



Exazerbationen und Mortalität im Fokus: Moderne pharmakologische Behandlung der COPD für Allgemeinmediziner

Referenten:

Prof. Dr. med. Klaus Friedrich Rabe

Dr. med. Claudia Münks-Lederer

Dr. med. Frank Kannies

Moderation:

Daniela Bublitz

Mit freundlicher
Unterstützung von

AstraZeneca 

Begrüßung

Daniela Bublitz: Liebe Pneumologinnen, liebe Pneumologen, liebe Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner – herzlich Willkommen zum Webinar ‚Exazerbationen und Mortalität im Fokus, moderne pharmakologische Behandlung der COPD.‘ Sie alle wissen, Exazerbationen zu reduzieren, am besten sogar zu vermeiden, ist ein wichtiges Behandlungsziel bei COPD-Patientinnen und Patienten. Exazerbationen können die Lunge irreversibel schädigen und mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergehen, auch das Risiko zu sterben steigt. Und genau dieses Mortalitätsrisiko wollen wir heute im Webinar beleuchten und gleichzeitig die Möglichkeiten einer modernen pharmakologischen Behandlung diskutieren.

Daniela Bublitz: Folgende Fragen wollen wir heute im Laufe des Webinars beantworten: Wie häufig sind eigentlich Exazerbationen und welche Risiken sind damit assoziiert? Welchen möglichen Nutzen verspricht die Triple-Therapie, um Exazerbationen zu vermeiden? Was sagen die aktuellen Leitlinien zum Einsatz der Triple-Therapie? Welche Erkenntnisse können aus den Zulassungsstudien und weiteren Studiendaten gewonnen werden? Und dann natürlich die wichtigste Frage: Was heißt das für die Praxis? Wie können Sie das Wissen aus der Forschung in Ihre Tätigkeit in der Praxis übertragen zum Nutzen Ihrer COPD-Patientinnen und Patienten? Natürlich werden diese Fragen – so wie Sie es von CME-Fortbildungen gewohnt sind – von erstklassigen Expertinnen und Experten beantwortet. Und die darf ich Ihnen zu Beginn dieses Webinars vorstellen. Ich sage herzlich Willkommen an Dr. Claudia Münks-Lederer. Sie ist Chefarztin am Sankt-Remigius-Krankenhaus Opladen, Fachärztin für Innere Medizin, Pneumologie und Schlafmedizin. Herzlich willkommen!

Dr. Claudia Münks-Lederer: Hallo zusammen.

Daniela Bublitz: Dann ist bei uns Professor Dr. Klaus Friedrich Rabe. Er ist Chefarzt der Lungenklinik Großhahnsdorf, Facharzt für Innere Medizin, Pneumologie und Allergologie. Herzlich willkommen auch an Sie. Schön, dass Sie dabei sind.

Prof. Dr. Klaus Friedrich Rabe: Guten Abend in die Runde.

Daniela Bublitz: Und dann ist bei uns der Dritte im Bunde, Dr. Frank Kannies, er ist Allgemeinmediziner und Facharzt für Allergologen und praktiziert in der hausärztlichen Gemeinschaftspraxis Reinfeld. Herzlich willkommen auch an Sie!

Dr. Frank Kannies: Ja, einen schönen guten Abend auch in die Runde.

Daniela Bublitz: Mein Name ist Daniela Bublitz, ich bin selbstständige Moderatorin und ich freue mich sehr Sie heute durch dieses Webinar zu führen – und damit würde ich sagen, steigen wir ein in den ersten Themenblock: Exazerbationen. Wir wollen jetzt noch mal genauer hinschauen: Wie erkennt man eigentlich Exazerbationen? Wie häufig kommen Sie vor? Welche Risiken sind damit assoziiert und warum ist es auch so wichtig, sie frühzeitig zu erkennen? Diese Fragen wird jetzt Dr. Münks-Lederer für uns beantworten. Aber bevor sie ihren Vortrag vorstellt und vor allen Dingen die Erkenntnisse, werden wir uns einen Filmbeitrag anschauen: „COPD-Exazerbationen: häufig, risikoreich, unvermeidbar?“ Bitte schön.

Videoeinspieler

00:03:29

Filmbeitrag: COPD-Exazerbationen: häufig, risikoreich, unvermeidbar? Was macht eine Exazerbation aus? Eine Exazerbation ist definiert als eine akute, über mindestens zwei Tage anhaltende, Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie. Man unterscheidet zwischen leichten, mittelschweren und schweren Exazerbationen. Der Schweregrad wird durch die benötigte Therapie definiert. Exazerbationen beginnen also nicht erst bei Hospitalisierung. Bei vielen Patient:Innen liegen zusätzlich zur COPD weitere Grunderkrankungen vor. COPD-Exazerbationen und Komorbiditäten können sich dabei wechselseitig nachteilig beeinflussen. In einer Studie, an der 213 COPD- Patient:Innen teilnahmen, waren 97,7 Prozent von mindestens einer Komorbidität betroffen. Über die Hälfte der Patient:Innen hatten sogar vier oder mehr Komorbiditäten. Die häufigsten Komorbiditäten bei COPD sind kardiovaskulärer, metabolischer und psychologischer Natur. Komorbiditäten können häufige und wiederkehrende COPD-Exazerbationen begünstigen. Diese wiederum können, da ihre Auswirkungen und Folgen über die Lunge hinausgehen, zu einer Verschlechterung bereits bestehender Grunderkrankungen beitragen. Daher sind COPD-Exazerbationen – insbesondere, aber nicht nur – für multimorbide Patient:Innen ein ernst zu nehmendes Risiko. So erhöht bereits eine mittelschwere COPD-Exazerbation das Risiko für eine Hospitalisierung um 21 Prozent. Zudem erhöht eine COPD-Exazerbation das Risiko für einen Schlaganfall, auch über das Abklingen der akuten Exazerbation hinaus. 20 Prozent aller Patient:Innen sterben innerhalb eines Jahres nach der ersten Hospitalisierung. Auch das Myokardinfarkt-Risiko steigt durch eine Exazerbation und ist um das Zweifache erhöht.

Da COPD-Exazerbationen mit zahlreichen Risiken verbunden sind, sollte also jede Exazerbation ernst genommen werden. Zudem sind viele Patient:Innen von Komorbiditäten betroffen. Diese können das Leben der Patient:Innen stark beeinträchtigen, aber auch das Risiko für weitere Exazerbation erhöhen. Daher sollte der Prävention von Exazerbationen im Rahmen der COPD-Therapie ein entsprechend hoher Stellenwert eingeräumt werden.

Daniela Bublitz: Soweit also eine erste Übersicht. Dr. Münks-Lederer wird nun in ihrem Vortrag diese Fakten noch einmal vertiefen. Sie wird vor allen Dingen darauf eingehen, warum es so wichtig ist, Exazerbationen frühzeitig zu erkennen und sie hat auch noch einmal Daten mitgebracht zur Häufigkeit der Exazerbationen – die Daten sind aus der ‚Real World Studie X‘ aus dem Jahr 2020. Nach ihrem Vortrag wollen wir dann in die Diskussion einsteigen. Ich darf das Wort nun übergeben an Frau Dr. Münks-Lederer.

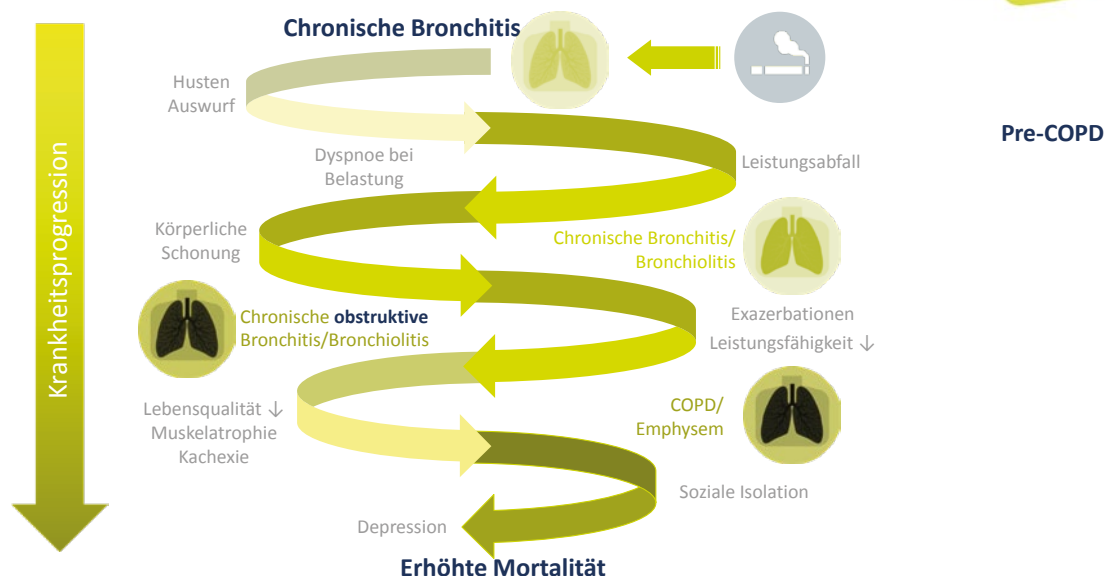
Vortrag von Dr. Claudia Münks-Lederer

00:06:33

Dr. Claudia Münks-Lederer: Ja, vielen Dank, Frau Bublitz! Liebe Kolleginnen und Kollegen, schönen guten Abend! Ich freue mich sehr mit Ihnen gemeinsam an diesem Webinar teilzunehmen. Mein Thema wird sein, **COPD und die damit verbundenen Risiken** zu kennen, damit man sie auch beim Patienten erkennen kann. Nächste Folie bitte. das sind meine Interessenskonflikte. Was ich mit Ihnen gemeinsam besprechen möchte, ist die für mich immer spannender werdende Erkrankung der COPD, und es erklärt sich aus dem Verlauf der Erkrankung, warum es vielleicht auch Probleme immer wieder mit dieser Erkrankung gibt, die inzwischen an der dritten Stelle der Welttodesursachenstatistik steht. Diese Erkrankung entsteht nämlich nicht von heute auf morgen, sondern über einen langen Zeitraum, bei denen die Patienten durchaus symptomatisch sind, formiert unter dem Begriff ‚chronische Bronchitis‘, sind noch nicht obstruktiv. Dennoch haben sie Symptome, Beschwerden: Husten, Auswurf, durchaus auch Luftnot unter Belastung und sie sind bereits eingeschränkt in ihrer Leistungsfähigkeit.

Dazu gibt es sehr gute ältere Daten von der Arbeitsgruppe Watz und Professor Rabe, die gezeigt haben, dass bereits in sehr frühen Stadien die Schritte, die wir pro Tag zurücklegen, ebenso wie die Gehstrecke deutlich eingeschränkt sind. Aber formal haben wir erst die Diagnose der COPD, wenn wir zu einer Obstruktion kommen, die den Tiffeneau-Index auf unter 70 Prozent einschränkt. Es ist in diesem Jahr eine sehr spannende Arbeit von Frau Han et al. erschienen, die diesen Zustand der **Pre-COPD**, also der Beschwerden die Patienten bereits haben, ohne dass die Diagnose als solche gestellt werden kann, genauer analysiert hat. Eine sehr lesenswerte Arbeit, die ich Ihnen empfehle.

Chronisch-progredienter Verlauf : Zeitpunkt der Diagnose?



Mod. nach Kroegel C, Costabel U. Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Thieme-Verlag 2014; Han et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 203: 414-423.

Abb. 1: Chronisch-progredienter Verlauf

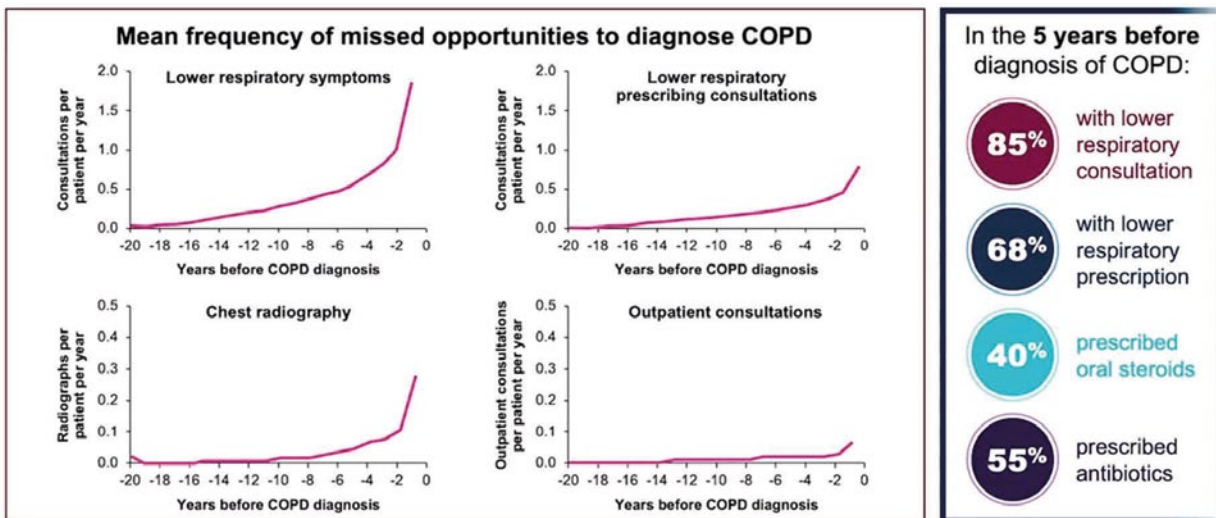
Erst danach kommt es zu einer Obstruktion und dann beginnt die Erkrankung ihren Verlauf zu nehmen und es ist sehr wichtig, dass wir gemeinsam mit den Patienten auch frühzeitig die Diagnose stellen. Was sind die Probleme bei dieser Erkrankung?

Sie sehen (siehe Abbildung 2), dass David Price auf dem letzten EAS einmal hingegangen ist und sich eine ältere Arbeit vorgenommen hat und geschaut hat, was war denn das Problem gewesen? Und es ist eigentlich erschreckend, dass in den fünf Jahren vor tatsächlicher Diagnosestellung Patienten mit Beschwerden beim Arzt waren.

Sie hatten Atemwegsinfekte, sie hatten Symptome des unteren Respirationstraktes, haben bereits auch eine Therapie erhalten – zum Beispiel orale Steroide, immerhin mit 40 Prozent – oder auch Antibiotikatherapien. Die eigentliche Diagnose ist aber noch nicht gestellt worden. Woran kann das liegen? Eben daran, dass der Patient diese Symptome für sich selber als leichter annimmt, als sie tatsächlich sind und auch der Arzt

Verpasste Chancen der frühen Diagnose

David Price



Retrospective, cohort study with data collected between 1990–2009; data assessed for 38859 patients aged >40 years in the UK with an electronically coded diagnosis of COPD in their primary care records

Mod. nach Jones RC et al. Lancet Respir Med. 2014;2:267-276.

Abb. 2: Verpasste Chancen der frühen Diagnose

Schwere, hospitalisierte Exazerbationen bergen ein hohes Risiko



1. Royal College of Physicians. NACAP: Outcomes of patients included in the 2017 COPD clinical audit – Audit Report. Mai 2019. Verfügbar unter: www.rcplondon.ac.uk/nacap [letzter Zugriff: 25.10.2021]; GOLD 2020. Verfügbar unter www.goldcopd.org [letzter Zugriff: 25.10.2021]; 3. Dang-Tan T et al. Can Respir J. 2017;8184915.

Abb. 3: Risiko schwerer, hospitalisierender Exazerbationen

einen Atemwegsinfekt behandelt und noch keine Lungenfunktion durchführt. Das andere Problem sind die schweren Exazerbationen. Wir haben ja im Einspieler gehört, wir haben eine Schweregradeinteilung und als schwere Exazerbationen werden diejenigen definiert, die zu einer Hospitalisierung führen.

Bei den Exazerbationen, die die Patienten ins Krankenhaus führen, ist es dann tatsächlich so, dass wir immerhin bei elf Prozent der Patienten innerhalb der ersten 90 Tage nach Krankenseinweisung ein deutlich erhöhtes Risiko von einem Myokardinfarkt haben.

Im Vergleich dazu (siehe Abbildung 3) haben wir nur vier Prozent der Patienten, die eine ischämische Herzerkrankung haben, haben hier ein Risiko, dass sie wieder eingewiesen werden. 25 Prozent der Patienten werden innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung wieder eingewiesen, 43 Prozent innerhalb der ersten 90 Tage nach Entlassung. Wenn man sich anschaut: was sind das für Patienten, die wieder eingewiesen werden? Dann sind das die, die schon einen längeren Krankenhausaufenthalt haben. Statistisch (nach InEK) liegt der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt bei COPD-Exazerbation in Deutschland zwischen fünf und sechs Tagen. Die Patienten, die mehr als vier Tage im Krankenhaus bleiben, haben ein deutlich erhöhtes Risiko, innerhalb von 90 Tagen wieder ins Krankenhaus zu kommen. David Price hat sich dann die Mortalitätskurve einmal von zwei Seiten angeschaut, einmal gefragt: „Was passiert nach einem Jahr, nach einer ersten schweren Exazerbation?“

Nun und dann sehen wir eben, dass 22 Prozent der Patienten bereits verstorben sind. Wenn man umgekehrt fragt, was passiert denn mit 50 Prozent der Patienten? So hat er rausgefunden, dass nach 3,6 Jahren 5 Prozent der Patienten bereits gestorben sind. Die gleiche Kurve hat Mona Baschadell ein bisschen anders angeschaut. Sie fragte nach der 5 Jahres-Überlebensrate und hatte mit anderen Erkrankungen verglichen. **Bei der Erkrankung COPD liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach erster schwerer Exazerbation bei nur 40 Prozent**, verglichen mit Herzinsuffizienz bei 46 Prozent, Myokardinfarkt bei 56 Prozent und einer Diagnose einer bösartigen Erkrankung, vom Blasenkarzinom bei 50 Prozent. Die Schädigungen durch die Exazerbationen sind nicht nur an der Lunge selber, sondern eben ganz besonders auch am kardiovaskulären System. Das bedeutet, dass wir ein doppelt so hohes Risiko eines Myokardinfarktes innerhalb der ersten fünf Tage nach Exazerbation haben und ein deutlich erhöhtes Risiko eines Schlaganfalls innerhalb der ersten 10 Tage.

Welche Rolle spielt der Schweregrad selber der Exazerbation? Eine Arbeit aus UK zeigt eben, dass sowohl die Anzahl der Exazerbationen, aber auch der **Schweregrad der Exazerbationen** relevant sind für die Wahrscheinlichkeit zu sterben. Das heißt, eine schwere Exazerbation ist in jedem Fall ein deutlich hohes Risiko und zwei, und erst recht drei schwere Exazerbationen. Damit steigt das Mortalitätsrisiko weiter an. **Die Komorbiditäten spielen als Trigger für eine Exazerbation** eine erhebliche Rolle und hierbei sind hervorzuheben die kardialen Komorbiditäten, aber eben auch die psychischen Komorbiditäten und auch etwas, wo ich gleich noch darauf eingehen werde, nämlich Schmerz als Trigger für Exazerbationen. Außerdem ist der Schweregrad der Erkrankung – den wir ja immer mit der FEV1 messen – durchaus relevant, was die Wahrscheinlichkeit von schweren Exazerbationen angeht. Je schlechter die FEV1, desto höher das Risiko auch eine krankenhauspflichtige Exazerbation zu erleben.

Herr Vogelmeier hat eine interessante Studie veröffentlicht und sich die Datengrundlage angeschaut. Es waren 4,5 Millionen gesetzlich versicherte Patienten mit einem sehr langen Beobachtungszeitraum von 2010 bis 2018, also immerhin acht Jahre. Von den verbleibenden Patienten, die eine Diagnose der COPD hatten und älter als 40 Jahre waren, blieben eben knapp 251.000 Patienten übrig, die stratifiziert worden sind nach ihrem Exazerbationshintergrund. Davon waren 78 Prozent der Patienten ohne Exazerbationsanamnese und jeweils 11 Prozent mit einer mittelschweren und einer schweren Exazerbation. Interessant ist in dem Zusammenhang: wie sah denn die Behandlung aus? Es sind diagnostizierte Patienten und ‚over all‘ waren 65 Prozent – das ist der dicke grüne Balken – nicht behandelt. Das heißt, sie hatten weder einen LAMA noch einen LABA oder einen ICS. Wenn wir uns die untere Gruppe ansehen, – die, die keine Exazerbationen hatten bisher – sind es Baseline 70 Prozent, die keine Therapie haben. Aber eigentlich auch erschreckend, dass sogar in den Gruppen mit mittelschweren oder sogar schweren und multiplen Exazerbationen ein relevanter Anteil der Patienten überhaupt nicht behandelt wurde.

Nach heutiger Leitlinie ist ja die Therapie bei rezidivierenden Exazerbationen diejenige, dass wir – wenn möglich – eine ICS-haltige Triple-Therapie ansetzen sollten und

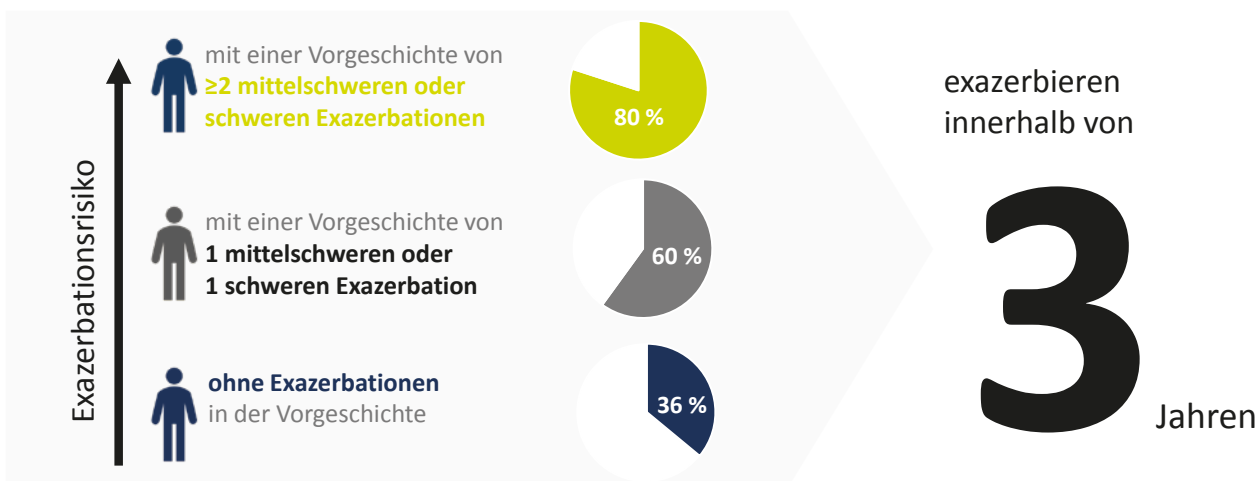
in dieser Art und Weise waren bei schweren und rezidivierenden Exazerbationen nur 22 Prozent behandelt. Und bitte das Augenmerk hierauf noch einmal: 36 Prozent hatten gar keine. Wenn wir uns dann anschauen, was waren in den **AvoidEx-Daten** die Komorbiditäten? So stehen ganz an erster Stelle die kardialen Komorbiditäten – wenn wir die zusammen fallen lassen: KHK-Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz – so kommen wir immerhin auf etwa 45 Prozent der Patienten, die diese eine Komorbidität hatten. Weitere 20 Prozent: Depression und Angst und Osteoporose 8,7 Prozent.

Ich habe dem gegenübergestellt eine Arbeit von 2014 von Paul Jones, der die Komorbiditäten auch bewertet hatte. Hier habe ich umrandet das Thema ‚Chronische Schmerzen‘ hell lila dargestellt. Die Patienten, die als relevante Komorbiditäten immerhin bis 40 Prozent ein chronisches Schmerzsyndrom hatten, waren durchaus relevant und Schmerzen triggern natürlich auch Exazerbationen.

Das ist etwas, was in der Klinik – so erstaunlich es ist, immer wieder vergessen wird die Schmerztherapie, das Erfassen von Schmerzen ist nicht selbstverständlich. Spannend ist eine Arbeit von Kostikas aus diesem Jahr, die er auf dem IAS vorgestellt hat. Wir haben auf der einen Seite – auf der rechten Seite – ein Klientel, die eine bekannte COPD-Diagnose hatten und eine neu diagnostizierte Herzinsuffizienz, und da war doch erschreckend, dass 60 bis 70 Prozent der Patienten die Behandlung der Herzinsuffizienz nur inadäquat bekommen haben. Umgekehrt ist es aber nicht besser: Hatten wir primär die Diagnose der Herzinsuffizienz und eine neu diagnostizierte COPD, so war die COPD ebenfalls in circa 60 Prozent der Fälle untertherapiert.

Wenn wir uns jetzt bei den AvoidEx-Daten anschauen, wie ist denn die Prognose zukünftiger Exazerbationen, so ist auf der einen Seite bestätigt worden, dass die Vorgeschichte von Exazerbationen relevant ist für die zukünftigen Exazerbationen. **Je häufiger und je mehr schwere Exazerbationen man hatte, desto wahrscheinlicher ist es auch in der Zukunft Exazerbationen zu bekommen.**

Vorangegangene Exazerbationen erhöhen das Risiko für zukünftige Exazerbationen



Mod. nach Vogelmeier C et al. „Risk of future exacerbations among COPD patients – a real-world register-based cohort study“. Poster präsentiert im Rahmen des ERS Virtual International Congress, 7-9. September 2020. E-Poster #4189.

Abb. 4: Vorangegangene Exazerbationen erhöhen das Risiko für zukünftige Exazerbationen

Hier ist aber bitte noch zu betonen – denken Sie an das Dia der Medikation bei Baseline – dass in beiden Gruppen einmal 35 und einmal 50 Prozent der Patienten überhaupt gar keine Therapie hatten. Interessant war aber auch, dass bei den Patienten, die überhaupt keine Exazerbation in der Vorgeschichte hatten, innerhalb von drei Jahren immerhin 36 Prozent dann doch exazerbiert sind und im Beobachtungszeitraum von acht Jahren sogar 49 Prozent exazerbiert sind.

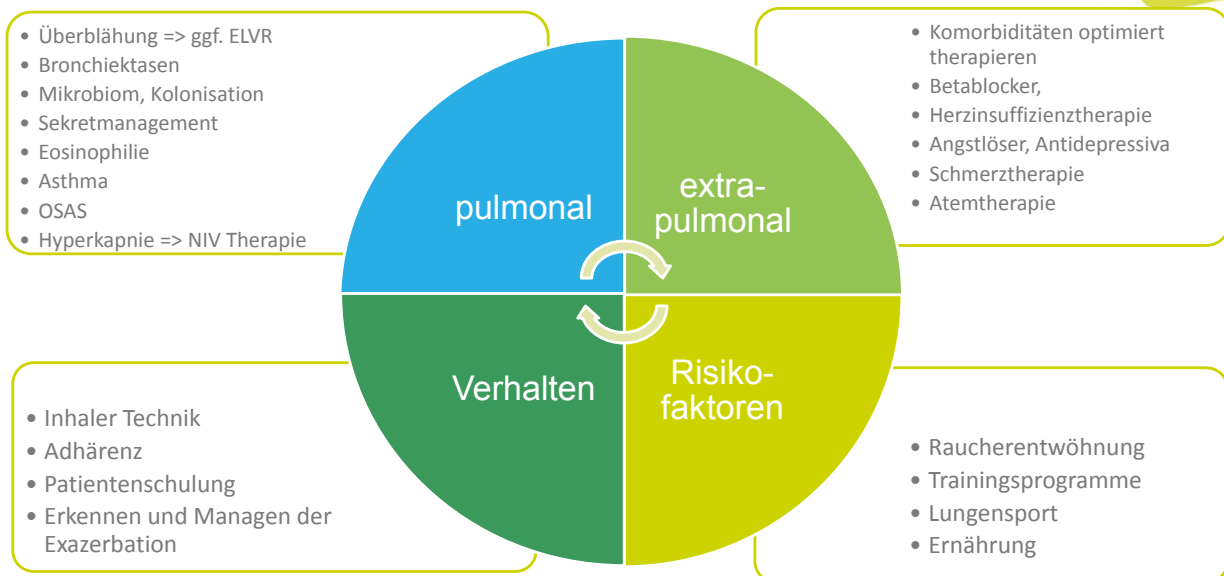
Für mich und mein Team ist es deshalb extrem wichtig zu gucken, was ist denn der Phänotyp der Exazerbation? Warum exazerbiert ein Patient? Hat er einen Infekt, dann muss natürlich der Infekt behandelt werden, spätestens beim zweiten Mal dann

aber gesucht werden, hat der Patient auch Bronchiektasen, die man ja eigentlich nur mit einem CT herausfinden kann. Wie ist die Medikamentenadhärenz? Nimmt er die Medikamente ein und nimmt er sie richtig ein? Das große Thema der Inhalationstechnik.

Dann als nächste Frage: Raucht der Patient weiter oder hat er wieder angefangen zu rauchen? Wie sieht es aus mit dem Sekretmanagement? Ist da überhaupt jemand mal behandlingstechnisch drauf eingegangen? Wir verordnen leicht Medikamente, aber denken an **Hilfsmittel zur Sekretproblematik**, wie zum Beispiel ein Fluttersystem oder ein Pep-System eher seltener. Hat der Patient einen chronischen Husten und hat er Hustentechniken erlernt? Man kann eben tatsächlich auch falsch husten und über ein falsches Husten wieder in eine Exazerbation geraten. Ist der Patient besonders stark überbläht und hat dann immer, wenn er sich belastet – natürlich durch falsche Belastung, weil er nicht trainiert ist – eine dynamische Überblähung, die wiederum die Exazerbationen triggern?

Das große Thema der **Komorbiditäten**, gerade die Herz-Komorbiditäten, die kardialen Komorbiditäten, möchte ich noch einmal in den Vordergrund stellen. Bitte aber auch nicht die Psyche vergessen, Angst und Schmerzen triggern erheblich. Exazerbationen und Angst und Depression resultieren gerade bei den COPD-Patienten einmal aus dem Schweregrad und der damit verbundenen Vereinsamung, weil man nicht mehr so belastbar ist. Nächstes Dia bitte. Wenn man sich dann zusammenfassend ein bisschen an-guckt: Suche nach ‚treatable traits‘, die Suche nach behandelbaren Pfaden, die relevant sind, die identifizierbar sind und die behandelbar sind. Dann gibt es vier große Gruppen. Einmal die pulmonalen, die extrapulmonalen, die Risikofaktoren und verhaltensbedingte ‚treatable traits‘. Und es ist eigentlich sehr geschickt, sich eine eigene Liste zu machen, eigene Checklisten und wirklich bei jedem Besuch und erst recht bei jeder Exazerbation dieses abzufragen: Hat der Patient ein besonderes Problem bei der Überblähung? Hat er vielleicht eine Komorbidität mit einer anderen pulmonalen Erkrankung wie Asthma oder obstruktives Schlafapnoesyndrom? Hat er ein Problem der Hyperkapnie, dann sollte er vielleicht doch jetzt auf eine NIV-Therapie eingestellt werden.

Treatable Traits: klinisch relevant, identifizierbar, behandelbar



Modifiziert nach McDonald et al. European Respiratory Journal 2020 55: 1901509; DOI: 10.1183/13993003.01509-2019

Abb. 5: Treatable Triats

Auf Komorbiditäten bin ich drauf eingegangen. Risikofaktoren bitte nicht vergessen. Raucherentwöhnung, Trainingsprogramme, um sich richtig zu bewegen, aber bitte auch die Ernährung nicht vergessen. Und verhaltensbedingt: Inhaler-Techniken, Therapieadhärenz, immer auch an die Schulung denken und das Erkennen und Managen der Exazerbation selbst. Was meine ich damit? Viele Patienten wissen gar nicht, was sie mit diesem Wort Exazerbation anfangen sollen. Ist ja auch total schwer. Selbst unter Kollegen ist es oftmals schwer zu erklären, was ist eine Exazerbation? In unseren Patientenschulungen

erklären wir gerne, die COPD ist wie das Wetter: mal gute, mal schlechte Tage und ab und zu kommt ein schweres Unwetter dazu. Das ist eine Exazerbation. Je eher wir sie erkennen, desto besser können wir uns schützen oder die Patienten schützen und entsprechende Maßnahmen und Verhalten durchführen, die die Exazerbation vermeiden.

Wenn wir dann zusammenfassend versuchen, eine holistische Betrachtung des Themas ‚Prävention der Exazerbation‘ durchzuführen, so ist es einmal wichtig, dass wir nach den Exazerbationen gezielt fragen. Denn es gibt das Thema der nicht richtigen Exazerbation, weil sie den Patienten gar nicht als solches bewusst sind, die er zu Hause durchmacht und entweder gar nichts macht und wartet. Es gibt Daten darüber, dass bis zu neun Tagen gewartet wird, bevor überhaupt ein Arzt konsultiert wird, oder dass der Patient selbstständig bronchialerweiternde Medikamente einnimmt, die aber leider teilweise unkontrolliert. Also: **gezielt nach Exazerbationen fragen** und suchen. Individualisiert nach behandelbaren Faden suchen, den Patienten also individuell anschauen. Und das ist ja nach den neuen Leitlinien schön im Managementzyklus vorgegeben, dass man sich selbst auch bei jedem Kontakt daran erinnern soll, den Patienten noch einmal auf Medikamententechnik zu checken und auf seine Risiken. Dann aber auch gemeinsam mit dem Patienten die Symptome analysieren: Was steht denn im Vordergrund? Ist es die Luftnot, ist es der Schleim, ist es die fehlende Belastbarkeit? Oder spielen auch Dinge wie Isolation, Vereinsamung und damit auch eine Depression eine Rolle, die von den Patienten selbst leider nicht aktiv benannt werden. Die müssen wirklich aktiv erfragt werden.

Vielen Dank.

Diskussionsrunde

00:24:46

Daniela Bublitz: Wir wollen jetzt in die Fachdiskussion gehen. Wir haben eben gehört den Vortrag von Frau Dr. Münks-Lederer. Wir haben sehr gut gesehen, mit welchen Risiken Exazerbationen einhergehen. Hier sehen Sie auch alle drei Expert:Innen und ich würde gerne an Frau Dr. Münks-Lederer noch einmal direkt eine Frage richten: Warum werden denn Exazerbationen und Mortalität häufig noch nicht im Zusammenhang gesehen? Sie haben das ja eben sehr schön herausgearbeitet – warum ist es derzeit noch so?

Dr. Claudia Münks-Lederer: Ja, das hat sicherlich mehrere Gründe, unter anderem aber auch, weil dieser Begriff Exazerbation so lästig und kompliziert ist und viele Leute wirklich nicht verstehen, was damit verbunden ist. Es ist auch bei mir in der Klinik schwierig, unseren Anfängerassistenten, die im ersten oder zweiten Ausbildungsjahr sind, den Begriff überhaupt beizubringen und ihnen auch beizubringen, wonach sie suchen müssen, dass man wirklich routinemäßig alles abcheckt. Das ist sicherlich eines. Der andere Grund ist, dass viele Patienten nicht bei jeder erlebten Exazerbation zum Arzt gehen. Für sie ist es dann so, sie sind langsam chronisch schlechter geworden, haben mal mehr, mal weniger Luftnot. Und manchmal denken sie – das sind jetzt immer zwei Sätze, die man hört – „Ja, ich habe gedacht, ich halte das noch aus“. Ein furchtbarer Satz, eigentlich, aber häufig von Patienten mit COPD benannt. Das heißt, sie gehen zu spät zum Arzt. Und das andere Thema ist: „Naja, Luftnot habe ich ja immer, das gehört bei mir dazu“. Deshalb muss ein Patient in Schulungen darauf trainiert werden, eine Selbstbeobachtung der Symptome zu machen, um diese zu erkennen und dann ganz klar zu checken: „Das ist nicht mehr normal. Hier muss ich Kontakt aufnehmen mit dem Arzt“.

Daniela Bublitz: Professor Rabe, ist denn der Begriff ‚Exazerbation‘ – Dr. Münks-Lederer hat es ja schon so ein bisschen gesagt – nicht genau definiert? Müsste diese Definition noch konkreter sein?

Prof. Dr. Klaus Friedrich Rabe: Na ja, neben den wirklich guten Ausführungen mit praktischer Relevanz ist glaube ich dieses eine wirklich wichtige Frage. Man muss sich einmal vorstellen, allein das Wort ist ja schon eine Zumutung für den Patienten. Exazerbation ist etwas, wo der ja nichts mit anfangen kann. So einen Herzanfall, da kann er etwas mit anfangen. Und deshalb gibt es auch Leute, die sagen man sollte das ‚Lungenanfall‘ oder ‚Lungenattacke‘ nennen. Alles nicht sehr glücklich, aber wir haben es zu tun mit A: einer Definition der Erkrankung, die ein Anglizismus ist, ‚chronic obstructive pulmonary disease‘. Das geht in keinem Bundesland in Deutschland gut runter.

Dieses englische Akronym ist assoziiert mit einer Exazerbation, also kommunikationstheoretisch ist das der Supergau und daher ist es genau richtig, was Frau Münks-Lederer sagt. Wir haben natürlich eine Bringschuld, Patienten das zu übersetzen, was es tatsächlich bedeutet und heißt. Diese Bringschuld ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt, auch für unsere niedergelassenen Kollegen, aber eben auch den Krankenhauskollegen, dass wir die gleiche Sprache sprechen, weil wir Patienten mitnehmen müssen. Ich glaube, mit den guten Daten, die wir gesehen haben, müssen wir uns, glaube ich, daran gewöhnen, gemeinsam, dass Patienten mit einer COPD, die ein Exazerbationsrisiko haben, die müssen wir – wenn sie so wollen – ein bisschen wie rohe Eier behandeln. Wir müssen wissen, das sind Leute, die ein echtes Risiko haben für einen schlechten Verlauf. Wiederholte Ereignisse und wie es Frau Münks-Lederer auch gesagt hat, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, weil es natürlich auch in einer höheren Altersgruppe auftritt. Von daher kann ich dem inhaltlich wenig hinzufügen, aber ich glaube, mit der Terminologie, da ist keiner von uns so richtig glücklich.

Daniela Bublitz: Dr. Kannieß, als Allgemeinmediziner möchte ich Sie gerne ansprechen: Wie übersetzen Sie das für Ihre Patientinnen und Patienten, „Exazerbationen“?

Dr. Frank Kannieß: Ja, das ist in der Tat eine ganz, ganz schwierige Frage, und da müssen wir auch kurz die Frage von Herrn Rabe einmal kurz aufgreifen. Die Exazerbation ist eigentlich schwierig definiert: eine über zwei Tage anhaltende Verschlechterung der Atemsituation mit Notwendigkeit einer vermehrten Therapie – das ist eine eigentlich kurz eine ‚doctor’s diagnosis‘, und damit können die Patienten tatsächlich wenig anfangen – wir stellen die Diagnose einer COPD, nicht der Patient. Wir haben keine Zahlen, keine Daten, keine Fakten zur Verfügung. Beim Diabetes, wenn jemand eine Unterzuckerung hat, dann können wir einen Messwert erheben, dann können wir den Blutzucker messen. Beim Herzinfarkt kann man den Troponin T messen, bei der Lungenembolie die D-Dimere oder sonst irgendwas – bei der COPD haben wir eigentlich herzlich wenig in der Hand, mit dem wir tatsächlich arbeiten können. Wir müssen uns komplett auf die Beschwerden der Patienten verlassen und daraus dann die Diagnose einer COPD-Exazerbation stellen, und das ist in der Tat eine echte Herausforderung.

Dr. Frank Kannieß: Für die Patienten übersetze ich es eigentlich als eine akute Verschlechterung der Atemsituation und bitte sie dann gleich zu kommen, damit man eine entsprechende Untersuchung machen kann und gucken kann: sind das reine Infektexazerbationen oder bedingt auch irgendwelche andere Dinge? Aber anders kann man das kaum übersetzen für die Patienten.

Daniela Bublitz: Warum wird denn das Risiko von Exazerbationen auch von Ärztinnen und Ärzten unterschätzt, Frau Dr. Münks-Lederer?

Dr. Claudia Münks-Lederer: Ja, da sind wir Pneumologen immer ganz neidisch auf unsere kardiologischen Kollegen, die einfach eine bessere Lobby haben in allem. Ein Herzinfarkt ist immer ein dramatisches Ereignis und wird immer verbunden mit einem Patienten, der immer hoch aktiv war und ganz viel gemacht hat. Die Lungenerkrankung ist – wie es ein pneumologischer Kollege von uns einmal gesagt hat – eher so ein bisschen eine Schmutzelerkrankung, weil immer gehustet wird, man hat Schleim damit verbunden. Es ist einmal schon schwierig, sich damit zu beschäftigen und dann noch sauber zu differenzieren. Wir haben einmal die Grundsymptome, die zur Diagnose und zur Erkrankung dazugehören und müssen dann sauber differenzieren, was kommt dann dazu? Das fällt vielen Kollegen schwer. Atemnot wird primär eigentlich auch von unseren Anfängerkollegen immer erst mit einem Herzereignis verbunden und in zweiter Linie mit der Lunge verbunden. Es ist auch so, dass in vielen Ausbildungskliniken der Pneumologe immer etwas unterrepräsentiert ist. Ich glaube, da spielt auch noch eine Rolle, dass wir die Bilanz bei unseren jungen Kollegen einfach schärfen müssen.

Daniela Bublitz: Aber tatsächlich haben ja ihre Ergebnisse eben gezeigt, dass eine Exazerbation mit einem viel größeren Risiko einhergeht als ein Myokardinfarkt. Also von daher ist es ja schon sehr herausstellend. Professor Rabe: als COPD-Patient:In wird ja bei einer Exazerbation oft nicht direkt die Therapie eskaliert, im Vergleich zum Beispiel wie bei einem kardiovaskulären Ereignis. Warum ist das so und was sollten wir stattdessen tun?

Prof. Dr. Klaus Friedrich Rabe: Also ich glaube in der Beantwortung beider Fragen, auch die an Frau Münks-Lederer / man muss sich darüber im Klaren sein, wir haben die Daten gesehen, die Patienten, die exazerbieren, das sind meine ‚rohen Eier‘, sind ja glücklicherweise in der Minderheit in den Praktika. Das heißt, viele Patienten sind chronisch symptomatisch, aber exazerbieren nicht. Das führt ein bisschen dazu, dass dieses Ereignis manchmal so ein bisschen in die Ferne rückt, was die Aufmerksamkeitsspanne auch angeht. Wir als pneumologisch tätige Kollegen kennen natürlich das Spektrum der Problembären. Wir wissen sozusagen, was passiert, wenn etwas passiert.

Daniela Bublitz: Und dann machen wir jetzt weiter mit unserem nächsten Themenblock. Und wenn wir medizinische Entscheidungen treffen, dann hilft es ja immer, einen Blick in die Studiendaten zu werfen, die ja auch Grundlage für die aktuellen Leitlinienempfehlungen bilden. Es gibt verschiedene Zulassungsstudien zur Triple-Therapie und die stellt uns jetzt Professor Dr. Rabe vor. Er selbst war federführend an der Studie ‚ETHOS‘ und an der Studie ‚KRONOS‘ beteiligt und er wird jetzt für Sie noch einmal die Unterschiede und die Gemeinsamkeiten dieser Studien herausarbeiten. Danach wollen wir wieder diskutieren. Bitte schön, Professor Rabe.

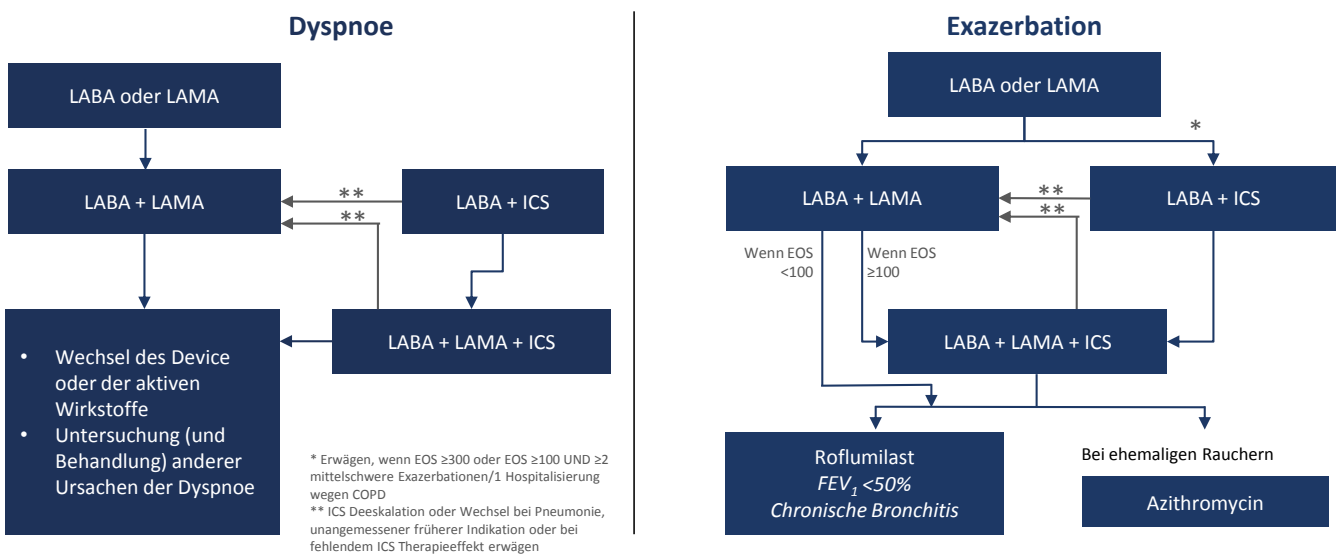
Vortrag von Prof. Dr. Klaus Friedrich Rabe

00:33:30

Prof. Dr. Klaus Friedrich Rabe: Ja, vielen Dank, liebe Kolleginnen und Kollegen, das tue ich natürlich gerne. Ich werde mich ein bisschen kaprizieren auf das, was tatsächlich an Studiendaten vorliegt, vor allen Dingen zu Triple-Therapie im Gesamtkontext COPD-Exazerbationen und Endpunkten. Im nächsten Dia sehen Sie meine möglichen Interessenskonflikte. Ich werde mich trotzdem natürlich bemühen, Ihnen einem ausgewogenen und differenzierten Vortrag zu geben. Ich glaube, dass dieses nicht dazu führen würde, dass Sie gebiaste Informationen bekommen.

Auf der nächsten Seite wird das zusammengefasst, was wir bisher gesagt haben. An dieser Stelle möchte ich daran erinnern, dass GOLD keine Guideline ist. **GOLD** ist eine Zusammenfassung der vorhandenen Literatur und/oder der Studiendaten. Dieses ist immer eine Frage von, wer was in diese Zusammenfassung publiziert bekommt. Es ist ein **Consensus-Statement, keine Guideline**. Und die sind auch nicht dafür verantwortlich, wie Kostenträger damit umgehen. Daher muss man diese Einschränkung machen.

Folge-Behandlung nach GOLD 2021



EOS= Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut (Zellen/ μ l); FEV_1 = Einsekundenkapazität; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS = inhalative Corticosteroide; LABA: langwirksame Beta2-Rezeptoragonisten; LAMA: langwirksame Muskarin-Rezeptorantagonisten
 Mod. nach Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Report 2021. Online verfügbar unter: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-16Nov20_WMV.pdf (letzter Zugriff: 17.12.2020).

Abb. 6: GOLD 2021

Was GOLD tut, ist das, was wir gesagt haben und was ich Ihnen auf den Folien gezeigt habe. Auf der linken Seite die Dyspnoe, dass der Patient primär mit Luftnot zu Ihnen kommt. Auf der rechten Seite die Exazerbation. Das sind häufig die Leute mit einer akuten Verschlechterung. Für mich ist das nichts anderes als die Pullman-Version der Unterscheidung zwischen emphysematösen Patienten links, und Patienten mit einem Atemwegs-Problem rechts, mit einer Überlappung zu einer asthmatischen Komponente, mit Husten, Auswurf, Atemwegsproblemen. Darin spiegelt sich aber schon das Dilemma: Die Medikamente, die Sie sehen, sind zum größten Teil vergleichbar oder identisch und die Frage stellt sich einfach – nämlich die Frage nach der Triple-Therapie – inwieweit braucht jemand eine maximale Bronchodilatation mit einem LABA und LAMA, einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum, einem lang wirksamen Antimuskarinikum? Und inwieweit braucht er die Zuführung eines Kortisonpräparates ICS?

Und in aller Regel ist es tatsächlich so, die Frage stellt sich: LAMA, LABA, oder – wie im heutigen Fall – eine Triple-Therapie, maximal bronchodilatorien plus Steroid. Das ist auch der Grund, warum auf der rechten Seite das Kriterium der Eosinophilie hineingekrochen ist, weil es dazu Studiendaten gibt, bei denen man sagen muss: Oberhalb von 300 kann man sicherlich davon ausgehen, dass jemand einen größeren Nutzen hat bei der inhalierbaren Steroidtherapie. Dann finden sich rechts unten auch LAMA + LABA + ICS. Und es gibt tatsächlich noch zwei andere Prinzipien für den Exazerbierer, nämlich einen Phosphodiesterasehemmer oder ein Markolit, einfach als Ausdruck der Tatsache der unterschiedlichen, entzündungshemmenden Therapieformen für diese Gruppe. Wie sieht es jetzt aus mit der Triple-Therapie?

Die Geschichte dazu ist eigentlich relativ kurz: Wir reden über die letzten drei, vier Jahre großer Zulassungsstudien. Eine der großen, initial publizierten war die sogenannte TRIBUTE-Studie – die guckte sich an, wie man tatsächlich mit einer sogenannten **„Triple-Therapie“ versus diesem klassischen LAMA-LABA-Konzept** eigentlich fährt.

Die nächste Seite zeigt Ihnen, warum man das gemacht hat, weil man gesagt hat: „Na ja, wir wissen nicht ganz genau, wer da im Grunde genommen von profitiert. Wir schauen uns mal Patienten an, die recht schlecht sind – FEV1 unter 50 Prozent – und eine Geschichte der Exazerbation und vergleichen LAMA-LABA gegen Triple.“ Nächstes Dia: Und was zeigt das? Wenn man die Exazerbationen anguckt, dann ist eine Triple-Therapie, die in dem Fall besteht aus Beclometason, Dipropionat BDP, Formoterol und Glycopyrronium, dass das besser (links in Blau) als eine reine Bronchodilatator-Therapie. Das gilt möglicherweise auch für die schweren Exazerbationen im Trend. Aber diese Studie war nicht besonders gut, weil im Grunde genommen keine dieser Patientengruppen besonders häufige Ereignisse hatte, sodass man sagen muss: „Na ja, Triple scheint ja ganz gut zu sein, besser als LAMA-LABA, aber bin ich davon richtig überzeugt? Ich weiß es nicht.“

Es gab aber zusätzliche Daten, die zeigen, dass nicht nur die Exazerbationsrate heruntergeht, sondern die Leute (in Blau) auch weniger Symptome hatten, gemessen am sogenannten St. George's Respiratory Questionnaire – die Linien sind unterschiedlich eindeutig, aber die Größe des Unterschieds war dann irgendwie auch nicht so überzeugend, dass man sagen konnte: „Jeder braucht Triple, der exazerbiert und unabhängig von der Intubationsrate.“

Danach kommt eine weitere Studie, die ich Ihnen erörtern möchte, nämlich **IMPACT**. Das ist eine Studie, die deutlich größer war als TRIBUTE. IMPACT ist im New York Journal of Medicine publiziert worden – das ist zwei Jahre her, jetzt beinahe drei, und diese Studie guckte sich etwas an, das sehr wichtig ist: die Exazerbationsrate über den Zeitraum von einem Jahr. Und da stellte sich ganz klar in der blauen Linie heraus, dass die Patienten, die mit einer Triple-Therapie, in dem Fall mit Fluticason, Umeclidinium und Vilanterol behandelt wurden, weniger Exazerbationen hatten als die Leute, die ein LAMA-LABA hatten oder ein ICS-LABA hatten. Sodass man sagen muss: Das ist eine der großen Zulassungsstudien – unten sehen Sie die Patientenzahlen – die mit dazu beigetragen hat, die Triple-Therapie deutlich salonfähiger zu machen. Und eine Post-Hoc-Analyse hat ergeben, dass diese Patienten auch im Rahmen ihrer Mortalität – dazu komme ich gleich – von einer solchen Arzneimittelkombination profitieren würden.

Die nächste Seite zeigt für die Subanalyse, die im letzten Jahr publiziert worden ist, in der es um die Mortalität geht, folgendes: dass man sagen muss, dass Leute, die eine Triple-Therapie hatten – auf der linken Seite, wiederum dieselben Wirkstoffe – besser fahren als die Leute, die LAMA-LABA hatten. Und das Interessante an der ganzen Tatsache war, dass es bestimmte Patienten gibt, die besonders davon profitieren würden, nämlich Patienten, die eine Eosinophilie haben – dazu kommen wir noch – aber das ist ein zweiter Aspekt gewesen neben den Exazerbationen bei der Triple-Therapie, nämlich

die Mortalitätsdaten, die gesagt haben: „Ah, da scheint etwas dran zu sein.“

Es gibt mehrere Studienprotokolle, die sich einer anderen Triple-Therapie gewidmet haben, nämlich der Triple-Therapie von **budesonid-, formoterol- und glycopyrroniumhaltigen Triple-Therapien**, dieses Programm hieß ATHENA – ich bin selber daran beteiligt gewesen und da hat man geguckt, wie effektiv so eine Triple-Therapie ist? Und basierend beziehungsweise lernend von den Studien, die ich gezeigt habe, wurde das Design so gewählt, dass es meines Erachtens echt clever war, um bestimmte Dinge herauszufinden. Die erste Studie, die ich Ihnen zeigen möchte, ist KRONOS.

KRONOS: Single inhaler triple therapy more effective than dual therapy in moderate to severe COPD exacerbations

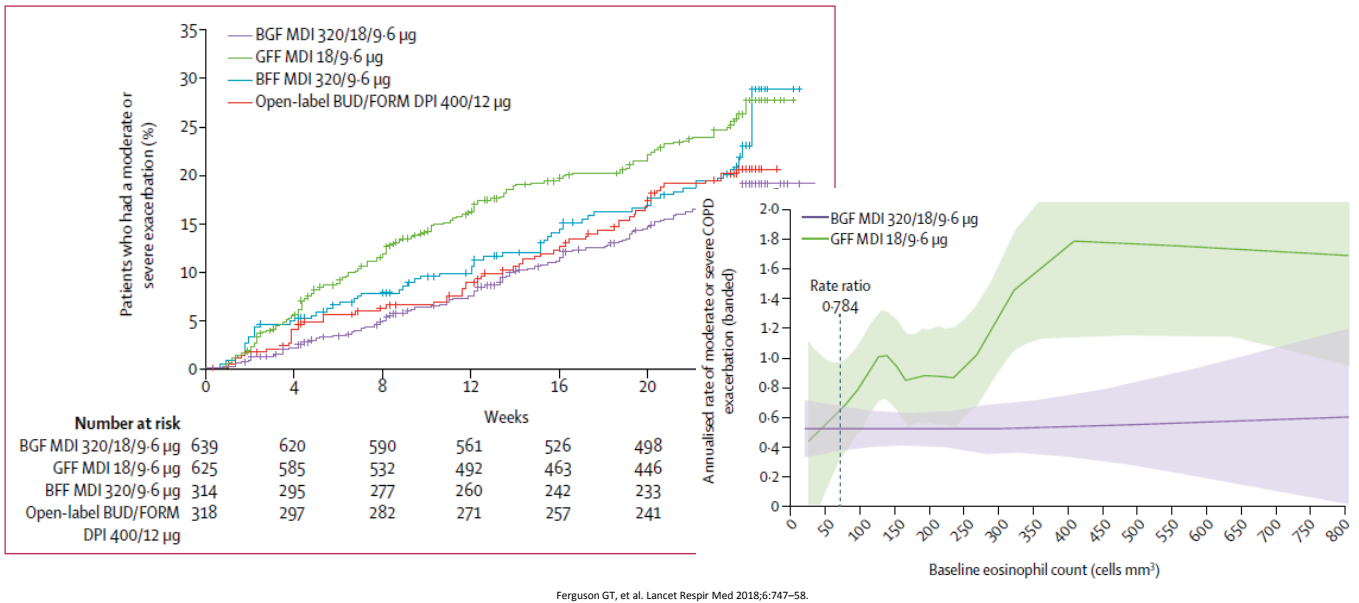
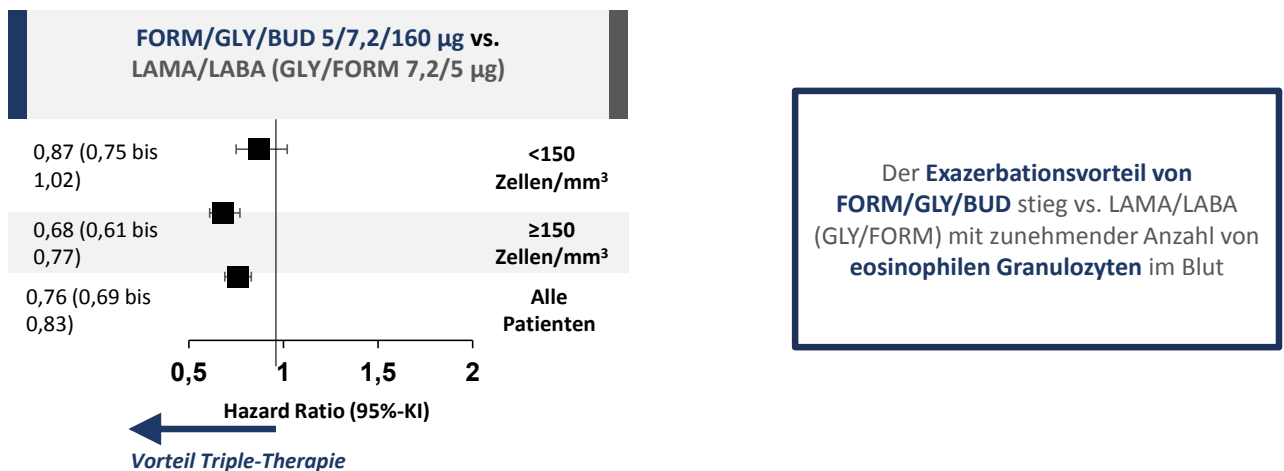


Abb. 7: KRONOS-Studie

Verringerung der Exazerbationsrate in Abhängigkeit von der Eosinophilenzahl

Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen nach Anzahl der Eosinophilen im Blut*



Mod. nach Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020; 383:35-48 und Supplement.

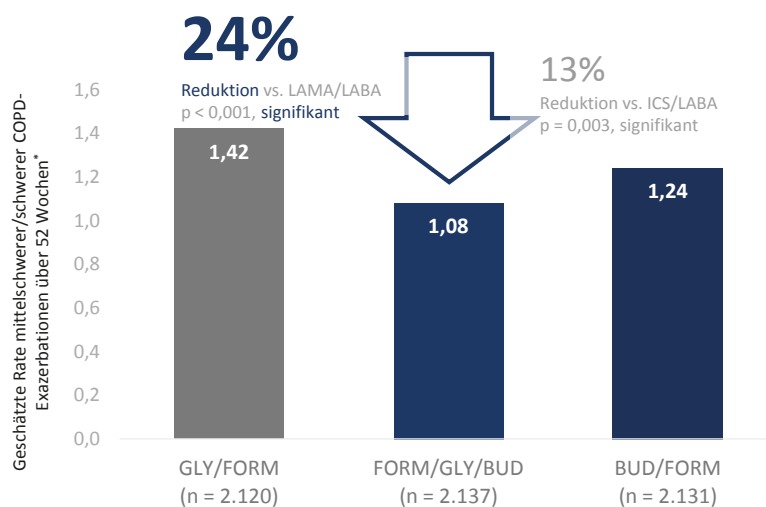
Abb. 8: Verringerung der Exazerbationsrate in Abhängigkeit von der Eosinophilenzahl

Das ist eine Studie gewesen (siehe Abbildung 7), die wir in 2018 publiziert haben, also ein Jahr nach TRIBUTE und die geguckt hat, ob Lungenfunktionsparameter besser werden. Aber wir HATTEN auch die Gelegenheit, uns um Exazerbationen zu kümmern. Auf der linken Seite sind die Exazerbationsdaten. Sie sehen auf der grünen Linie die LAMA-LABA-Therapie. Die enthält Glycopyrronium und Formoterol. Und auf der unteren Linie, der lila Linie ist die Triple-Therapie. Und hier sieht man noch klarer und separierter, dass unter diesen Bedingungen exazerbierte Leute mit recht schweren Erkrankungen etwas davon haben, wenn sie eine Triple-Therapie bekommen.

Was diese Studie damals geliefert hat, war ein sehr wichtiger Hinweis, nämlich der, den sie in der rechten Grafik sehen. Sie haben hier zwei Gruppen von Patienten. Auf der einen Seite sehen Sie Patienten in Grün, die eine LAMA-LABA-Kombination hatten und jene in Lila. Die unterscheiden sich. Was Sie spontan vielleicht nicht sehen, ist, dass es sich hier nicht um eine Zeitachse handelt, sondern um eine Eosinophilen-Achse – und zwar von niedriger zu hoher Eosinophilenzahl.

Zwei Dinge fallen auf (siehe Abbildung 8). Erstens: Wenn Sie höhere Eosinophilenzahlen haben, in diesem Fall alles über 100, folgen daraus häufige Exazerbationsereignisse, vor allem dann, wenn Sie kein Steroid mit an Bord haben. Wenn Sie allerdings eine Triple-Therapie wählen, die steroidhaltig ist, fällt nicht auf, ob die Eosinophilenzahlen hoch oder niedrig sind. Die Botschaft ist also: Jemand, der eosinophil ist, hat häufige Exazerbationen. Das ist ein wichtiger Punkt. Zweitens: Wenn er denn eine erhöhte Eosinophilenzahl hat, ist er durch eine steroidhaltige Triple-Therapie besser geschützt, im Vergleich zu einer LAMA-LABA-Therapie. Das sind Daten, die sich in mehreren Studien haben verifizieren und wiederholen lassen.

Signifikante Reduktion der Rate mittelschwerer und schwerer Exazerbationen durch FORM/GLY/BUD



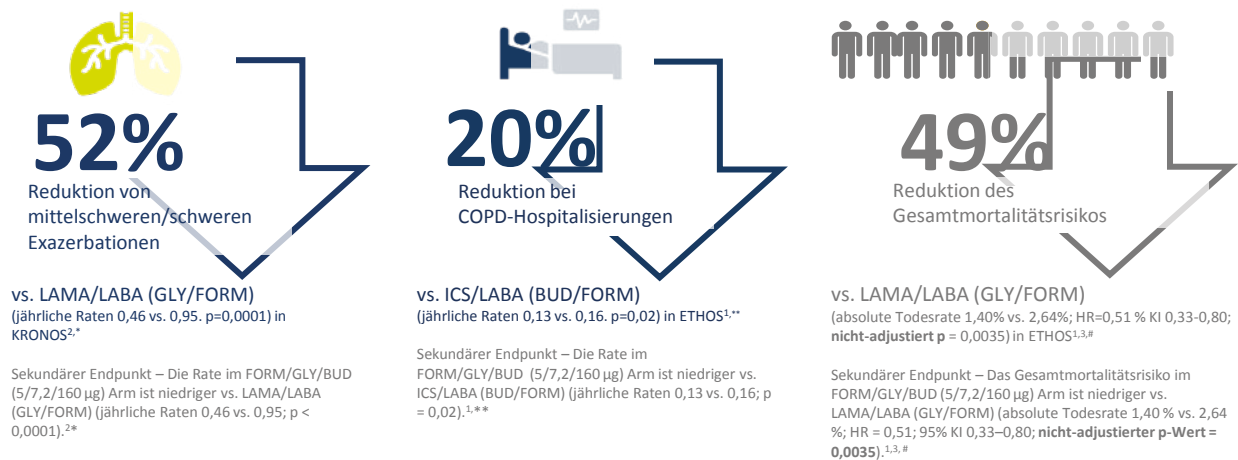
Mod. nach Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383:35-48 und Supplement.

Abb. 9: Signifikante Reduktion der Rate mittelschwerer und schwerer Exazerbationen durch FORM/GLY/BUD

Das nächste Dia (siehe Abbildung 9) zeigt Ihnen eine Studie, die wir dann danach durchgeführt haben, die sogenannte ETHOS-Studie. Ich bin da etwas gebiast, weil ich involviert war, aber sie ist meines Erachtens eine relevante Studie, die die Frage der Triple-Therapie für die COPD beantwortet.

Es ist eine Studie, die zwei Dinge erstmalig getan hat: Einmal ist sie groß – 8000 Menschen. Zweitens hat sie den Erfolg bei zwei verschiedenen Cortisondosen gezeigt – in dem Fall von Budesonid, einmal bei 160 oder und einmal bei 320 Mikrogramm. Verglichen mit in grau der LAMA-LABA-Therapie und der ICS-LABA-Therapie. Das ist etwas, dass wir standardmäßig kennen. Das wurde wiederum über den Zeitraum von einem Jahr verfolgt und danach nach Exazerbationen geguckt.

Zusammenfassung: Triple Therapie der COPD reduziert signifikant Exazerbationen und Mortalität^{1,2}



1. Mod nach Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383:35-48; 2. Mod. nach Ferguson GT, et al. Lancet Respir Med. 2018;6(10):747-58. 3. Mod. nach Martinez FJ. Am J Respir Crit Care Med. 2020;doi: 10.1164/rccm.202006-26180C.

Abb. 10: Triple Therapie der COPD reduziert signifikant Exazerbationen und Mortalität

Was zeigt uns das? Es zeigt das, was man aus der IMPACT-Studie hätte vermuten können, aber noch deutlicher und ausgeprägter, nämlich die Tatsache, dass die Triple-Therapie – hier in der Mitte gezeigt – im Vergleich zu einer LAMA-LABA-Therapie und auch einen hochsignifikanten Unterschied der Exazerbationsrate bedeutet auch eine schwere Exazerbation. Und dass tatsächlich eine Triple-Therapie sich auch noch unterscheidet von einer andererseits auch steroidhaltigen ICS-LABA-Therapie, und interessanterweise, dass es tatsächlich so ist, dass eine Triple-Therapie mit einer niedrigen Cortisondosis, in der Behandlung ein besseres Ergebnis erzielt als die ICS-LABA-Therapie mit einer höheren Steroidgabe. Das heißt, die Triple-Therapie hat das Steroid – ja, das ist der Unterschied zu LAMA-LABA – aber es scheint so zu sein, dass es besser funktioniert als eine ICS-LABA-Therapie, und diese Therapieform wird über solche Studien noch einmal zusätzlich unter klinischen Druck gebracht.

Die nächste Folie zeigt Ihnen ganz deutlich – wir hatten es so ins Studiendesign eingebaut – die Abhängigkeit von der Eosinophilenzahl im Ansprechen auf die Therapie. Es gab drei Gruppen: Patienten, die eine Eosinophilenzahl bis 150 Zellen pro Mikroliter hatten, Patienten, die über 150 hatten und die gesamte Gruppe. Die Daten sind glasklar, und andere Studien haben es auch gezeigt: Es ist so, dass man mit der Triple-Therapie besser fährt als mit LAMA-LABA, – das hatte ich Ihnen gezeigt – aber es hängt auch ein bisschen von der Eosinophilenzahl ab, mit anderen Worten: Die Patienten, die größer/gleich 150 Zellen hatten – das ist nicht hoch, innerhalb des Normbereiches – haben ein besseres Outcome in der Mitte als die Leute, die eine ziemlich niedrige Eosinophilenzahl haben. In der Gesamtpopulation hochsignifikant, aber innerhalb dieser Gruppe noch einmal ein weiteres Unterscheidungsmerkmal.

Das nächste und wahrscheinlich für alle relevanteste und teils auch in der Klarheit überraschende Ergebnis, sind die Daten zur Mortalität: Hier sehen Sie Daten aus der originalen Studie und die eines nachfolgenden Papers, das wir letztes Jahr im Blue Journal publiziert haben, die Mortalität der Studie über die Zeit. In Grau oben die LAMA-LABA-Therapie, in der unteren, dunkelblauen Linie die Hochdosistherapie, mit Triple-Therapie. Reduktion der Mortalität: 50 Prozent, das ist ein Wort. Das heißt, in dieser großen Patientengruppe gibt es tatsächlich einen **Mechanismus, der neben der symptomatischen und exazerbatorischen Verbesserung auch das Mortalitätsrisiko senkt**, – deutlich messbar, über ein Jahr. Interessanterweise auch für Endpunkte wie die kardiovaskuläre Mortalität. Jetzt geht natürlich die Diskussion darum: Was ist der Mechanismus? Aber die Daten sind ausgesprochen überzeugend und es ist auch ansatzweise ein Impact gezeigt worden, sodass wir jetzt anfangen, so große Datensätze wie möglich zu bilden, weil da natürlich für Sie klinisch relevante Informationen drinstecken. Wenn es also um

die Triple-Therapie geht, wie ich es in den Zulassungsstudien versucht habe – und davon gibt es noch mehr, ich habe nur die Highlights zusammengefasst –, sind die Zahlen wie folgt: Wir haben eine deutliche Absenkung der Exazerbationen und auch der Mortalitätsdaten. Interessanterweise trägt die Eosinophilie ihren Anteil an der Mortalität. Und für die Exazerbationsabsenkung ist in dieser Studie die Steroiddosis nicht sehr relevant gewesen. Allerdings hat das Hochdosis-Steroid einen signifikant großen Effekt auf die Mortalität. Und das beschäftigt uns jetzt natürlich in der weiteren Datenanalyse. Ich hoffe, dass das verständlich war.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Diskussionsrunde

00:48:41

Daniela Bublitz: Das war sehr verständlich, vielen Dank für Ihren Vortrag! Vielen, vielen Dank für Ihren engagierten Vortrag und damit kommen wir zu einer kleinen Schlussrunde – ich hätte gerne, dass Sie drei Dinge für Ihre Kolleginnen und Kollegen beschreiben, die Sie mitnehmen sollen aus diesem Webinar. Frau Dr. Münks-Lederer, wenn Sie bitte beginnen: Was sind die drei Dinge, die Sie sich wünschen, dass Ihre Kolleginnen und Kollegen mitnehmen?

Dr. Claudia Münks-Lederer: Ich glaube, ich habe es eben schon gesagt: Einmal eine Liebe zu dieser Erkrankung, weil sie ist hochspannend und das beinhaltet eben auch, frühzeitig an das Messen, an die Diagnose zu denken, dann frühzeitig behandeln und an die ganzen Nebenerkrankungen zu denken. Das Individualisieren, nachdem man primär eine Therapie begonnen hat.

Daniela Bublitz: Dankeschön! Dr. Kannieß, was sind Ihre drei wichtigen Empfehlungen?

Dr. Frank Kannieß: Zum einen müssen wir wachsam sein, wir müssen darauf gucken, welche Patienten haben das Risiko für eine COPD? Wir dürfen die Erkrankung nicht auf die leichte Schulter nehmen und sagen: „Das ist ja nur Husten und der ist ja auch selber schuld“. Wir müssen die ‚Awareness‘ schaffen, dass diese Erkrankung schwergradig ist, dass die Erkrankung auch behandelbar ist. Und wir müssen präventiv tätig sein: Wir dürfen nicht erst warten, bis das Kind in den Brunnen gefallen ist, sondern wir müssen letztendlich rechtzeitig eine Diagnostik starten und rechtzeitig auch eine Therapie einleiten und nicht erst warten, bis alles zu spät ist.

Daniela Bublitz: Dankeschön! Professor Rabe, Sie haben das letzte Wort.

Prof. Dr. Klaus Friedrich Rabe: Vielen Dank! Also ich glaube, dass ich als Kernbotschaft mitnehmen möchte oder für Sie mitnehmen möchte: Wenn Sie in Ihrer Praxis deutlich mehr EKGs schreiben als Lungenfunktion messen, überlegen Sie noch einmal, woran das liegt, und vielleicht kann man daran etwas ändern. Das zweite ist: Denken Sie auch daran, das Blutbild und die normalen Laborparameter eines Patienten zu betrachten und achten Sie auf die Eosinophilen, die häufig mitgemacht werden – es scheint so zu sein, dass dort Informationen drinstecken, die Sie klinisch nicht benutzen können. Und das dritte ist: Wir haben sehr viel über Pharmakotherapie gesprochen, das ist auch dem Anlass angemessen – denken Sie aber trotzdem daran, zu diesem klinischen Blick: Ihre Patienten haben Komorbiditäten, sie sollten nicht mehr rauchen und sie sollten sich bewegen, bewegen, bewegen. Körperliche Aktivität und alle Dinge, die wir so im Seitschritt erwähnt haben, möchte ich an dieser Stelle doch noch einmal aufs Tableau heben: Neben einer vernünftigen Pharmakotherapie wird ganz viel anderes dazu, wo Patienten genauso kooperieren würden, und ich glaube, wir alle drei als Kollegen, bei denen ich mich bedanken möchte, dass ich dieses mit Ihnen teilen durfte heute Abend, sind sich da wahrscheinlich sehr einig.

Daniela Bublitz: Vielen, vielen Dank, Professor Rabe, und ich darf auch der gesamten Runde, Frau Dr. Münks-Lederer, Dr. Kannieß, Professor Rabe, herzlichen Dank sagen, dass Sie Ihre Erfahrung, Ihr Wissen aus der Forschung, aus der Praxis weitergegeben haben und auch für die ganz tolle Zusammenfassung – dankeschön!

Literatur

- Barnes N et al. BMC Pulm Med 2013;13:54; 2. Jones PW et al. Eur Respir J 2014;44:1156-65
- Donaldson GC et al. Chest 2010;137:1091-7.
- Ferguson GT et al. Lancet Respir Med. 2018;6(10):747–58.
- Hurst JR et al. N Engl J Med. 2010;363:1128-1138; 2. Mod. nach Han MK et al. Lancet Respir Med. 2017;5:619-626; 3. Mod nach Tashkin DP et al. N Engl J Med. 2008;359:1543-1554.
- Jones RC et al. Lancet Respir Med. 2014;2:267-276
- Kerwin EM et al. Respir Res 2019;20:16;
- Kroegel C und Costabel U. Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Thieme-Verlag. Stuttgart, 2014.
- Lipson DA et al. Am J Crit Care Med. 2020;201(12):1508–1516.
- Lipson DA et al. N Engl J Med. 2018;378:1671–1680.
- Martinez FJ. Am J Respir Crit Care Med. 2020;doi: 10.1164/rccm.202006-26180C.
- McDonald et al. European Respiratory Journal. 2020 55:1901509; DOI: 10.1183/13993003.01509-2019.
- Papi A et al. Lancet 2018 391:1076–1084. Online verfügbar unter: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X. Zugriff am 21.01.2022.
- Pavord ID et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016;11:21-30.
- Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383:35–48 und Supplement.
- Rabe KF et al. Respir Med. 2019;158:59-66 und Supplement.
- Rabe KF et al. Respir Med. 2019;158:59–66; 3;
- Rothnie KJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198:464-471.
- Vogelmeier C et al. „Risk of future exacerbations among COPD patients – a real-world register-based cohort study“. Poster präsentiert im Rahmen des ERS Virtual International Congress, 7–9. September 2020. E-Poster #4189.
- Vogelmeier C et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patient:innen mit COPD. 2018. Online verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf. Zugriff am 26.01.2022.
- Vogelmeier CF et al. Int J COPD. 2021;16:2407-2417.
- Watz H et al. Respir Res 2018; 19:251.
- Westerik JA et al. Respir Res. 2017;18:31

Bildquellen

Titel: © magicmine – stock.adobe.com

Impressum

Exazerbationen und Mortalität im Fokus: Moderne pharmakologische Behandlung der COPD für Allgemeinmediziner

Autoren

Prof. Dr. med. Klaus Friedrich Rabe
LungenClinic Grosshansdorf
Wöhrendamm 80
22927 Großhansdorf

Dr. med. Claudia Münks-Lederer
St. Remigius Krankenhaus Opladen
An St. Remigius 26
51379 Leverkusen

Dr. med. Frank Kannieß
Gemeinschaftspraxis Reinfeld
Bahnhofstraße 5a
23858 Reinfeld

Review:

Dr. med. Stefan Seemayer, Wiesbaden
Dr. med. Johannes Uerscheln, Neuss

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion, Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte dieser Veranstaltung werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Autoren potenzielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

Prof. Dr. med. Klaus Friedrich Rabe erklärt, Zuwendungen von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie, Sanofi & Regeneron, Roche Pharma, Chiesi Pharmaceuticals, Novartis und GSK erhalten zu haben. Dr. med. Claudia Münks-Lederer erklärt, Zuwendungen für Vortragstätigkeiten von AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim und Novartis, Zuwendungen für Advisory Boards von AstraZeneca und Boehringer Ingelheim erhalten zu haben sowie Aktien von GSK besitzt. Dr. med. Frank Kannieß erklärt, Honorare für Vorträge von AstraZeneca, Mundipharma, Novartis, Honorare für Studienplanung und Auswertung von AstraZeneca, Mundipharma sowie Honorare für Advisory Boards von AstraZeneca, Mundipharma, Novartis, GSK erhalten zu haben.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 1.950 EUR durch AstraZeneca GmbH unterstützt*. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 1.950 EUR. Die Produktneutralität dieser Fortbildung wurde durch ein Review von zwei Gutachtern geprüft.

Diese Fortbildung ist auf www.arztCME.de online verfügbar. Die Transparenzinformationen sind für den Arzt dort einsehbar.

*Die Beträge können je nach Art und Umfang der Fortbildung unterschiedlich sein.

Eine mögliche Druckauflage wird vom Sponsor getragen.

Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Eine COPD-Exazerbation erhöht das Risiko:

- a. Für Hospitalisierung, Schlaganfall, Mortalität und einen Myokardinfarkt
 - b. Eine COPD-Exazerbation hat keine Auswirkungen auf die Patient:Innen
 - c. Allein für Hospitalisierung
 - d. Allein für einen Schlaganfall
 - e. Allein für einen Myokardinfarkt
-

2. Schwere Exazerbationen sind dadurch definiert, dass...

- a. ein starker Husten auftritt.
 - b. ein vermehrter Gebrauch der Bedarfsmedikation auftritt.
 - c. die Leistungsfähigkeit zunimmt.
 - d. die Gabe von Antibiotika notwendig ist.
 - e. eine Hospitalisierung notwendig ist.
-

3. Wie nennt man die Phase vor der Diagnose COPD, bei der schon Symptome auftreten?

- a. COPP
 - b. Pre-COPD
 - c. Post-COPD
 - d. VOPD
 - e. V-COPD
-

4. Zahlreiche COPD-Patienten erhalten trotz Exazerbationshistorie ...

- a. keine Dauertherapie, obwohl dies notwendig wäre.
 - b. eine Dauertherapie, obwohl dies nicht notwendig ist.
 - c. immer eine leitliniengerechte Therapie.
 - d. eine falsche Dauertherapie.
 - e. keine Dauertherapie, da dies nicht notwendig ist
-

5. Vorgegangene Exazerbationen ...

- a. erhöhen das Risiko nicht für zukünftige Exazerbationen.
 - b. erhöhen das Risiko für einen Autounfall.
 - c. senken das Risiko für zukünftige Exazerbationen.
 - d. erhöhen das Risiko für zukünftige Exazerbationen.
 - e. haben keinen Einfluss auf das Risiko für zukünftige Exazerbationen.
-

6. Welche Wirkstoffkombination untersuchten die Studien ETHOS und KRONOS?

- a. Budesonid
 - b. Budesonid/Formoterol
 - c. Budesonid/Glykopyrronium
 - d. Formoterol/Glykopyrronium
 - e. Budesonid/Formoterol/Glykopyrronium
-

7. Was war eines der Ergebnisse der Studie KRONOS?

- a. Triple-Therapie (in einem Inhalator) ist wirksamer als Duale Therapie bei mittelschweren bis schweren COPD-Exazerbationen.
 - b. Triple-Therapie (in einem Inhalator) ist nicht wirksam.
 - c. Duale-Therapie ist wirksamer als Triple-Therapie bei mittelschweren bis schweren COPD-Exazerbationen.
 - d. Duale-Therapie und Triple-Therapie zeigen keine Wirksamkeit bei mittelschweren bis schweren COPD-Exazerbationen.
 - e. Triple-Therapie (in einem Inhalator) ist nur wirksam bei leichten COPD-Exazerbationen.
-

8. Um wieviel Prozent reduzierte die Triple-Therapie Budesonid/Formoterol/Glykopyrronium die Rate mittelschwerer und schwerer Exazerbationen vs. LAMA/LABA in der Studie ETHOS?

- a. 0 %
 - b. 3 %
 - c. 24 %
 - d. 95 %
 - e. 100 %
-

9. Der Exazerbationsvorteil von Budesonid/Formoterol/Glykopyrronium stieg vs. LAMA/LABA mit zunehmender Zahl welcher Zellen an?

- a. B-Zellen
 - b. T-Zellen
 - c. Makrophagen
 - d. Eosinophile Granulozyten
 - e. NKT-Zellen
-

10. Um wieviel Prozent konnte in der Studie ETHOS das Gesamtmortalitätsrisiko mit der Triple-Therapie vs. LAMA/LABA gesenkt werden?

- a. 2 %
 - b. 7 %
 - c. 49 %
 - d. 90 %
 - e. 99 %
-



Exazerbationen und Mortalität im Fokus: Moderne pharmakologische Behandlung der COPD für Allgemeinmediziner (21143AZ)

Angaben zur Person (bitte leserlich ausfüllen)

Anrede, Titel

Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

- Ich bin tätig als: niedergelassener Arzt Chefarzt
 Assistenzarzt Sonstiges
 Oberarzt

Fachgebiet

Antwort auf Frage	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Zum Erwerb von 2 CME-Punkten füllen Sie bitte diesen Antwortbogen vollständig aus u. senden ihn an die Faxnummer:

+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcme.de/moderne-copd-therapie-api



Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät. Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

EFN- bzw. Barcode-Aufkleber

Arzt-Stempel

Erklärung: Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort / Datum

Unterschrift

Ja, senden Sie mir bitte regelmäßig den kostenlosen arztCME-Newsletter über aktuelle Fortbildungsangebote zu, den ich jederzeit wieder abbestellen kann.

E-Mail (freiwillig, zum Bezug des arztCME-Newsletters)

Datenschutzhinweis: Die Erhebung, Verarbeitung und Nutzung der personenbezogenen Daten erfolgt DSGVO-konform. Sie erfolgt für die Bearbeitung und Auswertung der Lernerfolgskontrolle, die Zusendung der Teilnahmebescheinigung sowie zur Meldung Ihrer Fortbildungspunkte mittels EFN über den „Elektronischen Informationsverteiler“ (EIV) an die Ärztekammer. Weitere Informationen zum Datenschutz finden Sie auch in unseren Datenschutzbestimmungen unter: www.arztCME.de/datenschutzerklaerung/

DE-42934

Exazerbationen und Mortalität im Fokus: Moderne pharmakologische Behandlung der COPD für Allgemeinmediziner (21143AZ)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

bitte tragen Sie zur Qualitätssicherung der Fortbildung durch die Rückgabe des ausgefüllten Evaluationsbogens an den Veranstalter bei.

Den ausgefüllten Antwortbogen senden Sie dann bitte an die Faxnummer:

+49 (0) 180-3001783 (9 Ct./Min)

Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja sehr, 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Ziele und Themen der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Gemessen am zeitlichen und organisatorischen Aufwand hat sich die Bearbeitung gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						
H	Meine Fortbildungen verteilen sich prozentual wie folgt: _____ % Kongresse, Symposien, Workshops _____ % Internetfortbildungen _____ % CD-Fortbildungen _____ % Fortbildungen in schriftlicher Form						

Welche Aspekte wurden in dieser Fortbildung nicht oder zu wenig berücksichtigt?

Welche Wünsche bleiben für künftige Fortbildungen offen?

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

arzt  CME

Zertifizierte Fortbildung