

## 5. Diskussion

### 5.1. Inhalative Steroide in der Therapie der COPD - Pro und Kontra

In dem 2004 gemeinsam von der ATS und ERS verabschiedeten Positionspapier stellen die inhalativen Steroide ebenso wie in den GOLD- und DGP - Leitlinien eine feste Größe in der Stufentherapie der COPD dar (1,2,3). In der Therapie der COPD werden als inhalative Glukokortikoide Beclometason, Fluticason und Budesonid angewendet. Beclometason ist das älteste inhalative Glukokortikoid. Es ist ebenso wie Fluticason ein halogeniertes Glukokortikoid, während Budesonid nicht halogeniert ist. Die Halbwertszeit beträgt bei allen 2 bis 3 Stunden. Eine zweimaltägliche Applikation wird empfohlen (123, 124).

Dennoch ist die Anwendung inhalativer Steroide derzeit noch Gegenstand von Diskussionen (125, 126).

Glukokortikoide haben theoretisch in zweifacher Hinsicht eine positive Wirkung auf die COPD. Zum einen modulieren sie die Funktion der  $\beta_2$  - Adrenorezeptoren. Sie wirken der entzündungsbedingten Herabregulierung der Rezeptoren entgegen, schützen vor Toleranzentwicklung und verbessern die Ansprechbarkeit der Rezeptoren (127, 128).

Zum anderen stimulieren sie über den Glukokortikoidrezeptor durch die Interaktion mit Transkriptionsfaktoren wie  $\text{NF}\kappa\text{B}$  die Transkription antiinflammatorischer Gene (129). In den letzteren Prozess ist die Histon - Deacetylase (HDAC) einbezogen. Diese schaltet normalerweise die Transkription proinflammatorischer Gene aus. Studien haben gezeigt, dass die HDAC2 durch Zigarettenrauch und oxidativen Stress vermindert wird (106). Darin könnte eine mögliche Ursache der Resistenz gegenüber inhalativen Steroiden liegen. Des Weiteren führt der oxidative Stress zu einer Aktivierung der neutrophilen Granulozyten, welche durch die Freisetzung von Zytokinen wie IL-8 und  $\text{TNF-}\alpha$  sowie MMP in der Pathogenese der COPD eine bedeutende Rolle spielen. Mehrere Studien beschreiben einen fehlenden Einfluss der Steroide auf die Freisetzung der genannten Zytokine und MMP (63, 68). In den vergangenen Jahren sind zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der inhalativen Glukokortikoide bei COPD durchgeführt worden. In den meisten von ihnen stellte das  $\text{FEV}_1$  den primären Endpunkt dar. Diese Untersuchungen haben übereinstimmend gezeigt, dass inhalative Steroide den akzelerierten Abfall der  $\text{FEV}_1$  bei COPD - Patienten auf lange Sicht nicht aufhalten

konnten. Lediglich in den ersten 3 bis 6 Monaten wurde das FEV<sub>1</sub> gegenüber der Placebogruppe gesteigert (130, 131, 132).

Die gleichen Studien ergeben jedoch auch, dass inhalative Steroide die Exazerbationsrate um 20 bis 30% senken. In der Analyse von Sin und Tu traten nach dem Gebrauch von inhalativen Glukokortikoiden über 90 Tage in 24 % weniger Fällen eine Re- Hospitalisation auf. Außerdem waren gegenüber der Gruppe ohne inhalative Steroide 29% weniger Todesfälle nach einem Jahr Therapie zu verzeichnen (133).

Ein anderer wichtiger Gesichtspunkt ist die Kontinuität der Steroidgabe. Van der Valk demonstrierte an 244 COPD - Patienten mit einer mittleren FEV<sub>1</sub> von 1,7 Litern eine 1,5 fache Zunahme der Exazerbationen bei Unterbrechung der Therapie mit inhalativen Steroiden nach 4 Monaten im Vergleich zur kontinuierliche Gabe (134). Die ISOLDE-Studie untersuchte an 524 COPD - Patienten den Effekt von Fluticason auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität über drei Jahre. Während in der Kontrollgruppe nur 6 % eine Exazerbation erlitten, waren es nach Unterbrechung der Therapie 38 % der Patienten mit moderater COPD (132). In der Studie von Hattotuwa zeigte sich nach dreimonatiger Therapie mit Fluticason eine deutliche Reduktion des CD8 : CD4- Zell-Verhältnisses, des Hustens und des Auswurfs (135).

Zusätzlich zu den bereits genannten Effekten hemmen inhalative Steroide die bronchiale Hyperreagibilität bei Patienten mit COPD. In der Lung Health Study-2 wiesen Patienten, die mit inhalativem Triamchinolon behandelt worden waren, nach 33 Monaten eine signifikant niedrigere Reaktivität der Atemwege gegenüber einer Exposition mit Methacholin auf. Zu Beginn der Studie hatte sich kein Unterschied zwischen Triamchinolon- und Placebogruppe gezeigt (131). Eine bronchiale Hyperreagibilität ist bei COPD - Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (136). Inhalative Glukokortikoide senken somit durch die Hemmung der Hyperreagibilität auch die Mortalität.

Neben den erwünschten Effekten der inhalativen Steroide müssen auch die unerwünschten Nebenwirkungen betrachtet werden. In mehreren Studien war eine steigende Inzidenz von Soor-Infektionen im Mund- und Rachenraum zu verzeichnen (130, 131, 132). Die ISOLDE- Studie zeigte außerdem eine erhöhte Kataraktinzidenz (132). Des Weiteren ist die Wirkung der inhalativen Steroide auf den Knochenstoffwechsel zu beachten. In der EUROSCOP- Studie wurden an 9 der 39 beteiligten Zentren Daten über Knochendichte des Schenkelhalses und der Lendenwirbel erhoben.

Nach dreijähriger Budesonidtherapie war gegenüber der Placebogruppe eine leicht rückläufige Knochendichte des Femurs zu messen (137). Andere unerwünschte Nebenwirkungen können sich in Form von Heiserkeit, verminderter Stressanpassung, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz, Hautausschlag und Lidschwellung sowie in seltenen Fällen paradoxen Bronchospasmen darstellen (123, 124).

Zusammenfassend überwiegen jedoch die positiven Effekte der inhalativen Steroide in der Therapie der COPD den Nebenwirkungen.

## **5.2. Applikationsform und Teilchengröße - Vorteile des Beclomethason HFA 134**

Derzeit stehen inhalative Glukokortikoide als Einzelsubstanz oder als Kombinationspräparat mit einem Beta-2-Sympatomimetikum zur Verfügung. In den meisten der bisher durchgeführten Untersuchungen zur Wirksamkeit der inhalativen Steroide bei COPD wurden Inhalatoren mit FCKW als Treibgas verwendet. Die Teilchengröße und die Menge des von den Inhalatoren freigesetzten Glukokortikoid-Aerosols sind dabei weitgehend außer Acht gelassen worden.

Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss einer Kurzzeittherapie von Beclomethason appliziert mittels Autohaler, der HFA als Treibgas verwendet. Kamin und Mitarbeitern analysierten und verglichen in einer 2002 publizierten Studie die Charakteristika der Aerosole von 3 verschiedenen Inhalatoren. Sie zeigten, dass der Autohaler im Vergleich zum Turbohaler und zum Diskus relativ unabhängig von der Lungenfunktion des Patienten eine konstante Menge des Aerosols mit einem hohen Anteil kleiner Partikel freisetzt (138). Nach einer Studie von Leach an Asthmapatienten beträgt die Partikelgröße des HFA - Beclometason verglichen mit einem Dosieraerosol, das FCKW als Treibgas verwende, nur 1,1  $\mu\text{m}$  im Gegensatz zu einer Teilchengröße von 3,5- 4  $\mu\text{m}$  des FCKW - Beclometason (123). Die Lungengängigkeit betrug in dieser Studie 60 % mit dem nicht Ozon schädigenden Treibgas HFA im Gegensatz zu 10 % bei einem Dosieraerosol mit FCKW als Treibgas. Die Deposition in den peripheren Atemwegen, die das Ziel der antiinflammatorischer Medikamente darstellen, ist dadurch entscheidend verbessert.

Das Auftreten einer Soor-Infektion im Mund- und Rachenraum als unerwünschte Nebenwirkung kann dadurch reduziert werden. In der vorliegenden Studie trat bei keinem der eingeschlossenen Patienten eine Soorbildung auf.

Der Vorteil von Beclometason HFA - 134 liegt demzufolge in der konstanten und von der Lungenfunktion relativ unabhängigen Freisetzung eines Aerosols mit einem hohen Anteil feiner Partikel und der dadurch verbesserten Deposition in den pathogenetisch bedeutenden peripheren Atemwegen.

### **5.3. Die Ergebnisse der Studie**

#### **5.3.1. Effekt des Beclometason HFA- 134 auf die Lungenfunktion und den Serumcortisolspiegel**

Ein wichtiger Parameter der Lungenfunktion, der zur Diagnostik und Klassifikation des Krankheitsbildes der COPD dient, ist das FEV<sub>1</sub>. Die Mehrheit der bisher durchgeführten Studien haben keinen oder nur einen sehr moderaten Effekt einer Therapie mit inhalativen Steroiden auf die Lungenfunktion, insbesondere das FEV<sub>1</sub> gezeigt (137, 139). Diese Beobachtungen konnten in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Die Kurzzeittherapie mit Beclometason, appliziert mittels Autohaler, der HFA als Treibgas enthält, hatte keinen Einfluss auf die FEV<sub>1</sub> der COPD - Patienten.

In der Therapie des Asthma bronchiale stellt das Beclometason HFA- 134 bereits eine sehr wirksame Therapieform dar (123). In der COPD - Therapie existieren bisher keine Erfahrungen mit HFA - Beclometason.

Ein wesentliches Charakteristikum der COPD ist die Überblähung. Das Residualvolumen (RV) beziehungsweise der prozentuale Anteil des Residualvolumens an der totalen Lungenkapazität (RV % TLC) sind wichtige Parameter zur Beurteilung des Ausmaßes der Überblähung. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen eine signifikante Abnahme des RV % TLC nach 12 - wöchiger Therapie mit Beclometason bei Patienten mit milder bis moderater COPD. Ebenso stieg der expiratorische Spitzenfluss, PEF, unter der Behandlung mit Beclometason HFA - 134 signifikant.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass HFA - Beclometason auch bei stabiler milder bis moderater COPD die Lungenfunktion, insbesondere durch Reduktion der Überblähung, verbessert.

Viele Studien, die inhalative Steroide in der Therapie der COPD untersuchten und in der Fachliteratur Bedeutung gewonnen haben, sind über einen langen Zeitraum durchgeführt worden. So erfolgten beispielsweise die ISOLDE- und die TORCH- Studie über 3 Jahre (116, 132). Im Unterschied zu bisher publizierten Untersuchungen handelt es sich in der vorliegenden um eine Kurzzeittherapie. Die Ergebnisse legen nahe, dass Beclometason HFA - 134 bereits nach einer 12 - wöchigen Behandlungsdauer in der Lage ist, die Lungenfunktion positiv zu beeinflussen.

Neben den erwünschten Wirkungen sind auch zahlreiche lokale und systemische unerwünschte Nebenwirkungen der inhalativen Steroide beschrieben worden (130, 131, 132, 137). Im Hinblick darauf erfolgte in der vorliegenden Studie die Bestimmung des Serumcortisolspiegels nach jeder Therapiephase. Auf diesen hatte die Therapie mit HFA - Beclometason keinen Effekt. Beclometason in der verwendeten Applikationsform scheint demzufolge keine Nebenwirkungen in Bezug auf eine Hemmung des adrenergen Systems zu haben.

### **5.3.2. Einfluss des Beclometason HFA 134 auf die Lebensqualität**

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Fragebögen ist eine standardisierte Methode bei Patienten mit COPD. In der vorliegenden Studie verwendeten wir den St. George Fragebogen für Atemwegserkrankungen (St. George Respiratory Questionnaire of Life, SGRQ).

Der SGRQ ist eine in vielen Studien mit COPD - Patienten weithin bekannte und akzeptierte Methode zur Einschätzung der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand (121, 122).

In der Mehrheit der bisher zur Steroidtherapie bei COPD durchgeführten Studien steht der Einfluss des inhalativen Glukokortikoids auf die Lungenfunktion, insbesondere das FEV<sub>1</sub>, im Mittelpunkt der Betrachtungen. Viele der Untersuchungen zeigen nur einen kurzfristigen Effekt auf das FEV<sub>1</sub> (130, 131, 132).

In diesem spiegeln sich die krankheitsbildbezogenen Einflüsse auf die Lebensqualität jedoch nicht ausreichend wieder. Aktuelle Studien wie die TORCH- und die TRISTAN-Studie akzeptierten in ihrer Zielstellung die Lebensqualität als einen Endpunkt. Durch die Anwendung von Instrumenten wie dem SGRQ konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von COPD - Patienten korrelierend zur Progression des Krankheitsbildes stetig und messbar abnimmt (140).

Die Ergebnisse der ISOLDE- Studie wiesen einen positiven Effekt des verwendeten Fluticasons auf die Lebensqualität auf. Dabei stand die Reduktion der Exazerbationsrate und die damit verbundene Reduktion typischer COPD - Symptome im Vordergrund (132, 140). Esteban publizierte 2005 eine Studie zur Lebensqualität bei milder bis schwerer COPD, in die 611 Patienten an 5 verschiedenen Zentren Spaniens eingeschlossen waren. Er beschrieb einen Zusammenhang zwischen den verordneten Medikamenten und der Lebensqualität. Diese nahm mit steigender Anzahl verordneter Medikament zur Therapie der COPD ab (141).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen eine signifikante Reduktion des Punktwertes in der Sektion Symptome nach 12 - wöchiger Therapie mit Beclometason HFA - 134. Es war eine deutlich rückläufige Frequenz des Auftretens von Symptomen wie Husten und Auswurf zu verzeichnen. Die Qualität des täglichen Lebens konnte dadurch entscheidend verbessert werden. Diese Ergebnisse belegen, dass eine Kurzzeittherapie mit inhalativem Beclometason HFA - 134 durch eine Reduktion der charakteristischen Symptome der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit stabiler milder bis moderater COPD hat.

### **5.3.3. Effekt des Beclometason auf die Zytokinfreisetzung aus Monozyten**

Im Hinblick auf die systemische Entzündung bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erfolgte in der vorliegenden Studie die Untersuchung der Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Zytokine aus Monozyten.

Die Analysen zeigen eine signifikant niedrigere Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins GM-CSF aus unstimulierten Monozyten der Kontrollgruppe im Vergleich zu den COPD- Patienten.

Das Ergebnis korreliert mit der zunehmenden Betrachtungsweise der COPD als Systemerkrankung. In der Pathogenese der COPD spielt GM-CSF für Zellaktivierungs- und Zellakkumulationsvorgänge eine wichtige Rolle. Es wirkt chemotaktisch auf zirkulierende Leukozyten und verlängert deren Überlebenszeit. Somit unterhält es die Entzündungsreaktion (43,128). Die 12-wöchige Therapie mit Beclometason HFA - 134 zeigte keinen Effekt auf die spontane und mit LPS oder IL-1 $\beta$  stimulierte Freisetzung von GM-CSF aus Monozyten.

Das gleiche Ergebnis erzielte auch die Untersuchung der Freisetzung des antiinflammatorischen Zytokins IL-10. Auch hier war eine signifikant niedrigere Freisetzung aus unstimulierten Monozyten der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Ein Effekt auf die spontane und mit LPS oder IL-1 $\beta$  stimulierte Freisetzung von IL-10 war wie auch beim GM-CSF nicht zu verzeichnen. IL-10 inhibiert die Bildung und Freisetzung zahlreicher proinflammatorischer Zytokine. Es wirkt insbesondere der Emphysementstehung entgegen, indem es die Freisetzung von MMP-9 hemmt (92, 93). Die Emphysebildung stellt eine der wesentlichen Folgen der Atemwegobstruktion dar.

Auf die Freisetzung von MIP-1 $\alpha$  und IFN- $\gamma$  zeigte HFA- Beclometason ebenfalls keinen Einfluss. Es waren keine signifikanten Differenzen zwischen Kontroll- und Patientengruppe zu messen. MIP-1 $\alpha$  ist als chemotaktischer Marker vor allem der neutrophilen Granulozyten an den Pathomechanismen der COPD beteiligt. IFN- $\gamma$  modelliert das Netzwerk der Zytokine indem es die IL-10 - Freisetzung hemmt und dadurch die chronische Entzündungsreaktion fördert (72,73). Weiterhin ist es an der Emphysebildung beteiligt (79). Im Gegensatz zu den hier erzielten Ergebnissen wiesen Majori et al in einer Studie mit 20 COPD eine vermehrte IFN- $\gamma$ - Freisetzung aus Monozyten nach, was der Sicht der COPD als systemische Erkrankung entspricht (80). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie führen zu der Schlussfolgerung, dass das inhalative HFA - Beclometason nach einer zwölfwöchigen Therapie keine Wirkung auf die Monozytenfunktion bei Patienten mit milder bis moderater COPD hat.