichen FEV<sub>1</sub>-Abfalls
- Steigerung der Lebensqualität
- Besserung sozioökonomischer Faktoren
  - Senkung der Arbeitsunfähigkeitstage
  - Senkung der Krankenhauseinweisungen und Krankenhaustage

Obwohl in den meisten Untersuchungen die FEV<sub>1</sub> als primärer Endpunkt definiert wurde, erscheinen die anderen o.g. Vari-

ablen für die Praxis und die betroffenen Patienten nicht minder bedeutungsvoll. Eine Studie, die den Effekt inhalativer Glukokortikosteroide auf die Mortalität stabiler COPD-Patienten untersucht, ist bisher nicht publiziert worden.

### Probleme bei der Interpretation der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der bewerteten Untersuchungen legen nahe, die Indikation einer Glukokortikosteroidlangzeittherapie bei stabilen COPD-Patienten bezüglich des Nutzens kritisch abzuwägen. In Bezug auf eine Therapieempfehlung ergeben sich folgende Probleme:

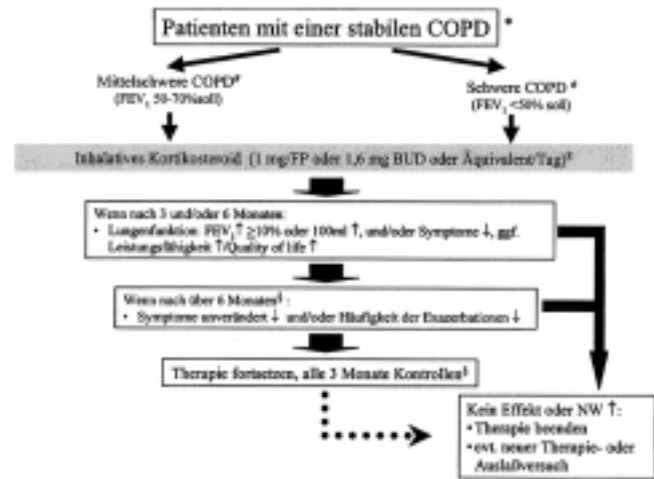
- Die zitierten Studien sind in ihrem Design und in der Charakteristik der Patientenkollektive sehr heterogen und daher nur bedingt vergleichbar [20,22].
- Selbst eine Studiendauer von 3 Jahren erlaubt, angesichts einer meist über Jahrzehnte verlaufenden Erkrankung, nur einen kurzen Einblick in die tatsächliche vorliegende Situation.
- Es stellt sich die Frage nach der Auswahl der geeigneten primären Zielvariablen, da eine Beeinflussung der FEV<sub>1</sub> durch eine antiinflammatorische Therapie bei einer Erkrankung, die definitionsgemäß pathophysiologisch durch ein hohes Maß irreversibler Veränderungen gekennzeichnet ist, wenig Sinn macht [20,22].
- Unbeantwortet bleiben ferner, wie zwischen Respondern und Non-Respondern differenziert werden kann, welche Kortikosteroid-Dosis wie lange appliziert werden soll, ob die positiven Therapieeffekte auf eine „asthmaähnliche“ Komponente zurückzuführen sind. Alle 4 Studien beziehen sich auf streng selektierte COPD-Patienten. Im klinischen Alltag gibt es jedoch viele Patienten, bei denen Mischformen eines Asthma bronchiale und einer COPD vorliegen, die somit durchaus von einer inhalativen Kortikosteroidtherapie profitieren würden [32,33].
- Systemisch und auch inhalativ applizierte Glukokortikosteroide haben in der stabilen Phase der COPD nur einen untergeordneten Effekt auf die zelluläre Entzündungsreaktion (Zytokine, zelluläre Zusammensetzung in der bronchoalveolären Lavage und im Gewebe) [34–36].
- Obwohl in den zitierten Studien nicht über wesentliche Nebenwirkungen der Kortikosteroidtherapie berichtet wurde, sind systemische Nebenwirkungen bei Erwachsenen ab einer täglichen inhalativen Dosis von ≥ 1 mg (bei Kindern ≥ 400 µg/Tag) Beclometason-Äquivalent beschrieben [37,38]. In der ISOLDE-Studie fanden sich (Fluticason vs. Plazebo): Heiserkeit 9% vs 4%, Mundsoor 11% vs 6%.

### Sinnvoller Einsatz inhalativer Glukokortikosteroide bei Patienten mit einer stabilen COPD

Gestützt auf die kritische Durchsicht der oben erwähnten Studien schlagen wir folgendes Vorgehen vor:

1. Basis der COPD-Therapie muss die Elimination der inhalativen Noxe(n) sein, da nur mit dieser Maßnahme eine überzeugende Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung demonstriert wurde [6,24,27].
2. Die Pharmakotherapie der COPD beginnt mit dem Einsatz inhalierbarer bronchialerweiternder Substanzen ( $\beta_2$ -Agonisten, Parasympatholytika; Stufe 1) und wird in der 2. Stufe durch ein orales Theophyllin ergänzt [1,4,5,11,14].

3. Glukokortikosteroide eignen sich nur in besonderen Fällen für die Therapie der COPD. Inhalative Glukokortikosteroide sind für die Mehrheit der Patienten mit einer stabilen COPD in der Langzeittherapie nicht indiziert. Gründe für diese Einschätzung basieren auf folgenden Erkenntnissen:
  - a) Eine Besserung funktioneller und/oder symptomatischer Parameter ist nur bei ca. 10% der COPD-Patienten (= Responder) zu erwarten [28–30].
  - b) Die pathophysiologisch zugrunde liegende zelluläre Entzündung ist nicht sicher durch eine inhalative Kortikosteroidtherapie beeinflussbar [35].
  - c) Es besteht ein ungünstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis und ein fragliches Nutzen-Nebenwirkungsrisiko [39].
4. Eine inhalative Glukokortikosteroid-Langzeittherapie erscheint nach gegenwärtigem Kenntnisstand nur bei Respondern oder bei Patienten mit einer nennenswerten Reversibilität der Atemwegsobstruktion ( $FEV_1 > 10\%$  nach Inhalation eines kurzwirksamen  $\beta_2$ -Mimetikums) sinnvoll [40]. Der in Abb.1 dargestellte Algorithmus ist ein Vorschlag, wie stabile COPD-Patienten mit inhalativen Glukokortikosteroiden therapiert und die Therapie überprüft werden könnte. Zentrale Aspekte sind dabei:
  - a) Ausschluss eines Asthma bronchiale.
  - b) Bis dato fehlt der Effektivitätsnachweis einer Langzeittherapie mit inhalativen Kortikosteroiden bei leichtkranken COPD-Patienten ( $FEV_1 > 70\%_{soll}$ ).
  - c) Die in der ISOLDE-Studie beschriebene Fluticason-bedingte (1000  $\mu$ g/Tag) Abnahme der Exazerbationsrate um 0,33 Exazerbationen/Jahr (s.o.) bei schwerkranken COPD-Patienten ist von fraglicher praktischer Relevanz und begründet nicht die generelle inhalative Glukokortikosteroidlangzeittherapie bei diesen Patienten.
  - d) Die hier erwähnten Glukokortikosteroidpräparate und die Dosis beziehen sich auf die entsprechenden Studienangaben. Aus Gründen der Vollständigkeit wurden in Abb.1 unter dem Begriff „Äquivalent“ die anderen inhalativen Glukokortikosteroide wie Beclometason (BDP; HFA-134a/FCKW-betriebene Dosierareosole) und Flunisolid zusammengefasst, obwohl es diesbezüglich wenige (BDP) oder keine (Flunisolid) COPD-Langzeitstudien gibt [41].
  - e) Es werden 3-monatliche Kontrollen und als Erfolgskriterien nach den ersten 3–6 Behandlungsmonaten eine Verbesserung der Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) und/oder eine Symptomreduktion ggf. auch eine Verbesserung der individuellen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität vorgeschlagen. Ein Effekt einer über 6 Monate hinaus durchgeführten inhalativen Glukokortikosteroidtherapie ist nicht belegt, erscheint aber bei einer individuell unverändert guten Symptomkontrolle und einer niedrigen Exazerbationsrate erwägenswert. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Effizienz der genannten Kontrollintervalle nicht in Studien untersucht wurde, und dass es sich bei einer über 6 Monate hinausgehenden Glukokortikosteroidtherapie um einen Vorschlag der Autoren handelt (Abb.1).
5. Eine kurzfristige (z.B. 2-wöchige) systemische Kortikosteroidstoßtherapie (z.B. 40 mg Prednisolon-Äquivalent/Tag) hat wahrscheinlich keinen positiven prädiktiven Wert auf die Wirkung einer späteren inhalativen Kortikosteroidtherapie [26]. Allerdings kann ein solcher Ansatz für die diagnostische Abgrenzung zum Asthma bronchiale unterstützend sein. Dies gilt auch für die in der täglichen Praxis



**Abb. 1** Algorithmus zum Einsatz inhalativer Kortikosteroide bei Patienten mit einer stabilen COPD.

\* Eingang in diesen Algorithmus finden nur Patienten in einer stabilen Erkrankungsphase, bei denen ein Asthma bronchiale ausgeschlossen wurde (z.B. mittels Kortikosteroidstoßtherapie unter einer antiobstruktiven Therapie entsprechend den Empfehlungen [1, 4, 11, 14]).

# Die Einteilung nach Schweregraden erfolgt a) entsprechend der American Thoracic Society und b) nach den dieser Empfehlung zugrunde liegenden Studien [1, 23–26].

§ Die vorgeschlagenen Substanzen und deren Dosierungen wurden aus den zugrunde gelegten Studien übernommen. Unter „äquivalent“ werden andere bisher nicht in COPD-Langzeitstudien evaluierte inhalative Glukokortikosteroide zusammengefasst: Beclometason (HFA-134a/FCKW-betriebene Dosierareosole), Flunisolid.

§ Die Kontrollintervalle und die genannten Erfolgskriterien sind ein Vorschlag der Autoren und sollen als Entscheidungshilfe für das Fortsetzen oder Absetzen der Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden dienen. Ein Therapieerfolg bei einer Behandlungsdauer von über 6 Monaten ist nicht belegt.

FP = Fluticason, BUD = Budesonid, NW = unerwünschte Nebenwirkungen.

**Tab. 2** Übersicht über die in den bewerteten Studien nachgewiesenen, fraglichen oder fehlenden klinischen Effekte inhalativer Kortikosteroide bei COPD-Patienten. \* Diese Parameter wurden nur in der Paggiaro-Studie, die Lebensqualität (#) nur in der ISOLDE-Studie evaluiert, weswegen trotz signifikantem Ergebnis die Bewertung nur als fraglich eingestuft wurde

Parameter	Effekt erwiesen	Effekt fraglich	kein Effekt
Senkung der Exazerbationsrate		X	
Verbesserung der Lungenfunktion ( $FEV_1$ ) innerhalb 0–6 Monaten	X		
Reduktion des jährlichen Lungenfunktionsabfalls ( $FEV_1$ ) innerhalb >6–36 Monaten			X
Verbesserung der Lebensqualität#		X	
weitere Parameter*			
- 6-min-Walking-Test			
- Vitalkapazität (VC)		X	
- MEF <sub>50</sub>			

nicht seltenen Mischbilder zwischen Asthma bronchiale und COPD.

6. Ein fehlender Therapieerfolg oder das Auftreten von Nebenwirkungen sollten ein konsequentes Absetzen der Kortikosteroid-Langzeittherapie nach sich ziehen. Ein Auslassversuch könnte nach Meinung der Autoren überdies den Nutzen einer inhalativen Kortikosteroid-Langzeittherapie zusätzlich belegen.
7. Kriterien wie Lebensqualität (Quality of life), Gesundheitszustand (Health Status), weitere Lungenfunktionsparameter (inspiratorische Vitalkapazität, MEF50), das subjektive Empfinden der Patienten (krankheitsbezogene Lebensqualität), und die 6-minütige Gehstrecke sind, obwohl für die tägliche Praxis bedeutungsvoll, nur vereinzelt in kontrollierten Studien evaluiert worden. Tab. 2 gibt eine Übersicht über die nach gegenwärtiger Studienlage als gesichert, fraglich und nicht-gesichert angesehenen (oder nicht evaluierten) Erfolgsparameter.

## Literatur

- 1 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77–S120
- 2 Barnes P, Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Martin Dunitz, 1997
- 3 Petty TL, Weinmann GG. Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1997; 277: 246–253
- 4 British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: S1–S28
- 5 Fabbri LM, Caramori G, Beghe B, Papi A, Ciaccia A. Chronic obstructive pulmonary disease international guidelines. *Curr Opin Pulm Med* 1998; 4: 76–84
- 6 Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airway obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648
- 7 Jeffery PK. Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1152–1158
- 8 Jeffery PK. Comparative morphology of the airways in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: S6–S13
- 9 Oxman A, Muir DCF, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 38–48
- 10 Senior RM, Shapiro D. Chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology, pathophysiology, and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM (Hrsg.). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw-Hill, 1998: 659–681
- 11 Canadian Thoracic Society Workshop Group. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 420–428
- 12 Schäfer H, Ewig S, Gillissen A. Therapie der schweren Exazerbation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Intensivmed*. 2000b, im Druck
- 13 Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS, Rees J. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–1420
- 14 Wettengel R, Böhring W, Cegla U, Criée C, Fichter J, Geisler L, Fabel H, Köhler D, Konietzko N, Lindemann H, Magnussen H, Matthys H, Meister R, Morr H, Nolte D, Petro W, Schultze-Werninghaus G, Sill V, Sybrecht GW, Wiesner B, Worth H. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungemphysem. *Med Klinik* 1995; 90: 3–7
- 15 Jackevicius C, Joyce DP, Kesten S, Chapman KR. Prehospitalization inhaled corticosteroid use in patients with COPD or asthma. *Chest* 1997; 111: 296–302
- 16 Kardos P. Differentialdiagnose Asthma – COPD. *Münch Med Wschr* 2000, im Druck
- 17 Lepage T, Bourcerea J, Terrioux P, Velicitat P, Roche N. Influence des résultats du test de réversibilité de l'obstruction bronchique sur la prise en charge de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) en pratique pneumologique. *Rev Mal Respir* 2000; 17: S25
- 18 Barnes JP. Inhaled Corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 342–344
- 19 Calverley PMA. Inhaled Corticosteroids are beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 341–344
- 20 Gillissen A. Kortisontherapie bei chronisch-obstruktiver Bronchitis – Contra-Position. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 222–223
- 21 Schäfer H, Ewig S, Gillissen A. Therapeutische Optionen im Management der stabilen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Dtsch Med Wschr* 2000a, im Druck
- 22 Vogelmeier C. Kortisontherapie bei chronisch-obstruktiver Bronchitis – Pro-Position. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 220–221
- 23 Vestbo J, Sørensen T, Langer P, Brix A, Torre A, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 355: 1819–1823
- 24 Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948–1953
- 25 Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773–780
- 26 Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. 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
- 27 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway Jr WA, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1539–1541
- 28 Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 137–147
- 29 McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. *Chest* 1997; 111: 732–743
- 30 Renkema TEJ, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109: 1156–1162
- 31 Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 477–482
- 32 Cox G, Whitehead L, Dolovich M, Jordana M, Gauldie J, Newhouse MT. A randomized controlled trial on the effect of inhaled corticosteroids on airways inflammation in adult cigarette smokers. *Chest* 1999; 115: 1271–1277
- 33 Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorti-

- coid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115: 697–702
- <sup>34</sup> Confalonieri M, Mainardi E, Della Porta R, Bernorio S, Gandola L, Beghé B, Spanevello A. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 583–585
- <sup>35</sup> Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 542–548
- <sup>36</sup> Llewellyn-Jones CG, Harris TA, Stockley RA. Effect of fluticasone propionate on sputum of patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 616–621
- <sup>37</sup> Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11: 707–709
- <sup>38</sup> Goldstein MF, Fallon Jr JJ, Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 116: 1733–1749
- <sup>39</sup> Calverley PMA. Re-assessing the evidence about inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 3–4
- <sup>40</sup> Pizzichini E, Pizzichini MMM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman P, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1511–1517
- <sup>41</sup> Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, van Herwaarden CLA, Akkermans RP, Molema J, Folgering H, van Weel C. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770–778
- <sup>42</sup> Prescott E, Langer P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109–1114
- <sup>43</sup> Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–1947

Prof. Dr. A. Gillissen

Med. Universitätsklinik und Poliklinik II  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53105 Bonn

E-mail: [adrian.gillissen@mail.meb.uni-bonn.de](mailto:adrian.gillissen@mail.meb.uni-bonn.de)