

Asthma und COPD

Wo besteht Änderungsbedarf?

Beim Management von Asthma und COPD gibt es noch immer unerreichte Ziele. Bei Asthmatikern müsste die Kontrolle der Krankheit in der Praxis weiter verbessert und die Therapie anhand von Biomarkern präziser angepasst werden. Bei COPD mehren sich die Daten, die für eine frühe und langfristige Bronchodilatation zur Verlangsamung der Progression und Verhütung von Exazerbationen sprechen.

EXPERT REVIEW OF RESPIRATORY MEDICINE

Asthma bronchiale nimmt sowohl in industrialisierten wie in Entwicklungsländern weiter zu, allerdings aus unterschiedlichen Gründen. In entwickelten Ländern geht der Anstieg vor allem auf das Konto der «westlichen» Lebensweise mit höherer Exposition gegenüber Innenraumallergenen, in den

Entwicklungsländern sind vor allem Luftverschmutzung und Rauchen ursächlich. Bei Erwachsenen scheint die Asthmahäufigkeit in Europa ein Plateau erreicht zu haben, bei Kindern nimmt sie noch zu. Die Krankheitskosten werden vor allem indirekt durch Produktivitätsausfälle verursacht, bei den direkten Kosten bewirken die 20 Prozent der Kranken mit schwerem Asthma 80 Prozent der Gesamtausgaben.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gilt als verhütbare und behandelbare Erkrankung mit einer Beeinträchtigung des Atemflusses, die nicht voll reversibel ist, sowie mit extrapulmonalen Effekten, die in gewissen Fällen den Schweregrad erhöhen. Der Verlauf wurde bisher als stetig zunehmende Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV₁-Abnahme) gesehen, neuere Daten sprechen aber dafür, dass die Krankheitsprogression sehr heterogen ist und vom Phänotyp abhängt. Eine Mehrheit der Betroffenen zeigt keine statistisch signifikante Abnahme von FEV₁ oder Körpergewicht, funktioneller Dyspnoe oder körperlicher Belastbarkeit. Die akuten Exazerbationen beeinflussen bei der COPD die Abnahme der Lungenfunktion und der Lebensqualität sowohl kurz- wie langfristig. Der Krankheitskontrolle wird daher heute grosse Bedeutung beigemessen.

Bei Asthma bleiben inhalative Kortikosteroide (ICS) allein oder in Kombination mit lang wirksamen Betaagonisten (LABA) die Eckpfeiler der Therapie. Bei COPD stützt sich die Pharmakotherapie auf neue Wirkstoffklassen und auf neue Vertreter etablierter Wirkstoffklassen, aber auch auf nicht pharmakologische Massnahmen von pulmonaler Rehabilitation bis zu mechanischer Beatmung und chirurgischen Eingriffen.

Asthma-Management in stabilen Phasen und bei Exazerbation

Die neuesten Beobachtungsstudien legen nahe, dass mehr als die Hälfte der Asthmatiker eine gute Kontrolle ihrer Krankheit haben. Dies ist ein grosser Schritt vorwärts gegenüber älteren Statistiken, der jedoch weniger der Entwicklung neuer Medikamente als der besseren Durchsetzung von Schulungs- und Behandlungsstrategien zu verdanken ist. Tatsächlich sind im letzten Jahrzehnt nur die Leukotrienantagonisten (LTRA) mit ihrer zu inhalativen Kortikosteroiden (ICS) komplementären Wirkung sowie der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma neu hinzugekommen. Die Behandlungsoptionen fasst *Tabelle 1* zusammen. ICS bleiben allen anderen Wirkstoffklassen überlegen. Hier ist unlängst das neue Kortikoid Ciclesonid (Alvesco®) hinzu-

Merksätze

- ❖ Akute Exazerbationen bei COPD (etwas weniger bei Asthma) führen zur Verschlechterung der Lungenfunktion und Lebensqualität und können die Kurz- und Langzeitprognose ungünstig beeinflussen.
- ❖ Inhalative Kortikosteroide sind hinsichtlich Krankheitskontrolle bei Asthma allen anderen, auch den neuen Wirkstoffklassen überlegen, sodass sie bei persistierendem Asthma, oft auch in Kombination mit lang wirksamen Betaagonisten oder Leukotrienantagonisten, empfohlen werden.
- ❖ Andere Behandlungsstrategien werden bei stabiler COPD und akuten COPD-Exazerbationen empfohlen: sie sollen immer schrittweise und individuell eingesetzt werden und umfassen neben Medikamenten auch pulmonale Rehabilitation, Langzeit-Sauerstofftherapie sowie chirurgische Eingriffe und nicht invasive Beatmung.
- ❖ Während bei Asthma für ausgewählte Patienten spezifische Antizytokine entwickelt werden, sind neue pharmakologische und nicht pharmakologische Behandlungsansätze noch weit von der klinischen Anwendung entfernt.

Tabelle 1:

Hauptstrategien beim Management von Asthma und COPD

	Pharmakologische Optionen	Nicht pharmakologische Optionen
Asthma	<ul style="list-style-type: none"> ❖ erste Wahl: ICS oder ICS + LABA ❖ zweite Wahl: LTRA, Theophyllin, orale Kortikosteroide oder Omalizumab 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Patientenschulung ❖ Selbstmanagement: Einschätzung der Krankheitskontrolle, SMART-Strategie u.a.
COPD	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Erste Wahl: LABA/LAMA ❖ Zweite Wahl: ICS, Theophyllin oder Roflumilast 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Rehabilitation ❖ Sauerstofftherapie ❖ nicht invasive mechanische Beatmung bei akuter und chronischer respiratorischer Insuffizienz ❖ chirurgische Eingriffe, Lungentransplantation ❖ Management der akuten Exazerbationen

ICS: inhalative Corticosteroide; LABA: lang wirksame Betaagonisten; LAMA: lang wirksame Antimuskarinika (Anticholinergika)

gekommen, das lokal im Epithel der unteren Atemwege aktiviert wird, mit sehr tiefer systemischer Bioverfügbarkeit und entsprechend vernachlässigbar kleinem Risiko für lokale und systemische Nebenwirkungen selbst bei Langzeitanwendung. Daneben bedeuten auch verbesserte Systeme bei den Dosierinhalationsgeräten einen Fortschritt, da so die Wirkstoffe eine bessere Chance haben, bis in die kleineren Atemwege vorzudringen, was vor allem bei Patienten mit schwererem Asthma wichtig ist. Schliesslich ist auch die SMART (single-inhaler maintenance and reliever therapy)-Strategie eine therapeutische Erweiterung, da die gleichzeitige Zufuhr eines Bronchodilatators mit raschem Wirkungseintritt (z.B. Formoterol) zusammen mit einem ICS (z.B. Formoterol/Budesonid, Symbicort®, Vannair®) bei Auftreten von verstärkten Astmasymptomen zu lokal höheren Kortikoiddosen führt, was orale Kortikosteroide und Hospitalisationen einspart. Asthmaexazerbationen werden gewöhnlich mit einem kurzen systemischen Steroidstoss und einer Erhöhung der Bronchodilatatordosis behandelt.

COPD-Management in der stabilen Phase

Die Guidelines der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) schlagen ein patientenzentriertes schrittweises Vorgehen vor (Tabelle 1). Zur COPD-Therapie sind verschiedene Wirkstoffklassen zugelassen, zu denen inhalierte Anticholinergika (lang wirksame Antimuskarinika [LAMA], lang wirksame Betaagonisten [LABA], inhalierte ICS-LABA-Kombinationen, Theophyllin sowie kurz wirksame Bronchodilatatoren allein oder in Kombination mit Ipratropium (z.B. Berodual® N) zur Behandlung akuter Anfälle gehören. Zu den neuen Wirkstoffen gehören die «Ultra-LABA», Betaagonisten mit sehr langer (> 24 h) Wirkdauer. Erster Vertreter ist Indacaterol (Onbrez® Breezhaler®), das einen dem Salbutamol vergleichbaren, raschen Wirkungseintritt besitzt und eine Bronchodilatation für bis zu 24 Stunden bewirkt. In Vergleichsstudien war die Wirkung auf die Atemwegsobstruktion besser als diejenige von Salbutamol (Ventolin® oder Generika) oder Formoterol (Foradil®, Oxis®) und mindestens so gut wie diejenige von Tiotropium (Spiriva®).

Diese günstige Beeinflussung des FEV₁ schlägt sich auch klinisch in geringerer Dyspnoe, besserer Belastbarkeit und gesteigerter gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie selteneren Exazerbationen nieder. Sollten Bestätigungen der guten Wirksamkeit in Langzeitstudien vorliegen, könnte Indacaterol zum Bronchodilatator der Ersten Wahl in der langfristigen COPD-Therapie aufsteigen.

Ebenfalls neu sind in klinischen Studien die Phosphodiesterase (PDE)4-Hemmer erforscht worden (Cilomilast [Ariflo®] wurde wegen Verträglichkeitsbedenken bisher nicht breit zugelassen, in der Schweiz ist hingegen seit kurzem zugelassen: Roflumilast [Daxas®]). Sie reduzieren bei COPD-Patienten die Entzündung der Atemwege und die Bronchokonstriktion. In einer kombinierten Metaanalyse zu Cilomilast und Roflumilast zeigten diese Wirkstoffe einen Vorteil über Placebo bei der Verbesserung der Lungenfunktion und Verhütung von akuten Exazerbationen, hatten aber wenig Auswirkungen auf Lebensqualität und Symptome. Gastrointestinale Nebenwirkungen und Gewichtsverlust waren häufig. Der optimale Platz dieser neuen Wirkstoffklasse bleibt noch zu etablieren, insbesondere gilt es in Langzeitstudien zu klären, ob PDE4-Hemmer die progrediente FEV₁-Abnahme aufzuhalten und Hospitalisationen oder Mortalität günstig zu beeinflussen vermögen.

Neben der medikamentösen Behandlung haben auch verschiedene nicht pharmakologische Therapieansätze an Popularität gewonnen. Dazu gehören pulmonale Rehabilitation, nicht invasive Atemunterstützung durch Überdruck (noninvasive positive-pressure ventilation [NPPV]) und Langzeit-Sauerstofftherapie sowie chirurgische Eingriffe wie die Lungenvolumenreduktion (Tabelle 1).

Prävention und Therapie akuter Exazerbationen bei COPD

In einer Studie bei ausgewählten COPD-Patienten verminderte die tägliche Einnahme von Azithromycin während eines Jahres zusätzlich zur normalen Therapie die Häufigkeit von akuten Exazerbationen und verbesserte die Lebensqualität, ging aber bei einigen wenigen Patienten mit einer Gehörverschlechterung einher.

Tabelle 2:

Problemzonen heute und Perspektiven für morgen

	Unerfüllte Bedürfnisse	Zukunftsperspektiven
Asthma	<ul style="list-style-type: none"> ❖ ungenügende Asthmakontrolle ❖ kein Einfluss auf natürlichen Verlauf ❖ schweres Asthma ❖ nicht kontrollierte Entzündung ❖ Dysfunktion der glatten Atemwegsmuskulatur 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Phänotypisierung ❖ Biomarker-basierte Strategien ❖ neue Medikamente (zielorientierte Ther.: anti-IL-5, anti-IL-13 u.a.) ❖ Thermoplastie
COPD	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Frühe Diagnose ❖ schlechte Erfassung des Ausmasses der funktionellen Beeinträchtigung ❖ schlechte Wirksamkeit der Therapie auf den natürlichen Verlauf 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Phänotypisierung ❖ Neue Medikamente (neue Kombinationen, Retinoide, Antizytokine) ❖ neue Strategien bei pulmonaler Rehabilitation, nicht invasiver mechanischer Beatmung und Chirurgie

Sowohl für die Behandlung von akuten Exazerbationen daheim als im Krankenhaus wird ein schrittweises Vorgehen empfohlen. Systematische Reviews und Metaanalysen befürworten in dieser Situation den Einsatz von Antibiotika. Auch die nicht invasive Ventilation ist empfohlen worden. Systemische Kortikosteroide vermindern bei akuten Exazerbationen mit der Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung die Erfolgsrate, offen bleibt noch, wie lange eine solche systemische Steroidtherapie dauern sollte.

Offene Fragen beim Asthma- und COPD-Management

Trotz unbestrittener positiver Entwicklungen im Krankheitsmanagement gibt es sowohl bei Asthma wie COPD noch viele unerfüllte Bedürfnisse (Tabelle 2).

Noch geben viele Asthmatiker an, im Alltagsleben durch ihre Krankheit Behinderungen zu erfahren. Dies dürfte zum Teil mit einer ungenügenden Überwachung der Krankheitsaktivität sowohl durch die behandelnden Ärzte als durch die Patienten selbst zusammenhängen. Hauptknackpunkt ist aber das Fehlen einer «kurativen» Behandlung, die den natürlichen Verlauf nachhaltig verändert. Verschiedene Studien lassen aber den Schluss zu, dass die Häufigkeit schwerer Asthmaexazerbationen mit der FEV₁-Abnahme korreliert und dass Interventionen, die Exazerbationen verhüten, einen gewissen Einfluss auf die Einbussen bei der Lungenfunktion haben.

Ein Problemfeld liegt bei den Patienten mit schwerem Asthma. Unter ihnen lassen sich verschiedene Untergruppen charakterisieren, die unterschiedlicher Therapien bedürfen. Insbesondere sollten bei Patienten mit Komorbiditäten, welche die Asthmakontrolle erschweren, diese behandelt werden. Dazu gehören beispielsweise chronische Rhinosinusitis, gastroösophagealer Reflux, Adipositas oder psychosoziale Probleme. Bei Patienten mit hoher Entzündungsaktivität, die sich auch durch Kombinationen von inhalativen Kortikoiden, LABA, Theophyllin und Tiotropium nicht unterdrücken lässt, sind orale Kortikosteroidstösse notwendig, und solche Asthmatiker kommen auch für Omalizumab infrage, sofern der allergische Hintergrund gut dokumentiert ist. Bei solchen «steroidabhängigen» Asthmatikern kann die Kalibrierung der ICS-Behandlung anhand von Biomarkern für die Entzün-

dung (NO-Atemtest, Sputum-Eosinophilie) die Zahl schwerer Exazerbationen reduzieren.

Das therapeutische Ansprechen auf die verschiedenen Klassen von Antiasthmatika ist durchaus heterogen. Nimmt man das mittlere Ausmass des Ansprechens als Basis, sind ICS oder ICS plus LABA effektiver als andere Monotherapien mit LTRA oder LABA respektive Kombinationen wie ICS plus LTRA. Allerdings zeigt eine neuere Untersuchung, dass für die drei Therapieoptionen ICS plus LABA, ICS plus LTRA sowie doppelt dosierte ICS jeweils Patienten mit besserem Ansprechen in allen drei Gruppen ähnlich häufig waren. Es gilt also herauszufinden, welche Therapie im Einzelfall die geeignetste ist, und entsprechende Prädiktoren zu entwickeln. Auch bei der COPD bestehen unerfüllte Bedürfnisse (Tabelle 2). Vorderhand ist nur schon die Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung mit ihren Auswirkungen auf den Alltag der Patienten nicht immer einfach. Hier können Belastungstests (auch der einfache 6-Minuten-Gehtest) oder Messung der täglichen Aktivität anhand der Überwachung des Energieverbrauchs weiterhelfen. Eine umfassende Abklärung nicht nur mittels Spirometrie, sondern auch des Ausmasses der Lungenüberblähung, der Symptomschwere und der Rate akuter Exazerbationen kann den korrekten Einsatz der heute verfügbaren Medikamente und nicht pharmakologischen Strategien steuern helfen.

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine klare Evidenz, dass die progressive Abnahme der Lungenfunktion im Langzeitverlauf substantiell beeinflusst werden kann. Die reguläre Behandlung mit Bronchodilatoren und ICS bewirkt jedoch nachweislich eine anhaltende Verbesserung beim Durchmesser der Atemwege, vor allem bei Patienten mit mittelschwerer COPD. Die Mortalitätsreduktion durch die Kombination Salmeterol plus Fluticason (Seretide®) kam nahe an die statistische Signifikanz heran, und die Mortalitätsdaten in der UPLIFT-Studie wiesen nach vier Jahren eine Reduktion der Gesamtmortalität bei mit Tiotropium behandelten COPD-Patienten nach.

Eine Phänotypisierung unter anderem anhand von Kriterien wie Häufigkeit und Schwere akuter COPD-Exazerbationen, akutem Ansprechen auf Betaagonisten und Muster der Atemwegsentszündung könnte in Zukunft einen Weg zu besser individuell angepassten Therapien weisen.

Zukünftige Entwicklungen

Bei Asthma sind ICS auf die Elemente der Entzündungskaskade in vieler Hinsicht (Th2-Lymphozytenaktivierung, Eosinophilenaktivierung, Atemwegsödem) wirksam, allerdings fehlt ihnen eine Wirkung auf gewisse spezifische Mechanismen der allergischen Entzündung wie Mastzellaktivierung, neutrophile Entzündung, oxidativer Stress und Atemwegsremodeling. Abgesehen von Omalizumab mit seiner gut dokumentierten Wirkung bei ausgewählten Asthmapatienten befinden sich weitere zielgerichtete biologische Therapien noch in unterschiedlichen Forschungsstadien. Das Hauptinteresse richtet sich heute auf zwei Zytokine, Interleukin (IL)-5 und IL-13. Ein anderes Therapieziel ist die Beeinflussung des IL-4/IL-13/STAT6-Signalwegs.

Inzwischen schon besser etabliert ist die Anwendung der Thermoplastie bei ausgewählten Patienten mit hypertropher und hyperplastischer glatter Atemwegsmuskulatur, deren Reduktion durch kontrollierte bronchoskopische Hitzeanwendung die exzessive Bronchokonstriktion zu vermindern mag.

Bei COPD werden zurzeit neue Medikamente getestet. Dazu gehören Kombinationen von Ultra-LABA und LAMA. Trotz Fortschritten im pathophysiologischen Verständnis der

Erkrankung konnten bisher aber keine gegen spezifische pathogenetische Mechanismen gerichtete Therapieziele gefunden werden. Inhibitoren verschiedener Zytokine oder Chemokine haben sich als ineffektiv oder zu nebenwirkungsreich erwiesen. Auch der Behandlungsansatz mit Antioxidativa wie N-Acetylcystein (Fluimucil® oder Generika) enttäuschte. In grossen randomisierten kontrollierten Studien hatten Antioxidativa auf die angestrebte Verminderung von Schwere und Häufigkeit akuter COPD-Exazerbationen einen negativen Effekt.

Angesichts der bescheidenen Fortschritte der pharmakologischen Therapie bei COPD wurden Strategien zu einem besseren COPD-Management entwickelt. Dazu gehört die frühe Diagnose, die einen früheren Therapiebeginn und damit bessere Chancen für eine Modifikation des natürlichen Verlaufs ermöglichen könnte. Hier spielt die rechtzeitige Spirometrie eine zentrale Rolle. ❖

Halid Bas

Nicolino Ambrosino, Pierluigi Paggiaro: The management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Current status and future perspectives. *Expert Rev Resp Med* 2012; 6(1):117–127. www.medscape.com.

Interessenkonflikte: keine deklariert
