



“Gezuckerte Luft: COPD und Diabetes im gemeinsamen Fokus!”

Die pulmologische Sicht.



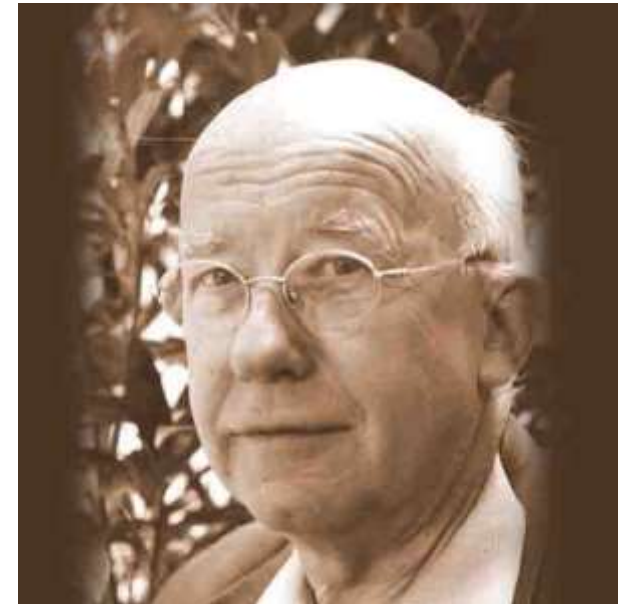
1. „Nicht nur die Lunge raucht mit!“
COPD als Ausdruck einer Systemerkrankung
2. „Henne oder Ei?“
COPD und Diabetes
3. „The good, the bad and the ugly“
inhalative Glukokortikoide und Diabetes
4. „Ist mir der hohe Zucker egal?“
Systemische Steroide und Hyperglykämie
bei der exacerbierten COPD



1. „Nicht nur die Lunge raucht mit!“
COPD als Ausdruck einer Systemerkrankung

„Woran werden die meisten Menschen im 3. Jahrtausend sterben?“

„... an Entzündungen!“

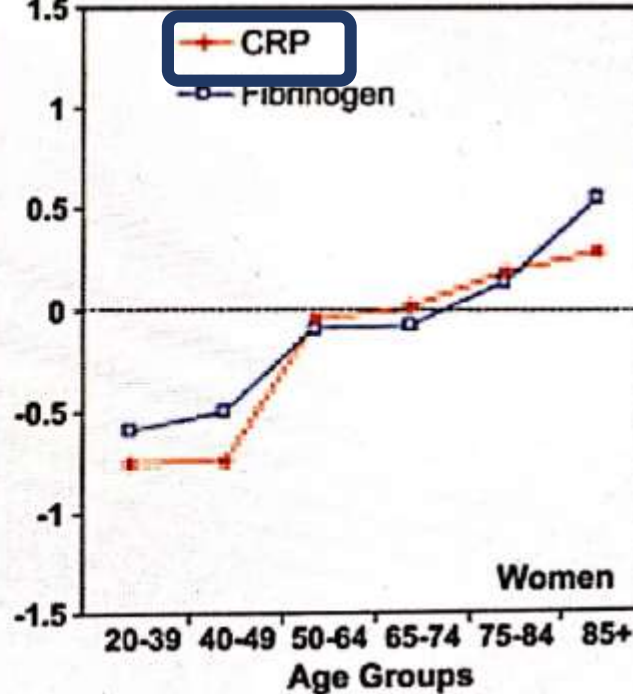
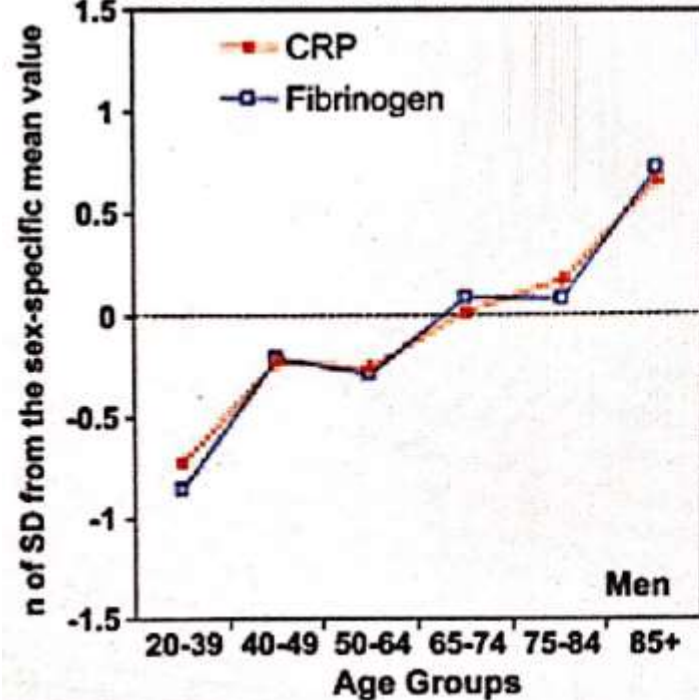
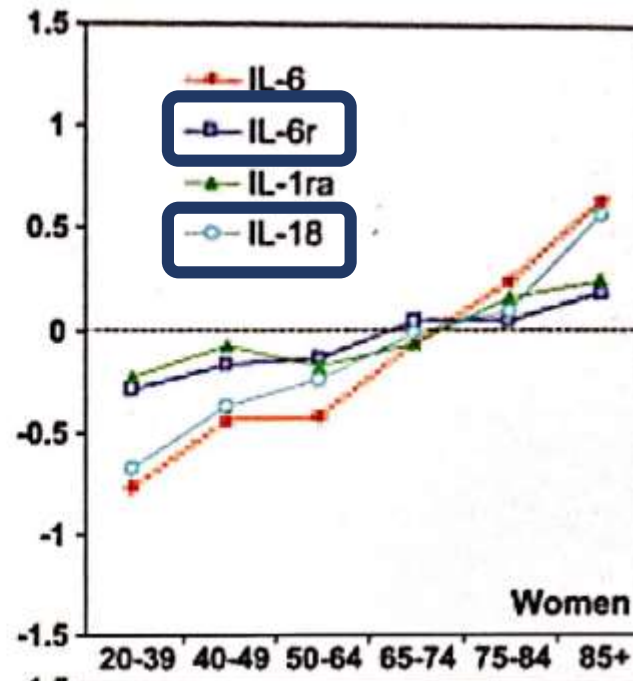
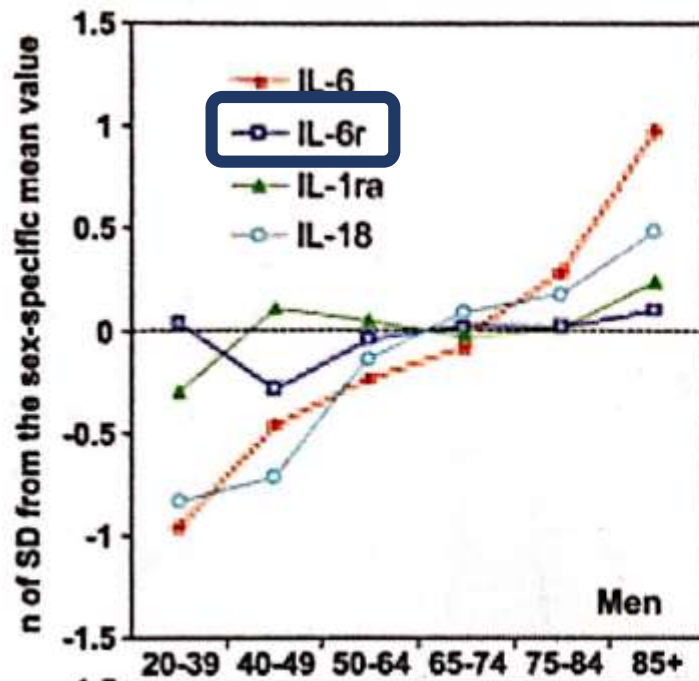


Univ. Prof. Dr. Hans Georg Zapotoczky



Todes Ranking weltweit 2010

1. Ischämische Herzerkrankung	Folge von Entzündungen
2. Schlaganfall	Folge von Entzündungen
3. COPD	Entzündung
4. Pneumonie	Entzündung
5. Bronchuskarzinom	Folge von Entzündungen
6. HIV	Entzündungen
7. Diarrhoe	Folge von Entzündungen
8. Verkehrsunfall	Folge von Entzündungen
9. Diabetes	Folge von Entzündungen
10. Tuberkulose	Entzündung



Ferrucci; BLOOD 2005



Medical University of Graz

Altern ist eine systemische
entzündliche Erkrankung!

InCHIANTI Study

(„Altern in der Chiantiregion“)

ital. cohorte, n=1343

Alter= 20. -102. LJ

CRP + IL-18 steigt bei Frauen im
Alter krankheitsunabhängig!

sIL-6r steigt im Alter bei Männern
+ Frauen krankheitsunabhängig!

Nur 7% hatten keine chronischen
Morbiditäten!



■ Intervention □ Control

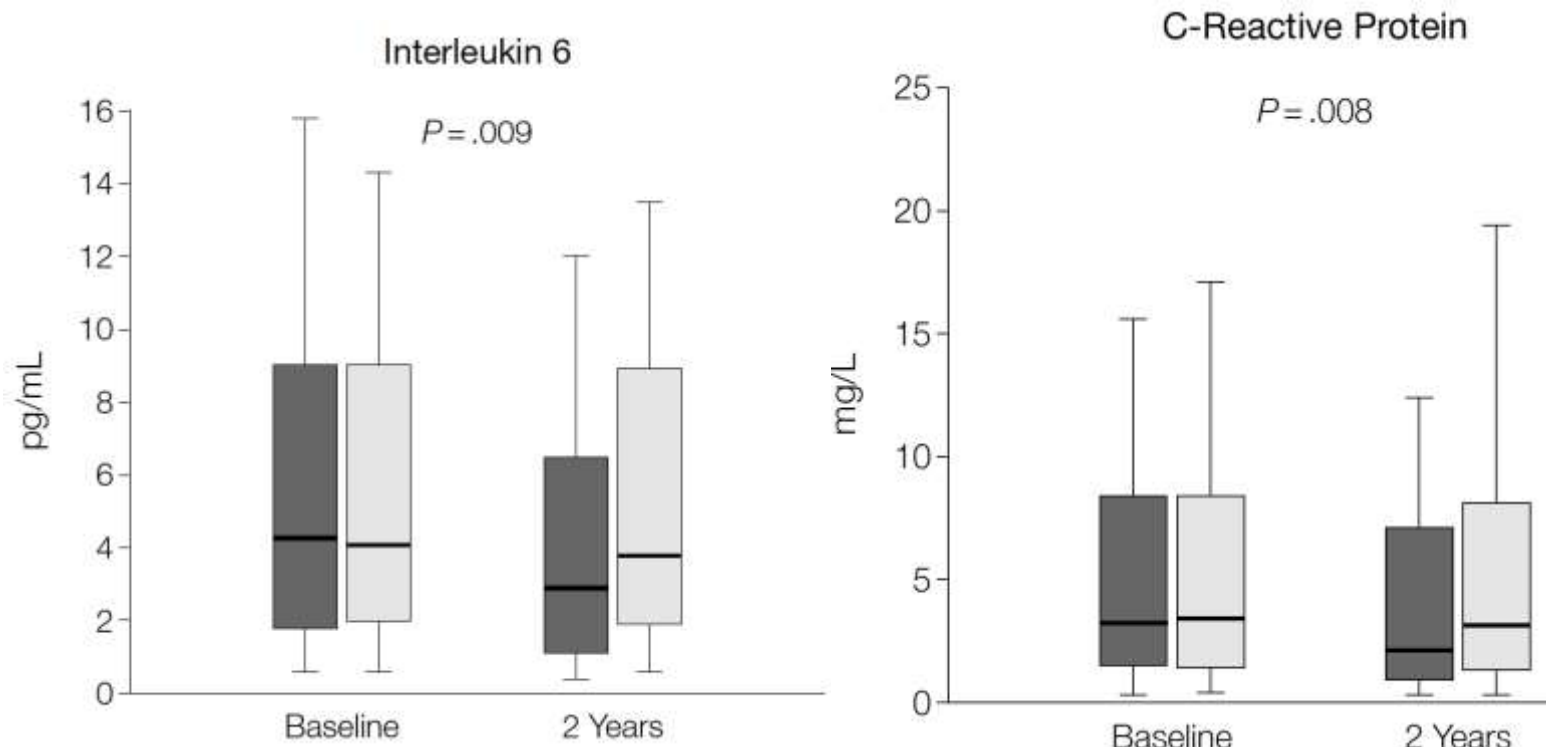
BMI Reduktion erzielt nach 2a: - 5,2 vs. -1 ($p < 0,01$)

Ital. RCT, $n = 120$ Frauen mit $\text{BMI} > 30$, 2a individualisiertes und begleitetes Programm vs. schriftliche allgemeine Aufklärung/Anleitung zur Gewichtsreduktion

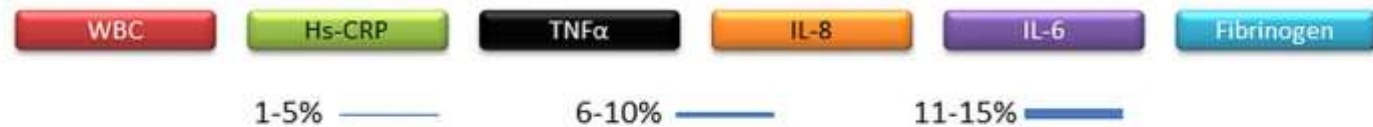
CRP Intervention vs. Control ↓
 $p = 0,008$

IL 6 Intervention vs. Control ↓
 $P = 0,009$

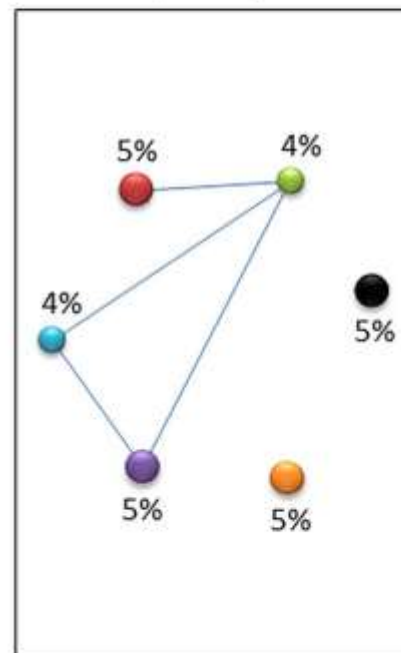
Durch Lifestyle Modifikation konnten sämtliche Parameter der vaskulären Inflammation und Insulinresistenz gesenkt werden.



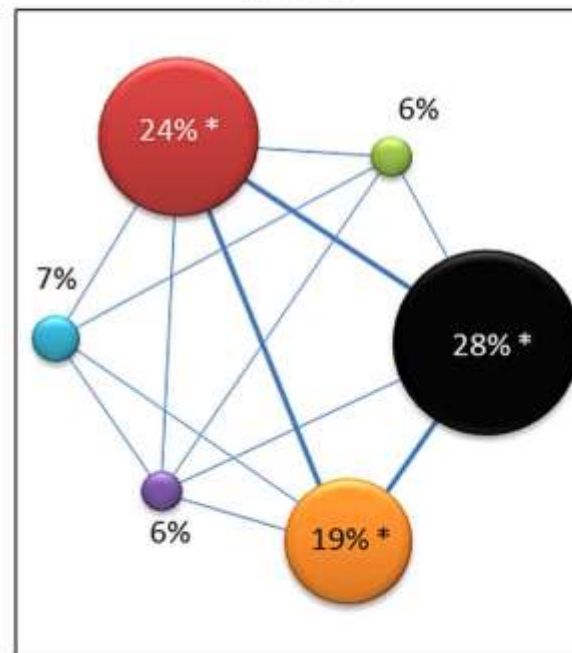
Die COPD ist eine systemische entzündliche Erkrankung!



Non-smokers
(n=202)

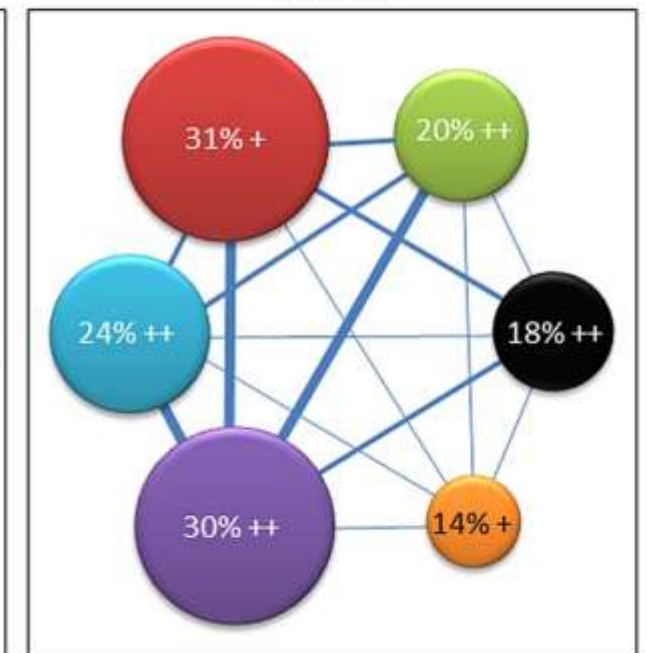


Smokers
(n=297)



* $p < 0.001$ vs. Non-smokers

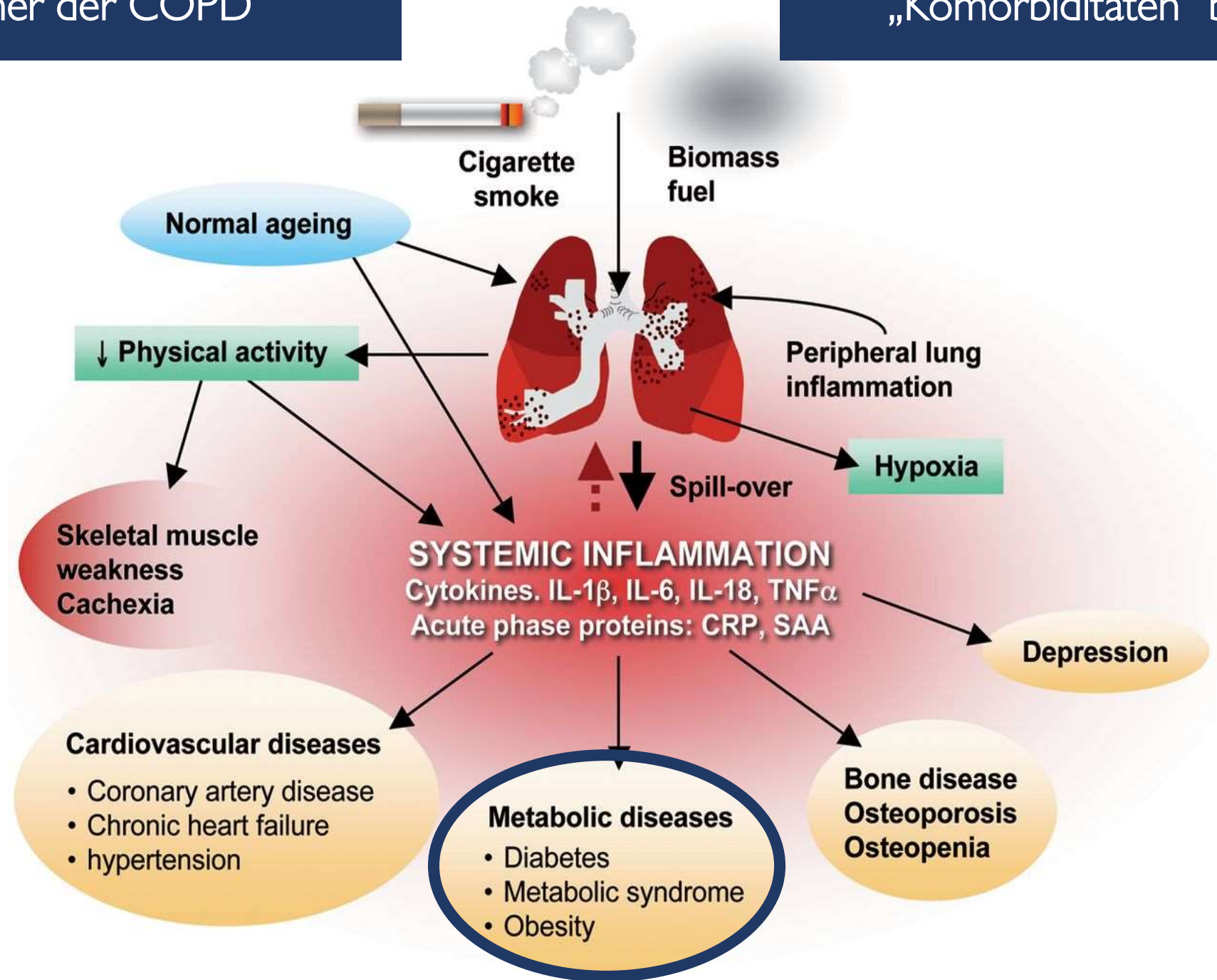
COPD
(n=1755)



+ $p < 0.05$; ++ $p < 0.001$ vs. Smokers

Verteilung von
inflammatorischen
Biomarkern

(Pathologisch erhöhte Parameter
mit dicken Linien verbunden)





1. „Nicht nur die Lunge raucht mit!“
COPD als Systemerkrankung
2. „Henne oder Ei?“
COPD und Diabetes

Inzidenz/Risiko von Diabetes bei COPD

	Kontrollgruppe (kein Asthma/COPD)	Asthma (3%)	COPD (1,4%)
Relatives Risiko für Diabetes	1	1	1,8
Unabhängig von Alter und Übergewicht			
			0,8% von COPD gesamt

The Nurses' Health Study

amerikanische Cohorte
n=103,614 Krankenschwestern
44% Nieraucher
20% familiärer Diabetes
34% Übergewicht/Adipositas

jährlich gefragt nach Asthma,
COPD und Diabetes über 8y

Prävalenz/Risiko von Diabetes bei COPD

LUFU	Diabetes (OR)	Hypertonus (OR)	KHK (OR)
Gold 3-4	1,5 → 14,5%	1,6 → 51,1%	2,4 → 22,1%
Gold 2	1,4	1,4	2,2
Gold 1	0,9	1,1	1,7
Gold 0	1,4	1,2	2,4
Restriktiv	2,1	1,5	2,4
Normal	1	1	1

↑ Gold = ↑ Komorbiditäten

Gold 3-4 vs. normale LUFU + keine Komorbiditäten = 20x ↑ Mortalität

amerikanische
retrospektive Kohorte

n = 20,296 ≥ 45. LJ

27% COPD 1-4
13% Diabetes
40% art. Hypertonus
15% KHK

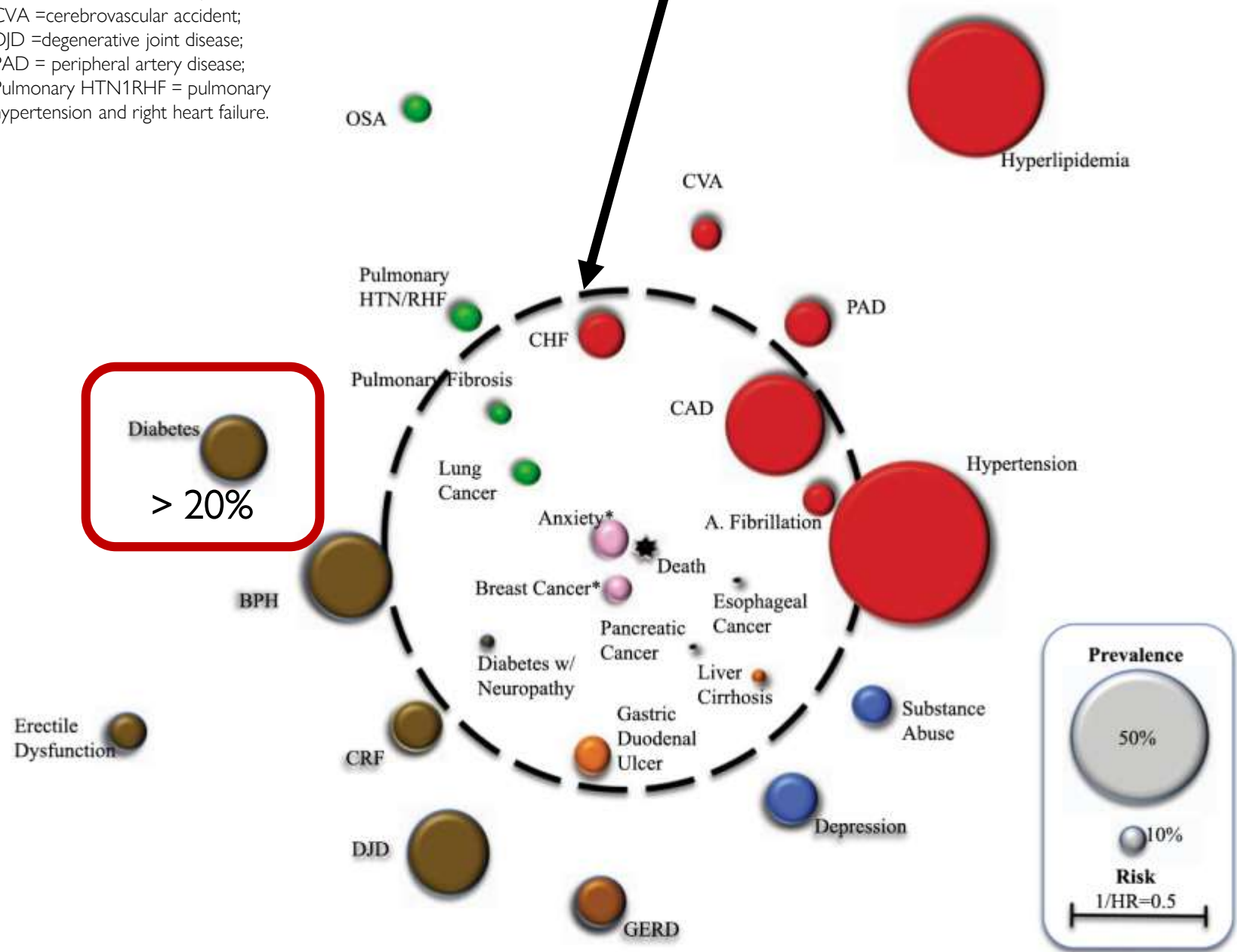
49% der Kohorte ohne
Komorbiditäten

Zeitraum: 5y

Prävalenz von arterieller
Hypertonie, Diabetes,
kardiovaskulärer
Erkrankung bei COPD

BPH =benign prostatic hypertroph
CAD = coronary artery disease;
CHF = congestive heart failure;
CRF = chronic renal failure;
CVA =cerebrovascular accident;
DJD =degenerative joint disease;
PAD = peripheral artery disease;
Pulmonary HTN1RHF = pulmonary
hypertension and right heart failure.

Grenze der Signifikanz auf Mortalität



Prävalenz und Einfluss von Komorbiditäten auf die Mortalität bei COPD

Prävalenz/Risiko von COPD bei Diabetes

Risiko für:	bei Diabetes vs. Non - Diabetes
COPD	$p < 0,01$
Asthma	$p < 0,01$
Pneumonie	$p < 0,01$
Lungenfibrose	$p < 0,01$
Bronchuskarzinom	n.s.

kalifornische retrospektive Kohorte
n= 121,886 Umfrageteilnehmer

Prävalenz von Lungenfibrose,
Pneumonie, Bronchuskarzinom,
Asthma, COPD bei Diabetes
mellitus

Was steht im Zentrum: Alter, Rauchen oder andere Risikofaktoren, Lifestyle, Bildung, Inflammation ?

Moving towards a Copernican view of COPD

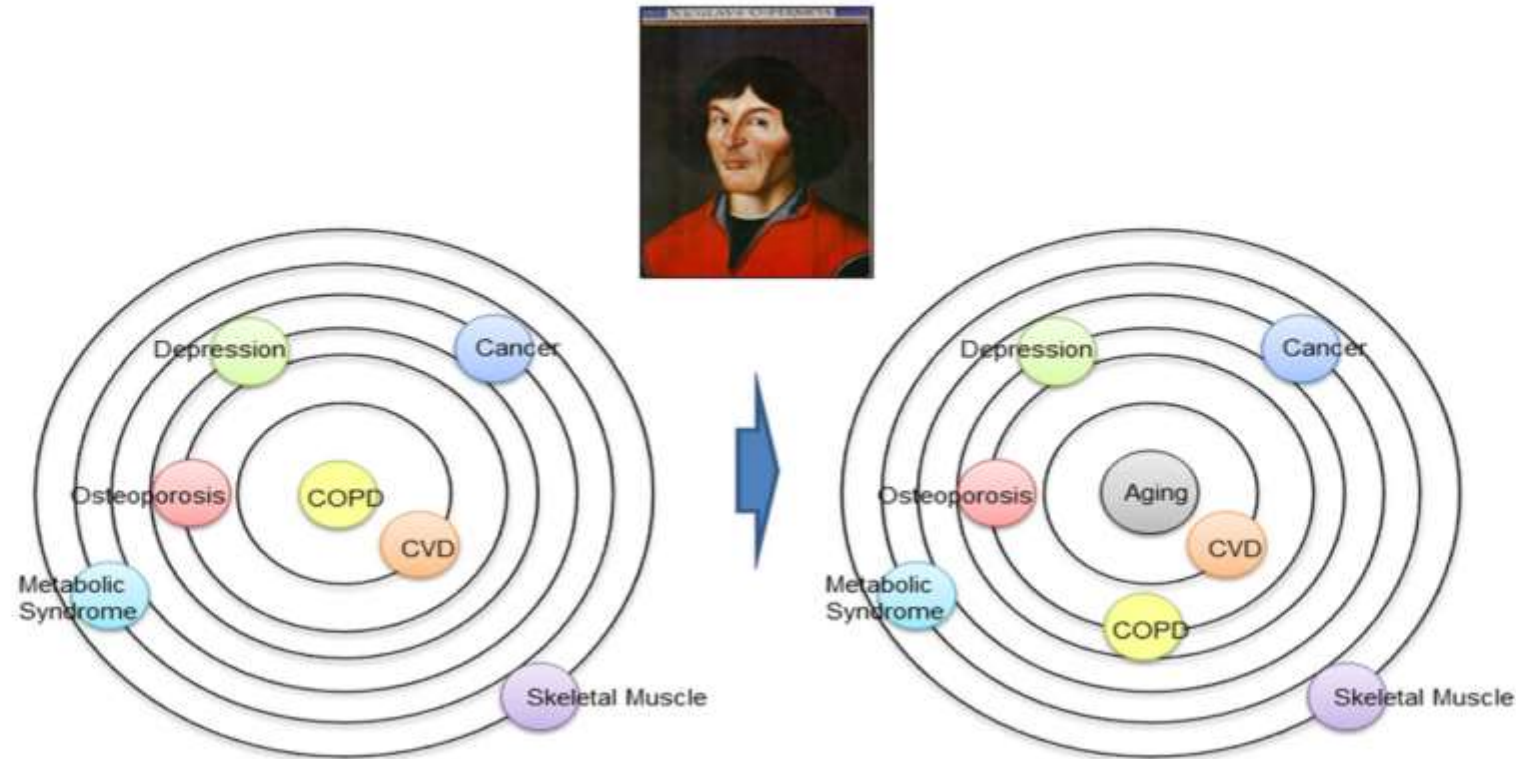


Figure 1. Comorbidities are prevalent in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (*left*), but they also occur in many other age-related chronic diseases, so, following Nicolaus Copernicus' proposal (it is the sun, not the earth, that is at the center of the solar system), aging should occupy the center of the diagram (*right*). CVD = cardiovascular disease.



1. „Nicht nur die Lunge raucht mit!“
COPD als Systemerkrankung
2. „Henne oder Ei?“
COPD und Diabetes
3. „The good, the bad and the ugly“
inhalative Glukokortikoide und Diabetes



GOLD Report Revision 2017

COPD Diagnose und Einteilung

GOLD 2017 ©

Spirometrisch
bestätigte
Diagnose



Bewertung der
Atemwegs-
verengung



Bewertung der
Symptome/Risiko für
Exazerbationen

nach
Broncholyse
 $FEV_1/FVC < 0.7$

Grad	FEV1 (% des Sollwerts)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

≥ 2 oder
 ≥ 1 mit
Krankenhaus-
aufnahme

0 oder 1
ohne
Krankenhaus-
aufnahme

Exazerbations-
anamnese

C	D
A	B

mMRC 0-1
CAT < 10

mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

Symptome

Therapie der COPD 2017:

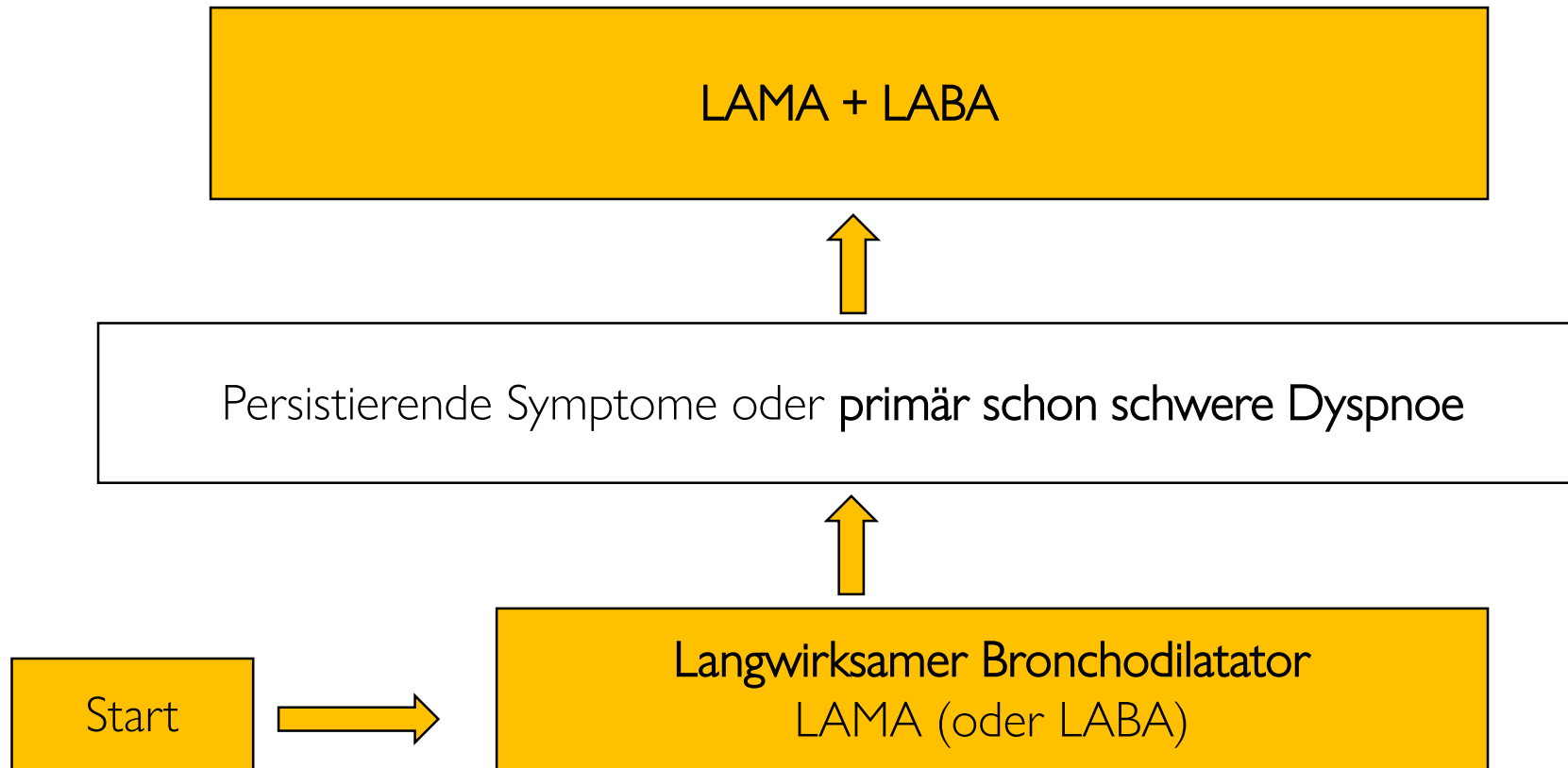
Die Therapie der COPD richtet sich
nicht mehr nach dem Obstruktionsgrad,
sondern rein nach **Symptomen** und **Häufigkeit**
von **Exacerbationen!**

Pharmakologische Behandlung der stabilen COPD



GOLD Guidelines
Revision 2017

Gruppe B

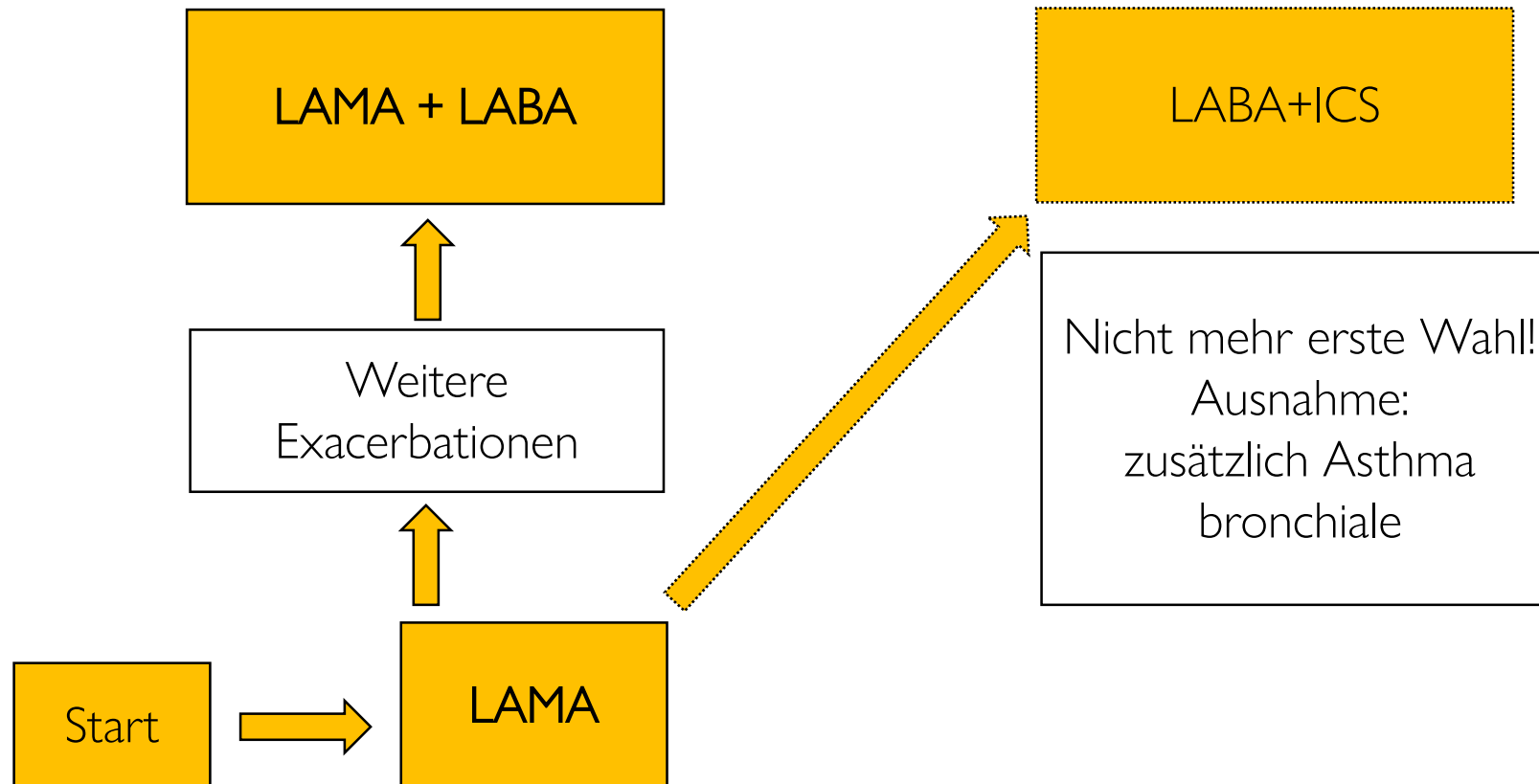


Pharmakologische Behandlung der stabilen COPD

Gruppe C



GOLD Guidelines
Revision 2017



Kombinationspräparate zugelassen für COPD	Arzneimittel Name	Inhalatorname	Hersteller
Indacaterol 85µg/ Glykopyrronium 43µg (24hLABA/LAMA)	Ultibro®	Breezhaler®	Novartis
Vilanterol 22µg/ Umeclidiniumbr. 55µg (24hLABA/LAMA)	Anoro®	Ellipta®	GSK
Formoterol 12µg/ Acidiniumbromid 340µg (12hLABA/LAMA)	Duaklir®	Genuair®	Almirall/ AstraZeneca
	Brimica®		Menarini
Olodaterol 2,5µg/ Tiotropiumbromid 2,5µg (24hLABA/LAMA)	Spiolto®	Respimat®	Boehringer/ Ingelheim

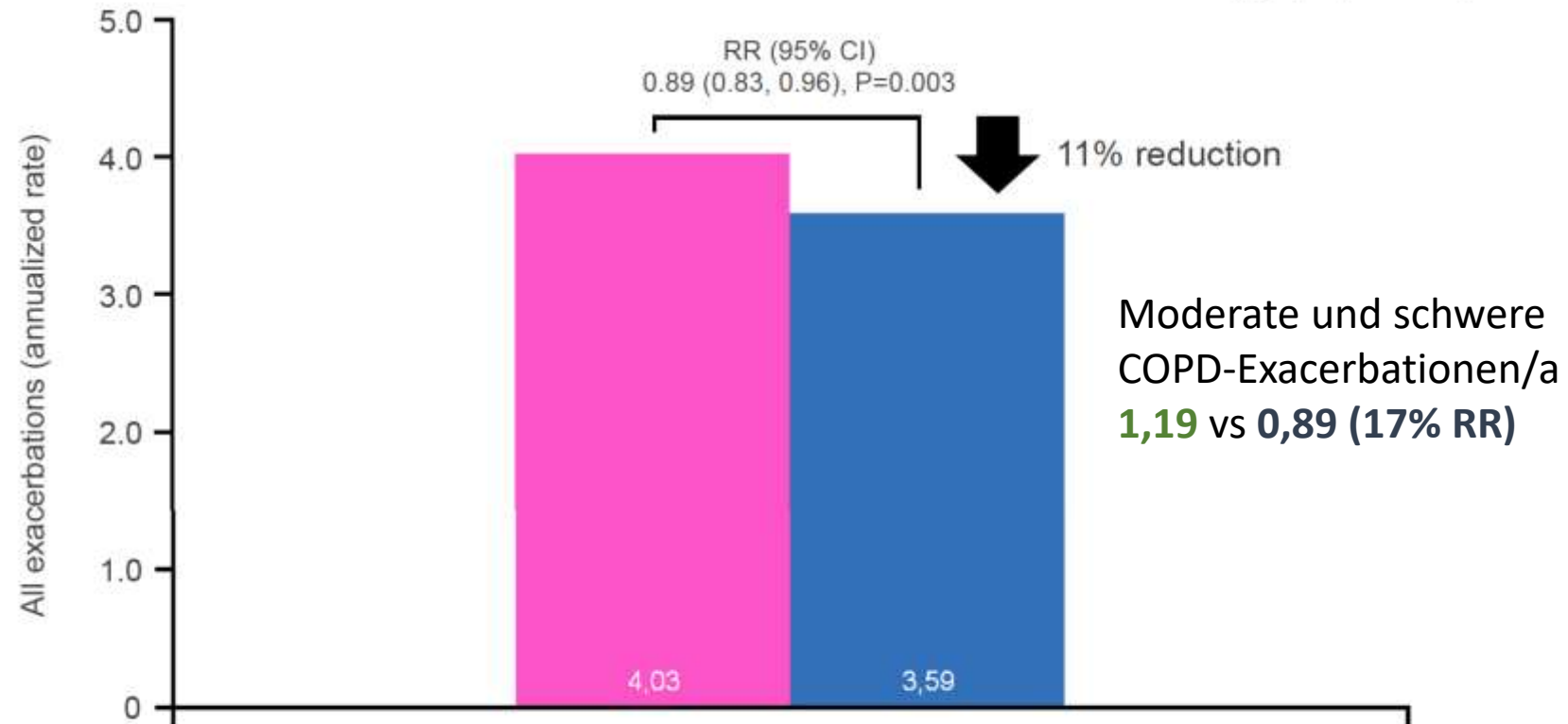
LABA/LAMA vs. LABA/ICS

FLAME: rate of all (mild/moderate/severe) exacerbations
over 52 weeks

RCT, N= 3362 mit mind. 1 Exacerbation im Vorjahr

PE: jährliche Rate aller COPD – Exacerbationen

- SFC 50/500 µg b.i.d. (n=1544)
- IND/GLY 110/50 µg q.d. (n=1518)



Analysis of the per protocol set (PPS)
IND = indacaterol; GLY = glycopyrronium
SFC = salmeterol/fluticasone propionate



Risiken/Nebenwirkungen



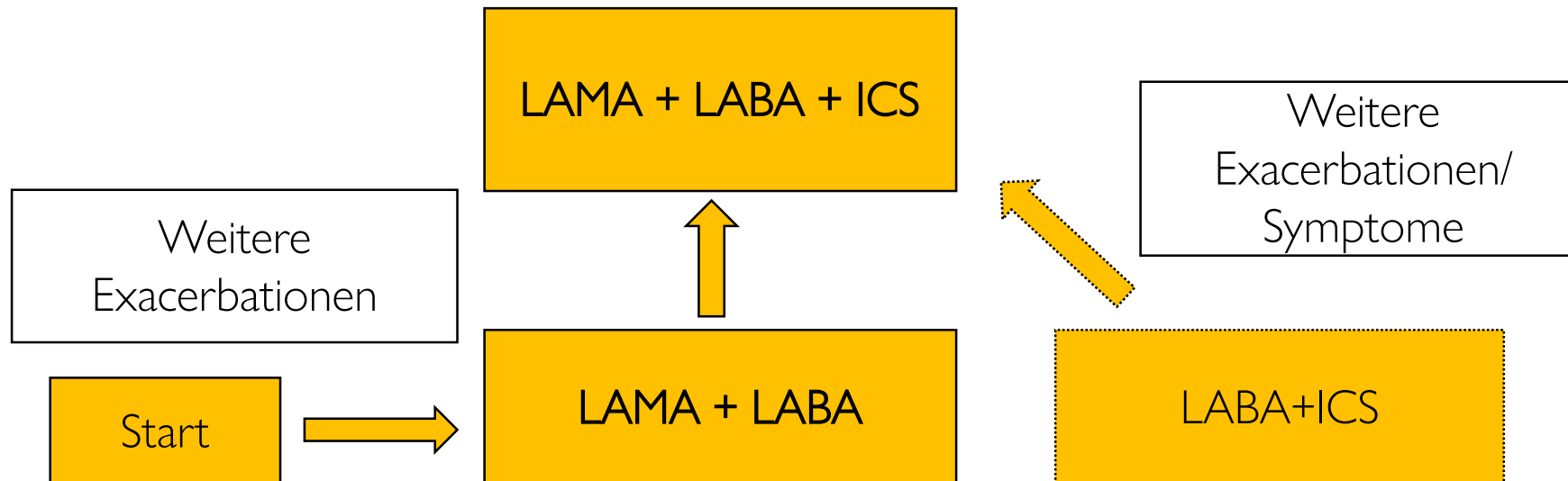
FLAME - Study		
	Indacaterol/ Glykopyrronium	Salmeterol/ Fluticason
Tod	1,4%	1,4%
Kein Unterschied bei den kardiovaskulären Ereignissen		
Pneumonierate (p=0,02)	3,2%	4,8%

Pharmakologische Behandlung der stabilen COPD



GOLD Guidelines
Revision 2017

Gruppe D

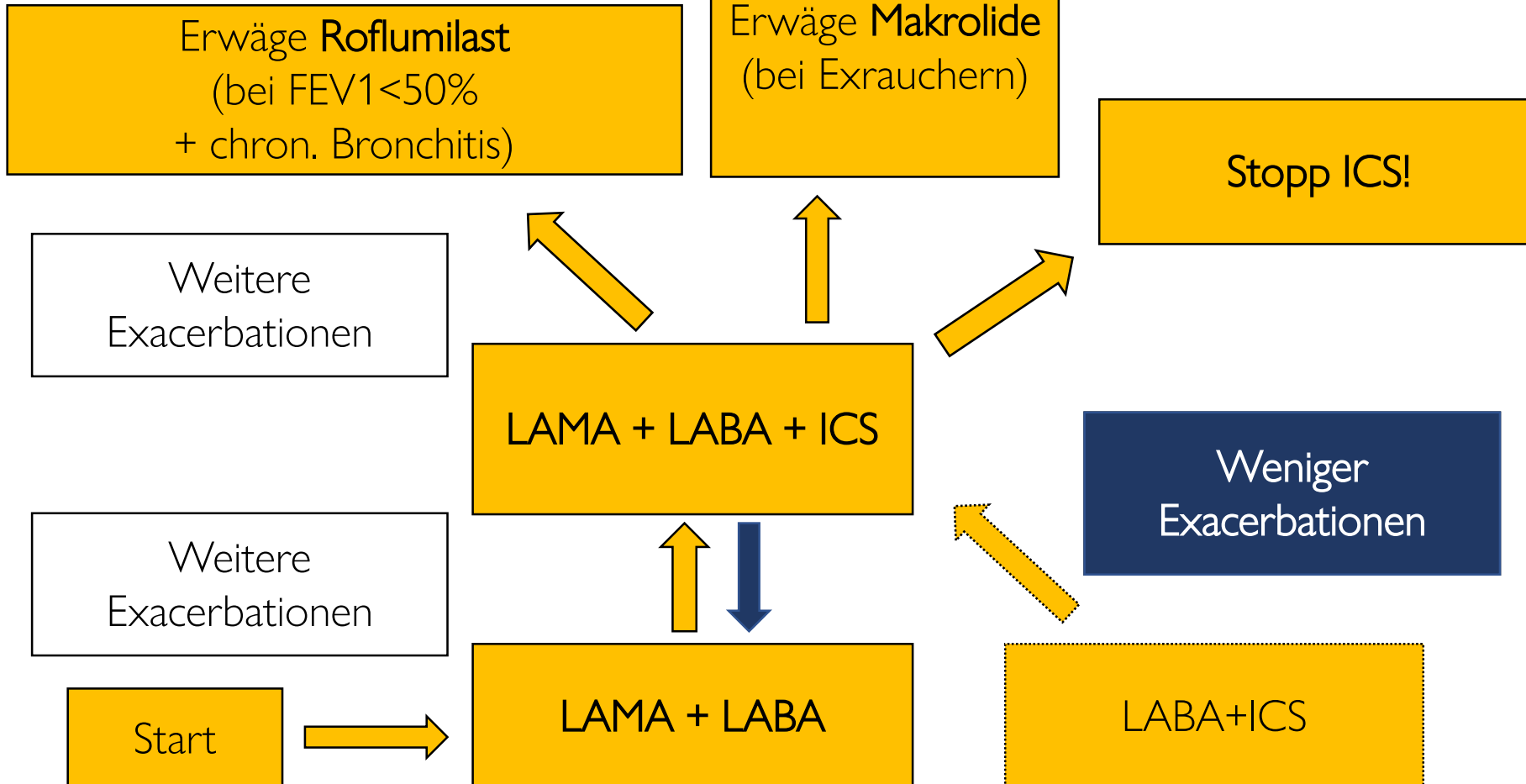


Pharmakologische Behandlung der stabilen COPD



GOLD Guidelines
Revision 2017

Gruppe D





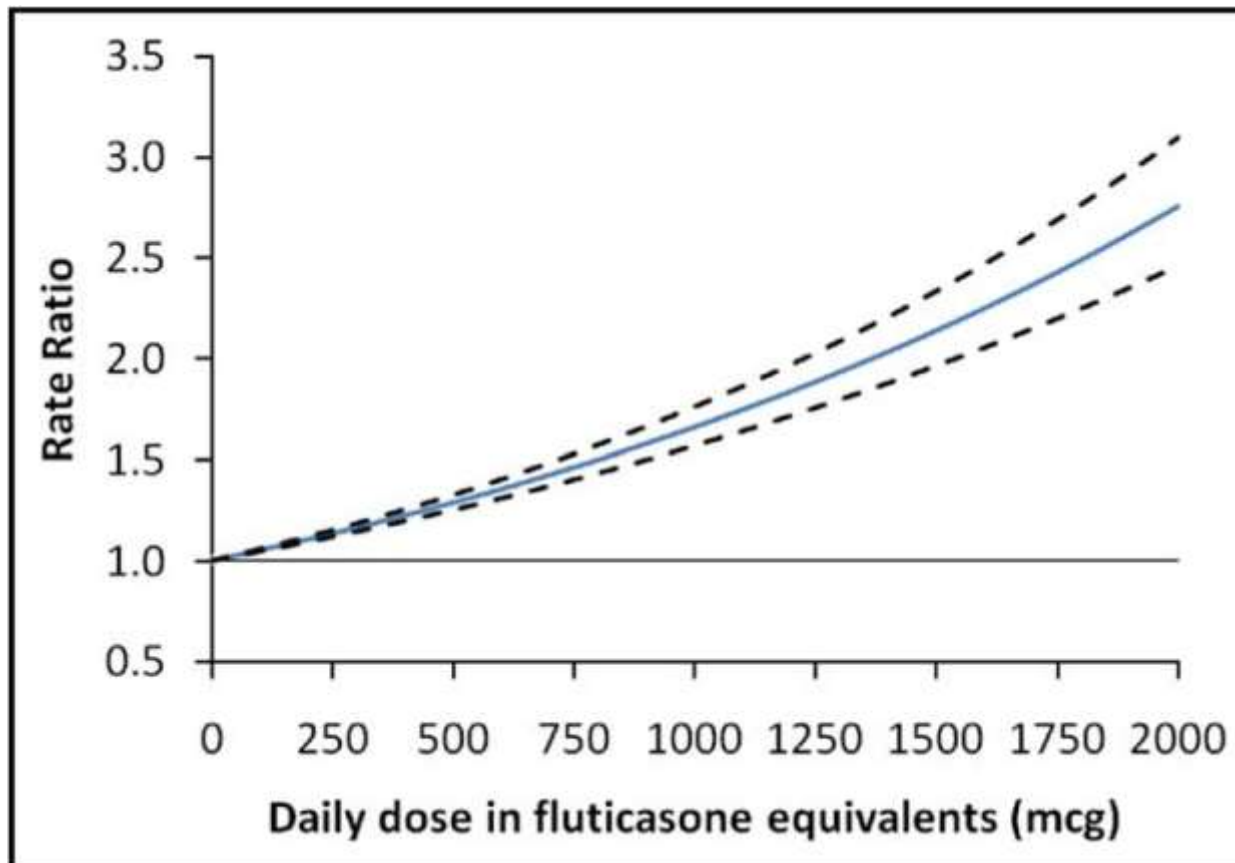
Welche Änderungen ergeben sich dadurch in der Verordnung der Inhalatoren bei der COPD ?

LABA/LAMA
Kombinations- Inhalator

+/-
ICS – Inhalator je nach
Exacerbationshäufigkeit

ICS Monos zugelassen für COPD	Arzneimittel Name	Inhalatorname	Hersteller
Fluticason (12h ICS) 2x250-500µg	Flixotide®	Diskus® Druckgasinhal.	GSK
Budesonid (12h ICS) 2x200-400µg	Pulmicort® 200µg,400µg	Turbohaler®	AstraZeneca
	Budiar Jet® 0,2mg	Druckgasinhal.	Chiesi
	Novolizer® Budesonid 200,400µg	Novolizer®	Meda
Beclomethason (12h ICS) 2x100-200µg	Aerocortin® 50/100µg	Autohaler®	3M/Astellas
	Beclomet® 200µg	Easyhaler®	Orion

Auswirkung von ICS auf Inzidenz/Risiko von Diabetes



Cohorte Canada ; n= 288584; 5,5y

ICS bei Atemwegserkrankung (Asthma, COPD)

Unter ICS →

34% ↑ Inzidenz von Diabetes

34% ↑ Progression von Diabetes

ICS-dosisabhängig

bei Asthma und COPD



Nebenwirkungen von ICS

	Randomised controlled trial	Observational study	Systematic review
Pneumonia	✓	✓	✓
Tuberculosis		✓	
Bone fracture	(No effect on fracture risk)	✓	✓
Skin thinning/ easy bruising	✓		
Cataract		✓	
Diabetes		✓	
Oropharyngeal candidiasis	✓	✓	✓

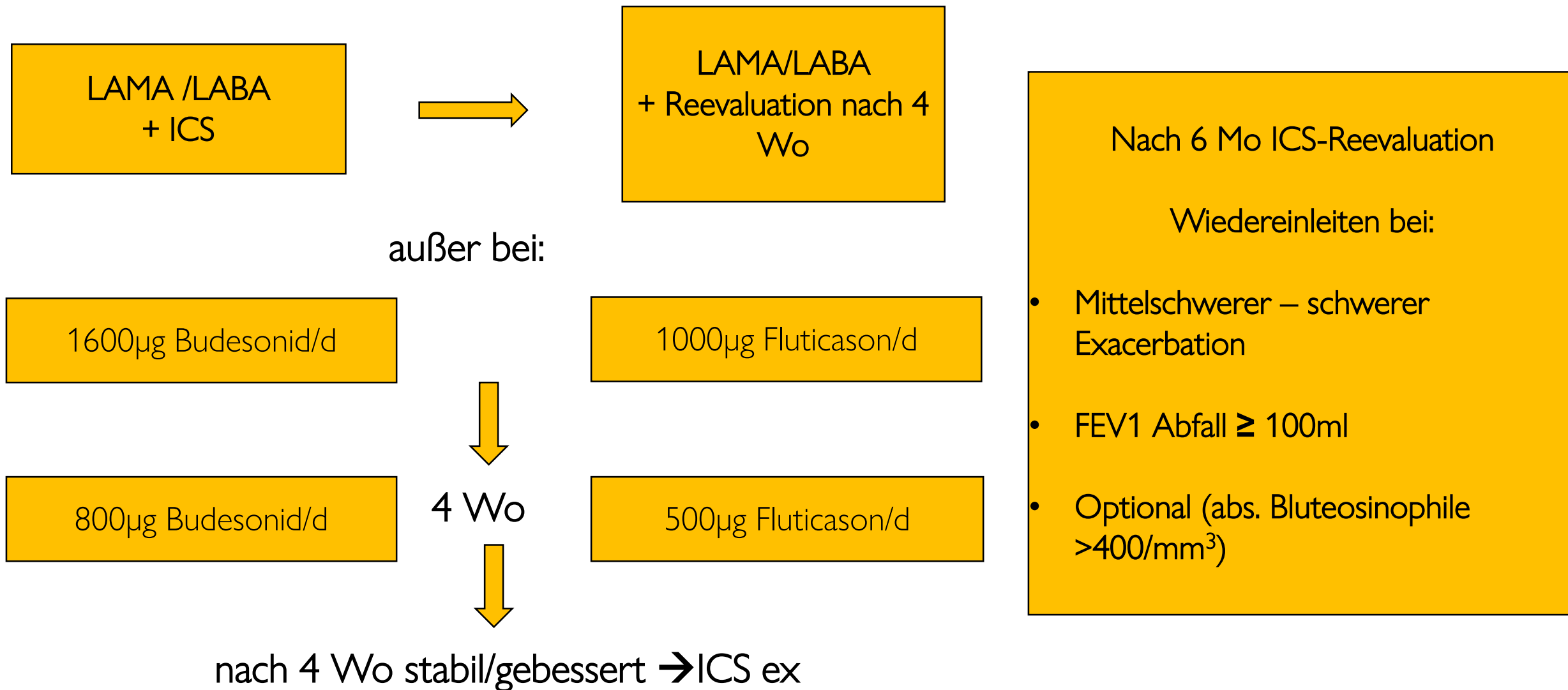
LAMA /LABA
+ ICS



Kein Asthma
und
Exacerbationen:
<2 in den letzten 12 Mo
bzw.
<1 schwer in den letzten 12 Mo
und
Bluteosinophile absolut <400/mm³



LAMA/LABA





1. „Nicht nur die Lunge raucht mit!“
COPD als Systemerkrankung
2. „Henne oder Ei?“
COPD und Diabetes
3. „The good, the bad and the ugly“
inhalative Glukokortikoide und Diabetes
4. „Ist mir die Hyperglykämie egal?“
Systemische Steroide und Hyperglykämie
bei der exacerbierten COPD

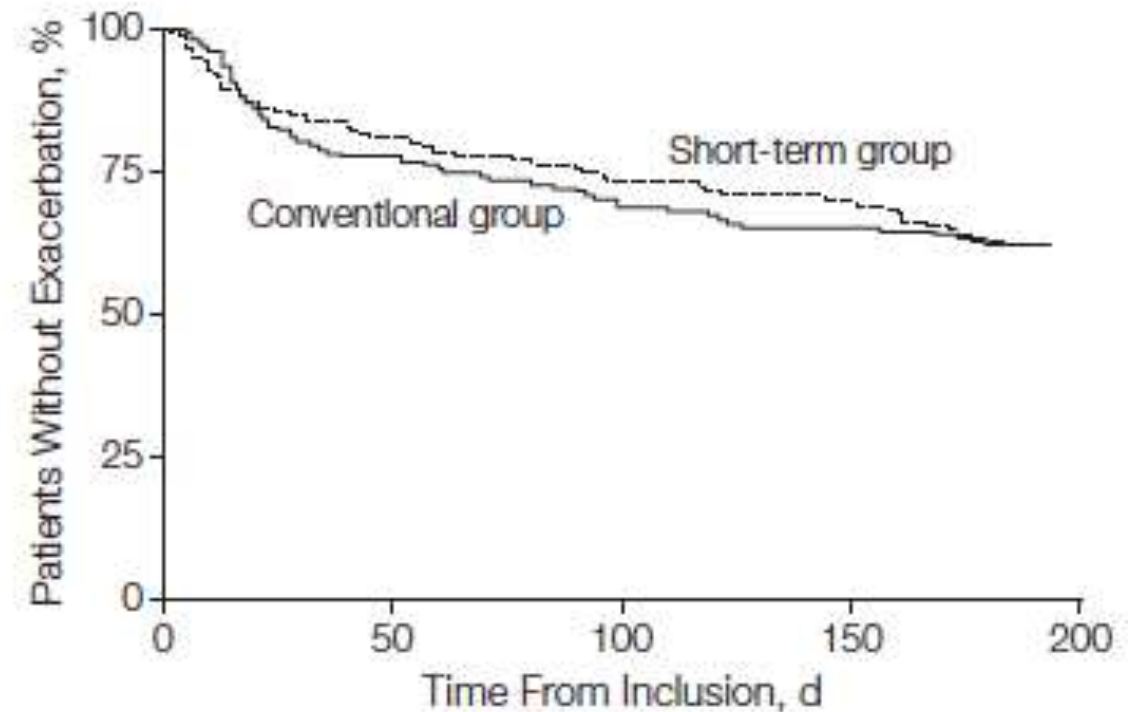
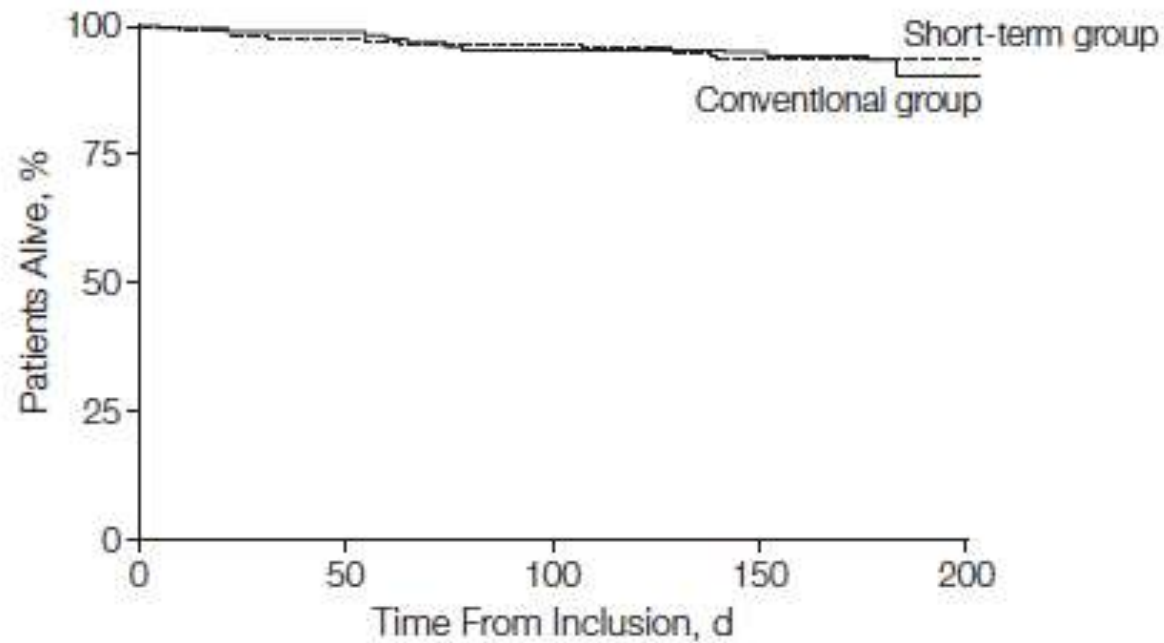
Pharmakologische Behandlung der exacerbierten COPD „Kochrezept“ für die Ordination



GOLD Guidelines
Revision 2017

Inhalative Therapie:	
Berodualin gtt als Feuchtinhalation	3x20gtt
oder:	
Berodual Druckgasinhalator	2-2-2-2 Hub
+/- bestehende langwirksame antiobstruktive Therapie	
Systemisches Steroid:	
Aprednison 25mg p.o.	2-0-0 für 5 (-7)d
Antibiotikum (bei gelbem Sputum und gesteigertem produktivem Husten) z.B.:	
Amoxicillin 3x1g	für 5-7 d
Doxycyclin 200mg 1-0-0	für 5-7 d

Dauer der systemischen Steroidgabe bei akut exacerbierter COPD



314 Pat, Schweiz, 40 mg Prednislon 5 Tage vs 14 Tage

Auswirkung von Hyperglykämien bei exacerbierter COPD auf Mortalität

Gruppen BZ mg/dl:	Mortalität:
BZ < 108	12%
BZ 108-125	16%
BZ 126-161	21%
BZ ≥ 162	31%

nicht signifikant

Relatives Risiko ↑46%
p=0,002

Relatives Risiko ↑97%; p=<0,0001

Englische Kohorte; n= 348
mit Infekt - exacerbierter COPD
Inklusion 2a

relatives Mortalitätsrisiko:

10%↑ / BZ 18mg/dl↑
über Normalwert

(p=0,055)

take home messages:



Medical University of Graz

- ✓ COPD wie auch Diabetes können im Rahmen einer chronisch systemischen Entzündung entstehen.
- ✓ COPD Patienten haben eine erhöhte Inzidenz/Prävalenz an Diabetes und umgekehrt.
- ✓ Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von Diabetes unter inhalativer Glukokortikoidtherapie. ICS sind lediglich COPD Patienten vorbehalten mit schweren Symptomen und häufigen Exacerbationen oder mit konkomitantem Asthma.
- ✓ Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Mortalität von Patienten mit exacerbiertem COPD und Hyperglykämie. Deswegen sollte bei diesen Patienten eine suffiziente Glukosekontrolle erreicht werden.