

AMB 2013, 47, 44b

Kortikosteroide bei akuter Exazerbation einer COPD: die REDUCE-Studie

Häufige Exazerbationen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) verschlechtern die Prognose und sind mit erhöhter Letalität assoziiert (1). Es ist deshalb ein wichtiges therapeutisches Ziel, schwere Exazerbationen zu vermindern. Wir haben mehrfach darüber berichtet (2-4). Internationale Leitlinien empfehlen bei akuten Verschlechterungen eine 7-14-tägige Therapie mit Kortikosteroiden (KS), z.B. Prednisolon 30-40 mg/d oral (5, 6). In randomisierten kontrollierten Studien (RCT) konnte nachgewiesen werden, dass KS den klinischen Verlauf verbessern sowie die Länge des stationären Aufenthalts und die Zeit bis zur Erholung des FEV₁ (forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) verkürzen (7). Für die optimale KS-Dosis und die Therapiedauer gibt es aber keine genauen Daten. Nach den Ergebnissen der SCCOPE-Studie nimmt jedoch die günstige Wirkung einer KS-Therapie im Hinblick auf Re-Exazerbationen im Verlauf kontinuierlich ab und ist nach sechs Monaten nicht mehr besser als Plazebo (8). Andererseits ist eine systemische Langzeittherapie mit KS ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität (9).

In einer aktuellen doppelblinden plazebokontrollierten Multicenter-Studie (REDUCE) wurde untersucht, ob die Dauer der Therapie mit KS bei akuter Exazerbation ohne Nachteile für den Verlauf der COPD reduziert werden kann (10). Es wurde eine 5-tägige systemische KS-Therapie mit einer 14-tägigen Therapie verglichen. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt. Im Randomisierungszeitraum von 2006-2011 wurden in der Schweiz 314 Patienten > 40 Jahre eingeschlossen mit akuter Exazerbation einer bekannten COPD, definiert durch mindestens zwei der folgenden Kriterien: vermehrt Luftnot, vermehrt Husten, größere Sputum-Menge oder purulentes Sputum. Voraussetzung für den Einschluss war eine Raucheranamnese von mindestens 20 Packungs-Jahren. Ausschlusskriterien waren Asthma bronchiale, ein FEV₁/FVC > 70%, ein radiologisch nachweisbares pneumonisches Infiltrat und eine Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als sechs Monaten aufgrund relevanter Begleiterkrankungen. Die meisten Patienten waren im GOLD-Stadium 3 und 4 (vgl. 2).

Alle Patienten erhielten initial 40 mg Methylprednisolon i.v., gefolgt von

40 mg Prednison oral an den Tagen 2 bis 5, unabhängig davon, ob sie eine vorbestehende Therapie mit KS hatten oder nicht. An den Tagen 6-14 erhielten die Patienten randomisiert 40 mg/d Prednison oral oder Plazebo. Zusätzlich wurden alle Patienten sieben Tage lang mit einem Breitband-Antibiotikum behandelt, unabhängig von Infektparametern und Wert des Procalcitonins. Alle Patienten inhalierten nach Bedarf 4-6mal täglich einen kurzwirkenden Bronchodilatator. Während der gesamten Studie erhielten die Patienten zweimal täglich eine Kombination aus einem inhalativen Glukokortikoid mit einem inhalativen langwirksamen Beta₂-Agonisten plus Tiotropium 18 µg/d. Den Empfehlungen der American Thoracic Society und European Respiratory Society entsprechend, erhielten die Patienten zusätzlich Sauerstoff, Physiotherapie und, wenn notwendig, eine invasive oder nicht-invasive maschinelle Beatmung. Im Bedarfsfall konnten KS zusätzlich gegeben werden. Die Patienten wurden an den Tagen 6, 15, 30, 90, und 180 re-evaluiert im Hinblick auf den primären Endpunkt: erneute Exazerbation, die einer ärztlichen Behandlung bedarf. Sekundäre Endpunkte waren: Gesamtletalität, Änderung der FEV₁, kumulative KS-Dosis und die Klassifizierung der subjektiven Symptome nach dem Fragenkatalog der Medical Research Council Dyspnea Scale, dem Bronchitis-associated quality-of-life Score und einer visuellen Analog-Skala zur Lebensqualität am Tag der Exazerbation und nach sechs Monaten. Außerdem wurden die Dauer des stationären Aufenthalts erfasst, das Intervall bis zur additiven KS-Gabe und die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung. KS-assoziierte UAW wurden definiert als neu auftretende Infektionen und relevante Veränderungen der Blutglukose oder der Blutdruckwerte, die einer Behandlung oder Erweiterung einer zuvor bestehenden Therapie bedurften. Die beiden Patientenkollektive waren ähnlich im Hinblick auf Alter, Schwere der Erkrankung und Vorbehandlung mit KS. Unter den konventionell Therapierten (14 Tage) waren mehr Frauen als Männer (46,5% vs. 32,7%; p = 0,2).

Ergebnisse: Nach einer medianen Nachbeobachtung von 180 Tagen erreichten 56 Patienten (35,9%) den primären Endpunkt (COPD-Exazerbation) unter Kurzzeitbehandlung mit KS und 57 Patienten (36,8%) unter konventioneller Therapie. Die Zeit bis zu einer erneuten Exazerbation unterschied sich in den beiden Gruppen nicht. Die Hazard Ratio (HR) für eine Re-Exazerbation unter Kurzzeit-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie war bei Intention-to-treat-Analyse 0,95 (90%-

Konfidenzintervall = CI: 0,70-1,29; $p = 0,006$) und bei Per-protocol-Analyse 0,93 (CI: 0,68-1,26; $p = 0,005$). Die Zeit bis zur Re-Exazerbation betrug nach Kurzzeittherapie im Median 43,5 Tage und 29 Tage nach 14-tägiger Behandlung. Eine zuvor bestehende KS-Behandlung oder die GOLD-Zuordnung hatten keinen Einfluss auf die HR. Auch bei den sekundären Endpunkten Letalität oder Häufigkeit maschineller Beatmung ergab sich kein Unterschied. Das FEV₁ verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert signifikant und in beiden Gruppen gleichermaßen (vgl. Tab. 1). Der Effekt hielt bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von sechs Monaten an. Die Kurzzeit-Behandelten hatten im Verlauf keinen höheren Bedarf an KS. Die kumulative KS-Dosis war sogar deutlich geringer: 379 mg (95%-CI: 311-446 mg) vs. 793 mg (95%-CI: 710-876 mg; $p < 0,001$).

Der stationäre Aufenthalt war bei Kurzzeit-Therapie sogar kürzer: im Median 8 vs. 9 Tage ($p = 0,04$). Patienten mit Kurzzeit-Therapie mussten auch nicht häufiger beatmet werden. Unterschiede bei Blutdruck und Blutglukose erreichten kein Signifikanzniveau. Auch andere mögliche UAW, wie Infektionen oder gastrointestinale Blutungen, waren nicht unterschiedlich. Ob sich diese Ergebnisse auch auf Nie-Raucher mit COPD übertragen lassen, bleibt offen.

Fazit: Bei akuter Exazerbation einer schweren oder sehr schweren COPD ist eine systemische Kortikosteroid-Therapie wirksam. Die REDUCE-Studie fand bei Rauchern und Ex-Rauchern, dass eine 5-tägige Therapie der konventionellen 14-tägigen Therapie nicht unterlegen ist im Hinblick auf die Häufigkeit von Re-Exazerbationen im Verlauf von sechs Monaten. Auch hinsichtlich Erholung der Lungenfunktion und klinischer Symptome war die kürzere Therapie gleich wirksam. Die mit Risiken behaftete systemische Kortikosteroid-KS-Therapie kann bei Exazerbationen einer COPD offenbar verkürzt werden.

Literatur

1. Hansel, T.T., und Barnes, P.J.: Lancet 2009, **374**, 744.
2. AMB 2009, **43**, 33.
3. AMB 2011, **45**, 76.
4. AMB 2011, **45**, 59.
5. Wouters, E.F.: Lancet 2004, **364**, 883.
6. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf
7. Davies, L., et al.: Lancet 1999, **354**, 456.
8. Niewoehner, D.E., et al. (SCCOPE = **S**ystemic **C**orticosteroids in **C**hronic **O**bststructive **P**ulmonary disease **E**xacerbations): N. Engl. J. Med. 1999, **340**, 1941.

9. Groenewegen, K.H., et al.: Chest 2003, **124**, 459.
10. Leuppi, J.D., et al. (REDUCE = **RED**uction in the **U**se of **C**orticosteroids in Exacerbated COPD): JAMA 2013 May 21:1-9. doi: 10.1001/jama.2013.5023.

Abbildung 1
Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde (FEV₁). Vergleich zwischen konventioneller und Kurzzeit-Glukokortikoid-Therapie bei Patienten mit exazerbierter COPD (nach 10).

