

Asthma oder COPD?

Differenzierung ist wichtig!

Die COPD und die Möglichkeiten der Behandlung, vor allem auch die Unterschiede zur Therapie des Asthmas, machen es dringend erforderlich, exakt zwischen Asthma und COPD zu differenzieren und dabei eine asthmatische Komponente sicher auszuschliessen.

Thomas Hausen

Die Verordnungszahlen bei Patienten mit Asthma und COPD führen zu der erschreckenden Erkenntnis, dass die meisten Kollegen eine Differenzierung und damit auch eine differenzierte Therapie für überflüssig halten. Egal, ob Asthma oder COPD, ein zu grosser Teil dieser Patienten erhält die Kombination aus einem LABA plus ICS (lang wirkender Betaagonist plus inhalierbares Steroid). Bei diesem unkritischen Vorgehen wird leider vergessen, dass es sich bei Asthma und COPD um zwei von der Pathophysiologie her völlig unterschiedliche Krankheitsbilder handelt.

Beim Asthma finden wir eine eosinophile Entzündung, die hervorragend auf eine antientzündliche Therapie, bevorzugt mit Kortison, anspricht. Die Therapie ist also semikausal. Erhält ein Asthmatiker eine ausreichend dosierte antientzündliche Therapie, bevorzugt mit einem ICS, eventuell in der Kombination ICS plus LABA, und führt er sie regelmässig und korrekt durch, können wir bis zu 90 Prozent der Patienten praktisch Beschwerdefreiheit garantieren.

Im Gegensatz dazu liegt der COPD eine neutrophile Entzündung zugrunde, die wir nicht gezielt angehen können. Die Therapie bei der COPD ist demzufolge nach wie vor symptomatisch. Wir können «nur» die Luftnot lindern und die Frequenz der Exazerbationen senken. Um diese Ziele erreichen zu können, reicht die alleinige medikamentöse Therapie

keineswegs aus. Es ist eine ganze Palette von Massnahmen erforderlich, um das Optimum der derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten erreichen zu können. Die undifferenzierte Therapie mit der Kombination ICS plus LABA ist somit für die COPD-Patienten vor allem aus zwei Gründen nicht korrekt:

1. Seit wenigen Jahren gibt es einen zweiten lang wirkenden Bronchodilatator. Wer seinem Patienten diesen zweiten Bronchodilatator vorenthält, verwehrt ihm die Chance auf eine intensivere Besserung seiner Luftnot.
2. Bei den meisten Patienten hat das ICS keinen Effekt – bis auf seine negative Potenz!

Nicht die COPD nachweisen, sondern Asthma ausschliessen!

Die Diagnose Asthma sollte bei den typischen Beschwerden nur wenige Probleme bereiten. Der Beginn in frühen Lebensjahren sowie der Wechsel zwischen Beschwerden und Beschwerdefreiheit sind wegweisend (extrinsisches Asthma). Wenn man jetzt beachtet, dass die meisten Asthmatiker weniger unter Luftnot als unter rezidivierendem Hustenreiz leiden, ist das Asthma leicht zu diagnostizieren. Problematisch für die Diagnose Asthma und Abgrenzung von der COPD kann das intrinsische Asthma werden. Der späte Beginn, der meist fehlende Allergienachweis sowie eine oftmals mehr oder weniger fixierte Obstruktion können schnell zur Fehldiagnose COPD verleiten (vgl. *Tabelle 1*). An ein intrinsisches Asthma sollte man vor allem denken, wenn Luftnotanfälle «aus heiterem Himmel» auftreten und sich ein Auslöser auch bei sorgfältiger Anamnese nicht eruieren lässt.

Die Frühdiagnose – Domäne des Hausarztes!

Die bei der COPD erwarteten Beschwerden (AHA) lassen uns bei der frühen Diagnose leider meistens im Stich!

A Atemnot: Wie soll ein alternder Mensch seine nachlassende Leistungsfähigkeit und die damit verbundene «Luftnot» als Krankheitszeichen werten und nicht als normale Alterung missdeuten?

H Husten wird von den Patienten ebenso wie **A** Auswurf «immer» verharmlost.

Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Atemwege weisen eine Infektneigung auf. Im Umkehrschluss sollten wir bei allen Patienten, die häufiger an einem Atemwegsinfekt erkranken, an eine chronische Atemwegserkrankung denken und diese ausschliessen!

In einer eigenen Beobachtung über sieben Jahre (1) konnte der Autor bestätigen, dass Patienten mit einer chronischen Atemwegserkrankung etwa 9-mal häufiger an einem bakteriellen

MERKSÄTZE

- ❖ Bei Verdacht auf COPD gilt es, eine Asthmakomponente auszuschliessen.
- ❖ Beim geringsten Verdacht auf einen asthmatischen Anteil muss wie beim Asthma behandelt werden.
- ❖ Jeder Infekt, der länger als 2 Wochen dauert, sollte an eine COPD denken lassen.

Tabelle 1:
Asthma oder COPD

	extrinsisches Asthma	intrinsisches Asthma	COPD
Alter bei Beginn	ab Kindheit	> 40 Jahre	> 40 Jahre
Allergien	ja	meist negativ	keine
familiäre Disposition	ja	nein	nein
Raucher	ja/nein	ja/nein	meistens
Beginn	plötzlich	plötzlich	schleichend
Verlauf	wechselnd	oft schwer	schleichend
Entzündung	eosinophil	eosinophil	neutrophil
Schleimhautschaden	reversibel	reversibel?	«irreversibel»
Auswurf	selten (glasig, zäh, auch gelb)		häufig (klar bis eitrig)
Husten	anfallsartig, besonders nachts, meist trocken		regelmässig
Luftnot	anfallsartig, Auslöser oft bekannt		bei Belastung
Obstruktion	reversibel	nicht immer reversibel	meist irreversibel
Broncholysetest	positiv	positiv bis negativ	eher negativ
Hyperreaktivität	sehr stark	sehr stark	keine bis vorhanden
NO-Wert	hoch	hoch	niedrig
Infektneigung	nein (?)	nein/ja	ja
nasale Polypen	eher negativ	häufig	nein
Analgetikaintoleranz	?	häufig	nein

Infekt der Atemwege erkranken als Atemwegsgesunde. An COPD sollte folgerichtig gedacht werden bei:

- ❖ ≥ 1 bakteriellen Infekt/Jahr
- ❖ zusätzlich inhalativem Rauchen
- ❖ weiblichem Geschlecht.

Zusätzlich sollte jeder Infekt, der länger als 2 Wochen dauert, auch an eine COPD denken lassen. Diese Patienten haben potenziell eine COPD, bis das Gegenteil bewiesen ist!

Lungenfunktionstest nie ohne Bronchospasmolyse

Das wichtigste Unterscheidungskriterium in der Lungenfunktion ist die fehlende oder nur geringe Reversibilität der Obstruktion (FEV₁ < 15%/< 200 ml). Diese Feststellung gilt für die übliche Dosierung des Bronchodilatators beim Bronchospasmolysetest (z.B. 1–2 Hübe Salbutamol), nicht aber für hohe Dosen mehrerer Bronchodilatatoren, auf die auch

Kasten 1: Hinweise auf asthmatische Komponente

- ❖ wechselnde Obstruktion (= Variabilität)
- ❖ stärkere Reaktion im Bronchospasmolysetest
- ❖ Verdacht auf Allergie trotz neg. Allergietest
- ❖ Überzeugung einer Kombination aus Asthma + COPD (rauchender Asthmatiker)

COPD-Patienten reagieren können. Die Lungenfunktionsuntersuchung dient der Bestätigung einer COPD. Aber auch eine normale Lungenfunktion schliesst eine COPD nicht sicher aus. In einer Untersuchung fanden sich Dyspnoe, Exazerbationen und Zeichen einer chronischen Bronchitis etwa gleich häufig bei Rauchern und Ex-Rauchern mit normaler Lungenfunktion wie bei denjenigen mit leicht eingeschränkter Lungenfunktion (2). Auch bei Patienten mit Verdacht auf COPD mit noch normaler Lungenfunktion sollte eine Therapie frühzeitig begonnen und nicht bis zu einer Schädigung der Lungenfunktion abgewartet werden. Mit frühem Ausschalten der Noxe, Infektprophylaxe und sportlicher Betätigung kann potenziell ein schnelles Fortschreiten verhindert werden. Eine weitere Beobachtung ist selbstverständlich, um rechtzeitig weitere Massnahmen zu beginnen.

Asthma oder COPD oder Asthma plus COPD?

Nach Abschluss der Diagnostik und Differenzialdiagnose muss absolut sicher sein, dass es sich um eine reine COPD handelt. Wenn gemeinsam mit der COPD ein Asthma vorliegt oder auch nur der geringste Verdacht besteht, dass auch eine asthmatische Komponente (Kasten 1) enthalten ist, gilt für die Therapie: Vorgehen wie beim Asthma oder zumindest für einen gewissen Zeitraum (rund 3 Monate) eine Therapie wie bei Asthma durchführen. Der Effekt beziehungsweise ein ausbleibender Effekt muss dann den abschliessenden Beweis liefern. Immerhin

finden wir bei etwa 20 Prozent der Patienten mit einer COPD gleichzeitig Hinweise auf ein Asthma (3). Für diese Patienten wurde, etwas unverständlich, neuerdings der Begriff ACOS (Asthma-COPD-Overlap-Syndrom) eingeführt. Unverständlich deswegen, weil es sich pathophysiologisch um ein Nebeneinander zweier eigenständiger Krankheitsbilder handelt.

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ausschliessen!

Bei jungen Patienten mit COPD oder schnellem Lungenfunktionsverlust muss auf jeden Fall ein Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ausgeschlossen werden! Auch wenn dieser Mangel selten ist (z.B. in Deutschland maximal 1 bis 2 Patienten pro Hausarztpraxis), sollte die Diagnose möglichst früh gestellt werden. Durch Substitution kann die Prognose gebessert werden!

Therapie der COPD

Im Gegensatz zum Asthma können wir die COPD immer noch nur symptomatisch behandeln. Die Therapie bei der COPD umfasst vier Komponenten, die nur in ihrer Gesamtheit einen optimalen Effekt erreichen können:

1. Ausschalten der auslösenden Noxe

An erster Stelle der Noxen steht nach wie vor das inhalative Rauchen (80%), danach folgen Noxen am Arbeitsplatz (15%) und Luftverschmutzung (5%). Die Demonstration

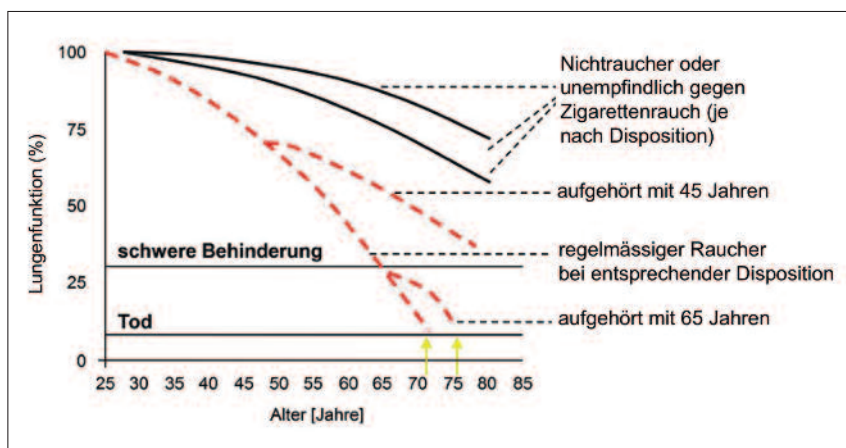


Abbildung: Auswirkungen des Rauchens auf die Lungenfunktion (7)

des Lungenfunktionsverlustes bei Empfindlichkeit gegenüber inhalativem Rauchen sowie seine Verlangsamung oder auch die erneute Beschleunigung nach Aufgabe des Rauchverzichtes kann bei der Patientenführung unter Umständen hilfreich sein (Abbildung).

2. Infektophylaxe mit Impfungen

Die Impfung gegen Pneumokokken ist bei Patienten mit COPD sinnvoll:

- ❖ Jede Exazerbation hinterlässt einen bleibenden Lungenfunktionsverlust und beschleunigt die Progression.
- ❖ Patienten mit COPD haben ein 5- bis 18-fach erhöhtes Risiko für einen Pneumokokkeninfekt.
- ❖ Die Krankenhaussterblichkeit bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP: community acquired pneumonia) steigt mit zunehmendem Alter, und COPD-Patienten sind meist in fortgeschrittenem Alter.
- ❖ Die Mortalität bei CAP ist bei Patienten mit COPD deutlich höher als ohne COPD.

Auch wenn der Effekt einer Impfung gegen Influenza bei der COPD nicht so sicher nachgewiesen ist wie nach Pneumokokkenimpfung, gilt der Virusinfekt als Wegbereiter einer sekundär bakteriellen Infektion.

3. Rehabilitation

Bei Patienten mit COPD, bei denen die «starre» Obstruktion und die damit verbundene Limitierung des Atemminutenvolumens zur Leistungsbegrenzung durch Luftnot führt, ist nachgewiesen, dass körperliche Aktivität die Zeit bis zur ersten stationären Behandlung wegen Exazerbation und auch die Mortalität deutlich positiv beeinflussen kann. Bei COPD im fortgeschrittenen Stadium sollte diese Therapie mit einer stationären Reha beginnen und ambulant regelmässig fortgesetzt werden. Bei leichteren Fällen reicht die ambulante Form aus (4).

Kasten 2: ICS bei COPD nur bei

- ❖ Asthma + COPD (ACOS)
- ❖ gehäuften Exazerbationen (> 2 / Jahr)
- ❖ Eosinophilie im Sputum/Blut
- ❖ «fortgeschrittenem Stadium» der COPD.

4. Medikamentöse Therapie

Die Verordnungszahlen bei COPD belegen leider, dass die LAMA (lang wirkende Anticholinergika) knapp vor der Kombination ICS plus LABA und die LABA erst weit abgeschlagen folgen. Die «falsche» Kombination wird häufiger verordnet, als dies sinnvoll ist. In der DACCORD-Studie (n = 6000) erlitten 26,4 Prozent der COPD-Patienten eine oder mehr Exazerbationen. Von ihnen wurden nur 45 Prozent mit einem ICS behandelt. Gleichzeitig wurden aber 38,7 Prozent der Patienten mit einem ICS behandelt, die nie eine Exazerbation gehabt hatten. Wer ICS plus LABA häufiger als bei etwa 25 Prozent seiner COPD-Patienten einsetzt, setzt diese Kombination wahrscheinlich zu häufig ein!

Es drohen mehr Probleme als positive Effekte! Die Gefahren sind gehäufte Pneumonien, Osteoporose, dünne verletzbare Haut, Diabetes und andere mehr. Das Risiko einer Pneumonie steigt mit der Dosis des ICS sowie seiner Wirkpotenz. Für Fluticason, dem potentesten ICS, ist ein etwa 10-fach höheres Risiko im Vergleich zu den anderen ICS nachgewiesen (5). Folgende Gründe sprechen für den zurückhaltenden Einsatz von ICS bei COPD (Kasten 2):

- ❖ Die Krankenhaussterblichkeit bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP) steigt mit zunehmendem Alter.
- ❖ Die Zweijahresüberlebenszeit fällt mit der Schwere der Pneumonie.
- ❖ Die Mortalität steigt nach CAP (bis 180 Tage) und liegt bei Patienten mit COPD doppelt so hoch wie bei Patienten ohne COPD.

Kortikosteroide sind ein Muss bei Exazerbation

Kortikosteroide sind allerdings ein Muss bei der akuten Exazerbation der COPD (AECOPD). Zu diesem Zeitpunkt ist eine Eosinophilie nachzuweisen, die bekanntlich gut auf Kortikosteroide anspricht. Eine Dosis bis maximal 50 mg über 5 Tage reicht völlig aus. Danach sollte das Kortikosteroid aber auch wieder abgesetzt werden. Ein Ausschleichen ist nicht erforderlich. Für die systemische Langzeitgabe gibt es keinen nachgewiesenen Nutzen.

Die Indikation für ein Antibiotikum bei der AECOPD kann von der Farbe des Sputums abhängig gemacht werden. Ausnahmsweise kann die Indikation grosszügiger gestellt werden, als dies bei bakteriellen Infektionen der Atemwege sinnvoll ist.

Korrekte Therapie bei COPD

Die Ziele der medikamentösen Therapie bei der COPD sind, Exazerbationen zu reduzieren und die Atemwege zu erweitern, also die Luftnot zu lindern.

1. Exazerbationen reduzieren

In einer Metaanalyse (6) von 35 Untersuchungen mit fast 27 000 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen (LAMA, LABA, ICS) nachgewiesen werden. Alle Substanzen reduzieren Exazerbationen gleichwertig, die ICS offensichtlich ausschliesslich bei stark eingeschränkter Lungenfunktion ($FEV_1 \leq 40\%$), vorausgesetzt, der Patient inhaliert sie regelmässig und korrekt.

Tabelle 2:

Duale Bronchodilatation – neue Fixkombinationen

Kombination/Substanzen		Handelsname	Tagesdosis
LABA + LAMA			
Vilanterol	Umeclidinium	Anoro® Ellipta®	1 × 1
Indacaterol	Glycopyrronium	Ultibro® Breezhaler®	1 × 1
Olodaterol	Tiotropium	Spolto® Respimat®	1 × 2
RABA + LAMA*			
Formoterol	Aclidinium	Brimica®, Duaklir®	2 × 1

* Fixkombinationen mit RABA + LAMA sind in der Schweiz nicht auf dem Markt, Stand: 5. Mai 2016.

LABA: lang wirkender Betaagonist; LAMA: lang wirkendes Anticholinergikum; RABA: schnell wirkender Betaagonist

2. Luftnot lindern

Für den Patienten sind Luftnot und Leistungseinschränkung die vorrangigen Beschwerden, von denen er gern befreit werden möchte. Die Dauertherapie verlangt heute nach lang wirkenden Bronchodilatoren. Die kurz wirkenden sollten ausschliesslich bei ganz leichten Beschwerden oder als Bedarfsmedikation zum Einsatz kommen. Es gibt zwei Möglichkeiten der Vorgehensweise:

1. Beginne mit einem Bronchodilatator (LAMA oder LABA) und ergänze einen zweiten bei unzureichender Wirkung (LAMA plus LABA). Bei einer Monotherapie sollte den LAMA wegen einer geringeren Nebenwirkungspotenz der Vorzug eingeräumt werden. Diese Vorgehensweise ist denkbar bei Patienten mit nur leichter Einschränkung der Lungenfunktion und nur leichter Luftnot.
2. Beginne mit zwei Bronchodilatoren und erwäge gegebenenfalls bei guter Wirkung die Reduktion auf einen Bronchodilatator. Diese Vorgehensweise ist ratsam bei fortgeschrittener Schädigung der Lungenfunktion und/oder stärkeren Beschwerden. Wegen leichter Anwendung und besserer Adhärenz sollte eine der neuen Fixkombinationen verordnet werden.

Von einem Kombinationspräparat erwarten wir eine gesteigerte Wirkung durch zwei oder mehr Einzelsubstanzen in einem Präparat bei gleichzeitig reduziertem Risiko durch Beibehalten oder geringere Dosis der Einzelsubstanzen. Auf den ersten Blick scheint es logisch, aus den genannten Gründen eine Fixkombination (vgl. *Tabelle 2*) zu wählen, wenn zwei Bronchodilatoren erforderlich sind. Wer sich die Dosierungen in den Fixkombinationen ansieht, wird erste Zweifel verspüren. Nur bei der Fixkombination aus Aclidinium und Formoterol wird die Dosis der Einzelsubstanzen beibehalten. Alle anderen Präparate (Ausnahme ist Anoro®, für das kein Zusatznutzen gegenüber Formoterol als Monotherapie nachgewiesen werden konnte, zudem werden die Einzelsubstanzen nicht für eine Monotherapie angeboten) sind in der Dosis der einzelnen Substanzen deutlich reduziert. Unter diesen Voraussetzungen ist es empfehlenswert, sich den Nachweis einer gesteigerten Wirkung der Fixkombination gegenüber der Einzelsubstanz belegen zu lassen.

Die neuen Fixkombinationen aus LAMA plus LABA unterscheiden sich in der Zahl der Inhalationen pro Tag. Es müssen entweder einmal eine, einmal zwei oder zweimal pro Tag eine Dosis inhaliert werden. Im zirkadianen Verlauf zeigen sich die grössten Beschwerden bei COPD-Patienten in den frühen Morgenstunden. Gegen Mittag beginnen erneut Beschwerden aufzukeimen, die dann bis in die Nacht an Intensität zunehmen. Der richtige Weg kann in Zusammenarbeit mit dem Patienten gewählt werden:

Einmalige Applikation: Der Patient will möglichst nur einmal pro Tag durch die Inhalation «belästigt» werden, und die Beschwerden werden ausreichend gelindert.

Ein morgens applizierter Bronchodilatator muss zwangsläufig im Tagesverlauf an Wirkung einbüßen, auch wenn für die Substanzen eine 24-Stunden-Wirkung nachgewiesen ist,

das heisst der Effekt auch noch nach 24 Stunden über dem Ausgangswert liegt. Solange der Patient mit diesem Effekt ausreichend Symptomlinderung verspürt, kann die einmalige Applikation gewählt werden.

Zweimalige Applikation: Der Patient verspürt gegen Abend erneut aufkeimende Beschwerden und/oder bevorzugt eine erneute Inhalation, um seine Beschwerden zu lindern beziehungsweise sich etwas «Gutes» tun zu können. Unter diesen Umständen sollte jenes Präparat gewählt werden, das eine zweite Applikation im Tagesverlauf erlaubt.

Die zweimalige Inhalation kann auch versucht werden, wenn die Therapie mit einer der Kombinationen, die nur einmal pro Tag inhaliert werden, zu keinem zufriedenstellenden Therapieerfolg hat führen können und zunehmende Beschwerden gegen Abend nach einer Therapieadaptation rufen.

Fazit

Die COPD und die Möglichkeiten der Behandlung, vor allem auch die Unterschiede zur Therapie des Asthmas, machen es dringend erforderlich, exakt zwischen Asthma und COPD zu differenzieren und dabei eine asthmatische Komponente sicher auszuschliessen. Beim geringsten Verdacht auf einen asthmatischen Anteil muss wie beim Asthma behandelt werden. Liegt sicher eine reine COPD vor, muss für den Verlauf und eine optimale Symptomlinderung die ganze Bandbreite der wissenschaftlich belegten Therapieoptionen ausgeschöpft werden. Nur so können wir dem Anspruch unserer COPD-Patienten gerecht werden und einen optimalen Therapieeffekt erreichen. ❖

Dr. med. Thomas Hausen
 Facharzt für Allgemeinmedizin
 Grafenstrasse 52, D-45239 Essen
 E-Mail: th.hausen[at]-online.de

Interessenkonflikte: Der Autor hat Honorare für Beratung und Vorträge von Aerocrine, Bayer, Berlin-Chemie und Novartis erhalten.

Literatur unter www.arsmedici.ch

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 2/2016. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor; die Anpassungen an die Schweiz erfolgten durch die Redaktion von ARS MEDICI.

Literatur:

1. Hausen Th: Häufigkeit banaler und bakterieller respiratorischer Infekte. *MMW* 1990; 132(45): 711–714.
2. Regan et al.: Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1539–1549.
3. Miravittles M et al.: Frequency and characteristics of different clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(8): 992–998.
4. Janson C et al.: Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β 2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013; 346:f3306.
5. McCarthy B et al.: Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease *Cochrane Database Syst Rev* 2015. 23;2:CD003793.
6. Puhan MA et al.: Inhaled drugs to reduce exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC* 2009; 7(2):10.1186
7. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–1648.