

# Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen – Asthma bronchiale und COPD

## Neue und bewährte Therapien im Überblick



Univ.-Doz. Dr. Felix Wantke

### Asthma bronchiale: Frühe Therapie kann vor Progression schützen

Die symptomorientierte Asthmatherapie hat die rein auf die Lungenfunktion fokussierte Therapie abgelöst. Ziel ist die weitgehende Beschwerdefreiheit, insbesondere keine nächtlichen Atemnotattacken, und die volle Leistungs- und Arbeitsfähigkeit. Mit regelmäßigen Kontrollen beim Facharzt und der heutigen Medikation ist dieses Ziel zu erreichen. Allerdings spielt der Patient hierbei oftmals – auch völlig unbeabsichtigt – nicht ganz mit. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten ihrem Therapeuten zwar eine „völlige“ Beschwerdefreiheit bezeugen, wenn man allerdings genauer nachfragt, kann man diese Patienten nicht wirklich als kontrolliert bezeichnen (Tabelle 1)! Leider ist das subjektive Empfinden bei chronischen Erkrankungen kein verlässlicher Parameter. Andersherum ist aber gerade die subjektive Beschwerdefreiheit die Krux, die nach wie vor zu nicht adäquater Inflammationskontrolle und somit zu weiterem Fortschreiten der Erkrankung führt.

Sowohl bei der Behandlung erwachsener wie kindlicher Asthmatiker ist die

optimale Symptomkontrolle (= Inflammationskontrolle) allerhöchste Priorität, da die chronische Entzündungsreaktion im Rahmen des Asthma bronchiale zu Remodeling der Bronchien führt. Eine adäquate Asthmakontrolle gewährleistet hohe Lebensqualität bei geringer bis fehlender Symptomatik. Auftreten von nächtlichem Husten ist immer ein Zeichen von ungenügender Therapie (= ungenügender Inflammationskontrolle), ebenso der vermehrte Gebrauch des kurzwirksamen Betamimetikums („Notfallmedikation“). Die heutige, symptomorientierte Therapiestrategie „Step up – Step down“ garantiert, dass ein Patient nur soviel Medikation erhält, wie er für die Kontrolle seiner Erkrankung benötigt.

Da Asthma bronchiale zu 70% allergischer Ursache ist, steht die allergologische Diagnostik im Vordergrund, wie das bereits 1980 von Prof. Kummer und Prof. Jarisch in der Arbeit „das Asthmaprogramm“ publiziert wurde. Leider dauert es aber nach wie vor mitunter Jahre, bis Allergietests durchgeführt werden. Die Standardallergietestung besteht aus Anamnese, Hautpricktest, spezifischer IgE Bestimmung im Blut und einer Lungenfunktion. Allergietests können in

jedem Lebensalter durchgeführt werden, geben aber meines Erachtens erst ab dem sechsten Lebensmonat Sinn. Interessant ist, dass eine frühkindliche Sensibilisierung auf Hühnereiweiß mit einer späteren Sensibilisierung auf inhalative Allergene korreliert und somit als Risikofaktor angesehen werden kann.

**Warum ist die frühzeitige Allergietestung so wichtig?** Epidemiologische Studien der Arbeitsgruppe um Erika von Mutius haben gezeigt, dass bei einer Sensibilisierung auf ein perintrales Allergen (Hausstaubmilbe oder Katze) innerhalb der ersten drei Lebensjahre das Risiko für Giemen – und weitergedacht für Asthma bronchiale – signifikant erhöht ist. Nur das Wissen um die Diagnose ist die Basis für die richtige antiinflammatorische Therapie. Da es sich hierbei zumeist um inhalatives Kortison handelt, ist es wichtig, diese Therapie auch den Eltern des Kindes plausibel zu machen, da kindliches Giemen multifaktoriell sein kann (z.B. viral oder Umwelteinflüsse wie Rauchen). Nur die Typ-I-Allergie verlangt nach einer konsequenten antiinflammatorischen Therapie, allerdings auch nur so lange das Kind symptomatisch ist!

Tabelle 1

Symptomorientierte Therapie des Asthma bronchiale Asthmakontrolle nach GINA 2006 (global initiative for asthma)			
Asthma	kontrolliert	teilweise kontrolliert	nicht kontrolliert
Symptome tags	2x/Woche	> 2x/Woche	täglich
Symptome nachts	0	ja	häufig
Aktivität	normal	eingeschränkt	Arbeitsausfälle
Notfallsmedikation	2x/Woche	> 2x/Woche	oft bis ständig
Lungenfunktion	normal	FEV1 < 80% PEF < 80%	FEV1 < 80% eingeschränkt
Exazerbationen	0	> 1x pro Jahr	häufig

Aufgrund der Zunahme an allergischen Erkrankungen wäre eine konsequente Allergieprävention nötig, ist aber in der Praxis nur begrenzt umsetzbar. In Familien, wo beide Elternteile Atopiker sind, besteht eine 40–70%-ige Wahrscheinlichkeit, dass auch die Kinder Allergiker werden. Die spezifische Immuntherapie stellt eine kausale Therapieoption der Typ-I-Allergie dar, die das Asthmarisiko senken beziehungs-

Tabelle 2

weise den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann, wie die PAT-Studie (preventive allergy treatment) eindrucksvoll gezeigt hat. Dieser Trend hielt auch in den Verlaufsuntersuchungen fünf und sieben Jahre nach Therapieende an. Nach dem neuesten Consensuspapier der deutschen, österreichischen und schweizerischen Fachgesellschaften (DGAKI, SGAI, ÖGAI) sollte immer der subkutanen Immuntherapie SCIT der Vorzug gegeben werden, da die Datenlage der sublingualen Immuntherapie SLIT noch nicht ausreichend ist.

In der konventionellen Stufentherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen hat sich zuletzt 2006 eine Änderung ergeben, als bei leichtem persistierendem Asthma bronchiale ein oraler Leukotrienantagonist als Alternative zum inhalativen Steroid in Frage kommt, wenn auch dem Steroid der Vorzug gegeben werden sollte. Bezüglich inhalativem Steroid gibt es seit kurzem das erste einmal täglich zu inhalierende Steroid (Ciclesonid), welches aufgrund seiner Galenik erst in der Lunge aktiviert wird. Pharyngeale Nebenwirkungen und Heiserkeit können damit deutlich minimiert werden (Tabelle 2). Die aktuelle pädiatrische Leitlinie empfiehlt zur Inflammationstherapie eine gegenüber den PRACTALL-Richtlinien um 100% höhere Steroiddosis (Tabelle 3). Da die Typ-I-Allergie eine Systemerkrankung ist, darf bei Asthmatikern auch auf die Therapie anderer allergischer Komorbiditäten wie allergische Rhinitis oder atopische Dermatitis keinesfalls vergessen werden.

Medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale				
Stufenplan nach GINA 2006 (Global initiative for Asthma)				
	intermittierend	persistierendes Asthma bronchiale		
		leicht	mittelgradig	schwer
FEV1/VC	> 70%	< 70%	< 70%	< 70%
FEV1	> 80%	> 80%	50–80%	< 50%
		+ kurzwirksames $\beta$ -Mimetikum		
		+ inhalatives Steroid (low dose) od. Leukotrienantagonist		
		+ langwirksames $\beta$ -Mimetikum		
		+ inhalatives Steroid (high dose)		
		+ Leukotrienantagonist		
		+ orales Steroid		
		+ Omalizumab		

Eine wirkungsvolle, wenn auch teure Behandlung, steht für Patienten ab dem 12. Lebensjahr, möglicherweise aber bald auch ab dem 6. Lebensjahr, mit allergischem, therapierefraktärem Asthma bronchiale zur Verfügung: der monoklonale anti-IgE-Antikörper Omalizumab. Entsprechend des Gesamt-IgE-Spiegels (maximal 700 kU/l) und des Gewichtes des Patienten wird Omalizumab vierzehntäglich oder monatlich subkutan appliziert. Omalizumab bindet an die IgE-Antikörper und inaktiviert sie, d.h. sie können nicht mehr an den hochaffinen Fc-epsilon-I-Rezeptor binden. Die IgE medierte Immunreaktion (Sofort- und Spätreaktion der Typ-I-Reaktion) und IgE-assoziierte Inflammationskaskaden sind somit unterbrochen. Es wurden Berichte publiziert, dass Omalizumab auch bei Patienten mit IgE-Spiegeln jenseits der 700 kU/l erfolgreich eingesetzt werden könne. In einer eigenen „Off-label-Behandlung“ hat sich eine sechsmonatige Gabe von Omalizumab bei

einer Patientin mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) und cystischer Fibrose bewährt (gesamt-IgE 3.500 kU/l).

### COPD: Rauchen und Nichtrauchen

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung – COPD – macht derzeit einen Wandel durch. Obwohl COPD nach wie vor eine rauchassoziierte Männerkrankheit ist, nimmt die Zahl der Frauen und Nichtraucher mit COPD stetig zu. Auch die Tatsache dass eine Assoziation zwischen COPD und kardialer Mortalität besteht, rückt die Lunge zusehends in den Mittelpunkt der Pathophysiologie. Bereits vor Jahren schätzte die WHO, dass COPD im Jahre 2020 – also in zehn Jahren! – die dritthäufigste Todesursache sein wird.

Da COPD eine langsam fortschreitende Krankheit mit anfänglich geringem Leidensdruck ist (Belastungsdysp-

Tabelle 3

Anitnflammatorische Therapie nach österreichischem Kinderkonsensus 2008: nach J. Riedler et al. Wien Klin Wochenschrift 2008; 120: 54-60	
<b>kurzwirksames Betamimetikum</b>	
+ Inhalatives Steroid	+ Leukotrienantagonist
200–250 µg Fluticason	Montelukast 5 mg bis 14. Lebensjahr
400 µg Budesonid	10 mg ab 15. Lebensjahr
*	*
+ langwirksames Betamimetikum	Umstellung auf inhalatives Steroid
+ Leukotrienantagonist	
*	
Zentrumszuweisung	
400–500 µg Fluticason oder 800 µg Budesonid	
*	
Theophyllin, orales Steroid, anti-IgE (Omalizumab ab 12. Lebensjahr)	
* bei ungenügender Kontrolle	

noe, Husten), stehen die Chancen auf eine frühzeitige Behandlung prinzipiell schlecht. Nur durch ein flächendeckendes Lungenfunktions-Screening kann der COPD-Patient diagnostiziert werden, da andere valide Laborscreeningparameter fehlen. Auch in der Interpretation der Lungenfunktion hat sich etwas verändert, zumal das Paradigma der nichtreversiblen Obstruktion nicht mehr zutrifft. Rezente Untersuchungen haben gezeigt, dass es auch COPD-Patienten mit reversibler Lungenfunktion gibt.

**Prävention**

Auch wenn es manche Menschen nicht mehr hören können oder wollen, so kann nur ein konsequent exekutiertes landesweites Rauchverbot und präventive Informationskampagnen in Schulen rauchassoziierte Erkrankungen signifikant reduzieren und das Gesundheitsbudget entlasten. Desweiteren sind Maßnahmen zur Verringerung der Emissionen und Feinstaubbelastung zu forcieren. Die Grundsteine der späteren COPD-Erkrankung können sehr früh gelegt werden. Frühkindliche und vor-

geburtliche Ereignisse wie mütterliches Rauchen, virale Infekte, Ernährung, Schadstoffbelastung und gene-environment Interaktionen können die Entwicklung der COPD im Erwachsenenalter forcieren. Frühgeborene haben ebenfalls ein erhöhtes COPD-Risiko.

**Bronchodilatation und Antiinflammation**

Ziel der Therapie ist die Verbesserung der Lebensqualität, die Erhaltung beziehungsweise das Wiedererlangen der Mobilität und ein Hintanhalten des Abfalls der Lungenfunktion. Insbesondere die Exazerbationsrate sollte vermindert werden.

Die pulmonale Rehabilitation nimmt eine zentrale Stelle in der Therapie ab Stadium II ein. Hier gilt das Ziel, den Patienten wieder in den Alltag zu integrieren. Rehabilitation sollte unter ärztlicher Aufsicht nach einem Trainingsprogramm mit täglichen Trainingseinheiten durchgeführt werden. Die Wertigkeit einer hochkalorischen Ernährung bei kachektischen Patienten beziehungs-

Tabelle 4

Medikamentöse Therapie der COPD Stufenplan nach GOLD – global initiative for obstructive lung disease*				
COPD	I mild	II moderat	III schwer	IV sehr schwer
FEV1/VC	< 70%	< 70%	< 70%	< 70%
FEV1	> 80%	50–80%	30–50%	< 30%
	Vermeidung von Risikofaktoren, Grippeimpfung			
	+ kurzwirksames Beta-2-Mimetikum/Anticholinergikum (wenn nötig)			
	+ langwirksames Beta-2-Mimetikum/Anticholinergikum			
	+ pulmonale Rehabilitation			
	+ inhalatives Steroid (bei rezidivierenden Exazerbationen)			
	+ Langzeitsauerstoff – LTOT			
	+ chirurgische Volumsreduktion			
* Am J Res Crit Care Med. 2007; 176: 532-555.				

weise die Gewichtsreduktion bei hochgradig adipösen COPD-Patienten ist bisher wissenschaftlich zu wenig untersucht.

Der therapeutische Ansatz bei COPD richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Tabelle 4 gibt über die derzeitige Stufentherapie nach GOLD Auskunft. Neben der Basis der Risikovermeidung (Nichtrauchen, Raucherentwöhnung, Schutzimpfungen gegen Influenza und Pneumokokken, letztere nur in Kombination mit Influenza) sind die Eckpfeiler der Therapie kurzwirksame Betamimetika und Anticholinergika beziehungsweise eine Kombination dieser Präparate. Ab GOLD Stadium 2 wird ein langwirksames Betamimetikum und/oder ein langwirksames Anticholinergikum hinzugefügt. In der UPLIFT-Studie konnte für Tiotropium eine Verbesserung der Lungenfunktion, der Lebensqualität und eine Reduktion der Exazerbationsrate aber kein Einfluss auf den Lungenfunktionsabfall oder die Mortalität gezeigt werden. Allerdings konnte in einer Subanalyse für Patienten unter 50 Jahren eine signifikante Reduktion des FEV1-Abfalls von 20 ml gegenüber der Kontrollgruppe erreicht werden (hochgerechnet 200 ml in zehn Jahren).

Inhalative Steroide sollten ab GOLD Stadium 3 verwendet werden, hier idealerweise in Form von Kombinationspräparaten (inhalatives langwirksames Betamimetikum und inhalatives Steroid). In der Vergleichsstudie INSPIRE, einer Fixkombination (Fluticason + Salmerterol) versus Tiotropium, konnte kein Unterschied in der Exazerbationsrate gefunden werden. Interessant war die Beobachtung, dass Tiotropiumpatienten mehr orale Steroide als Notfallmedikation bedurften, während die Fluticason + Salmerterolpatienten mehr Antibiotika brauchten. Für das inhalative Steroid Fluticason konnte eine erhöhte Rate an Pneumonien gezeigt werden, wobei für Budesonid laut einer rezenten Metaanalyse kein erhöhtes Pneumonierisiko gefunden werden konnte.

Nach wie vor ist die systemische Steroidgabe bei schweren Exazerbationen indiziert, nach Besserung kann es zu meist nach ein bis zwei Wochen wieder ausgeschlichen werden. Die Kombination von Antibiotikum und systemischen Steroid verringert das Risiko, eine weitere Exazerbation zu bekommen beziehungsweise verlängert die Zeitspanne bis zur nächsten Exazerbation.

Nur wenige Patienten benötigen eine Steroidtherapie über Monate.

Zuletzt haben Statine in der Behandlung der COPD ihre antiinflammatorische Wirkung bewiesen. Therapieansätze mit dem Phosphodiesterasehemmer PDE-4 konnten zuletzt eine gute Wirksamkeit zeigen, wenn auch eine allgemeine Aussage für COPD-Patienten noch nicht zulässig ist. Die TNF-alpha-Blocker haben sich nicht nur als wenig wirksam bei stabiler COPD erwiesen, auch ein erhöhtes Karzinomrisiko wurde gefunden.

### **COPD und kardiales Risiko**

Die kardiale Mortalität korreliert hochsignifikant mit der Einschränkung der Lungenfunktion und dem Schweregrad der Erkrankung. Bei COPD potenziert sich durch die Hypoxie das kardiovaskuläre Risiko. Der Pathomechanismus der Artherosklerose und der COPD beruht auf einer chronischen Inflamationsreaktion, welche in Studien durch ein erhöhtes CRP nachgewiesen werden kann. Systemische Inflamationsprozesse scheinen eine endotheliale Dysfunktion zu bewirken. Der Einsatz von Betablockern konnte bei COPD-Patienten mit KHK die Mortalität signifikant senken.

Bei Patienten mit chronischer Hypoxie ( $pO_2 < 55$  mmHg) besteht die Indikation zur Langzeitsauerstoffgabe, optimalerweise mit einem zusätzlichen Mobilgerät. Bei ausgedehnten Emphysebullae in den Oberlappen kann eine chirurgische Volumsreduktion erwogen werden. Durch eine neue Technik mit intrabronchialen Ventilen ist eine Volumsreduktion mittels Bronchoskop möglich.

### **Conclusio**

COPD und Asthma sind häufige obstruktive Atemwegserkrankungen, erstere mit einem hohen Invalidisierungspotential. Gemeinsam ist beiden, dass sie nach wie vor unterdiagnostiziert sind und sich somit einer frühzeitigen Therapie entziehen. Präventive Maßnahmen sind bei Asthma bronchiale bis auf die spezifische Immuntherapie von fraglicher Wirksamkeit. Bei COPD allerdings könnte eine konsequente Nichtraucherpolitik eine dramatische Verbesserung bringen, insbesondere in dem Wissen, dass eine bestehende COPD die Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen signifikant steigert.