

## Behandlung respiratorischer Erkrankungen

# Asthma braucht Steroide, COPD nur gelegentlich

**Während beim Asthma der Lungenfunktionsabfall mit einer Therapie rückgängig gemacht werden kann, bleibt er bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung irreversibel. Entsprechend richte sich die Therapie der beiden Entitäten anders aus. Bei der Asthmatherapie gehörten inhalative Kortikosteroide zur Basistherapie, bei der COPD-Behandlung seien sie dagegen nur in vereinzelten Fällen angezeigt, wie Prof. Jörg Leuppi, Chefarzt Innere Medizin, Kantonsspital Baselland, am FOMF Allgemeine Innere Medizin in Basel erläuterte.**

Etwa 4 bis 7 Prozent der Schweizer Bevölkerung leiden unter einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder unter Asthma.

Asthma ist eine potenziell schwerwiegende chronische Erkrankung, die heutzutage oft gut kontrolliert, aber nicht geheilt werden kann. Früher sei man daran noch gestorben, erinnerte Leuppi. Asthma ist häufig mit einer Allergie vergesellschaftet, was irgendwann zu einer eosinophilen Infiltration der bronchialen Schleimhaut und Muskulatur und in der Folge zu einer Verdickung der Bronchialmuskulatur führt, die leichter verkrampft. Eine bronchiale Hyperreagibilität ist das Resultat. Die verdickte Muskulatur führt durch Entzündung schneller zu einer Obstruktion mit lungenfunktioneller Einschränkung und Husten.

Die Erkrankung verursacht Symptome wie Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Husten. Die Symptome können im Lauf der Zeit in ihrem Auftreten, in der Häufigkeit und in der Intensität variieren. Sie sind mit variablem expiratorischen Luftfluss verbunden, respektive mit Schwierigkeit bei der Ausatmung infolge Bronchokonstriktion, Atemwegswandverdickung oder vermehrten Schleims. Die Symptome können durch virale Infektionen, Allergene, Tabakrauch, Anstrengung und Stress ausgelöst werden oder sich verschlechtern.

### KURZ & BÜNDIG

- ▶ Spirometrie ist wichtig für Diagnose, Prognose und Therapie von Asthma und COPD.
- ▶ Basistherapie bei symptomatischer COPD ist eine duale Bronchodilatation mit LAMA/LABA, inhalative Kortikosteroide braucht es nur in wenigen Fällen.
- ▶ Basistherapie bei Asthma ist die Kombination eines inhalativen Kortikosteroids mit einem Bronchodilatator.
- ▶ Patientenschulung, insbesondere die Inhalationstechnik, sollte regelmässig repetiert werden.

### Asthma beweisen

Die Asthmad Diagnose sollte auf der Anamnese eines charakteristischen Symptommusters und dem Nachweis einer variablen Atemwegsobstruktion mithilfe eines Reversibilitäts- oder eines positiven Bronchoprovokationstests basieren. Eine Reversibilität wird spirometrisch bewiesen, wenn die Messung zuerst eine obstruktive Ventilationsstörung zeigt und nach anschliessender Gabe eines sofort wirksamen Bronchodilatators (z.B. Salbutamol) eine Verbesserung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV<sub>1</sub>) um  $\geq 12$  Prozent und der forcierten Vitalkapazität (FVC) um 200 ml eintritt. Wenn die Lungenfunktion normal ist, was bei 60 Prozent der Patienten der Fall ist, sind weitere Abklärungen nötig.

Die Peak-Flow-Variabilität liefert zusätzliche Hinweise. Man lässt den Patienten zu Hause zu verschiedenen Tageszeiten je zwei- bis dreimal den Peak-Flow messen und jeweils den besten Wert eintragen. Während bei Patienten ohne Asthma die Werte immer etwa gleich sind (< 5% Variabilität), variieren sie bei Patienten mit Asthma im Tagesverlauf um > 10 Prozent und zwischen den Tagen um > 20 Prozent. Je grösser die Variabilität, desto sicherer ist die Diagnose Asthma oder die Tatsache, dass das Asthma nicht gut kontrolliert ist.

Einen weiteren Hinweis auf Asthma liefert die bronchiale Hyperreagibilität mittels Bronchoprovokationstest. Dabei wird die Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) spirometrisch nach Inhalation steigender Dosen einer bronchokonstriktiven Substanz wie zum Beispiel Methacholin gemessen. Je früher ein Lungenfunktionsabfall von > 20 Prozent eintritt, desto schwerer ist die bronchiale Hyperreagibilität. Ein negativer Methacholintest schliesst dagegen ein Asthma aus.

### Asthmatherapie mehrstufig

Die Therapie des Asthmas ist in erster Linie inhalativ, Hauptbestandteil ist ein inhalatives Kortikosteroid. Kurz oder lang wirksame Betamimetika (SABA oder LABA) zusammen mit einem niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroid (ICS) sind gemäss den GINA-Guidelines bereits in der ersten Stufe bei mildem Asthma zur Verabreichung empfohlen. Therapie der ersten Wahl ist ICS/Formoterol, zweite Wahl ist ICS/SABA.

Die bisherige Strategie mit SABA allein schützt trotz kurzfristiger Linderung der Asthmasymptome die Patienten nicht vor schweren Exazerbationen, und eine regelmässige SABA-Anwendung erhöht das Exazerbationsrisiko. Um dieses Risiko zu reduzieren, sollten deshalb alle adoleszenten und erwachsenen Patienten mit Asthma eine tägliche oder bedarfsgesteuerte ICS enthaltende Therapie erhalten (1).

Bei Patienten mit mildem Asthma ist eine Bedarfstherapie mit ICS/Formoterol (ICS/LABA) einer Behandlung mit einem kurz wirksamen Betamimetikum (SABA) in Bezug auf die Asthmakontrolle und die Exazerbationsreduktion überlegen, wie eine Studie gezeigt hat (2). Als Notfallmedikament ist ebenfalls die Kombination ICS/Formoterol empfohlen (1).

Je nach Schweregrad der Asthmaerkrankung empfehlen die GINA-Guidelines verschiedene Stufen für die Therapie (1):

- ▲ Stufe 1: tief dosiertes ICS/Formoterol bei Bedarf; alternativ: ICS bei jeder SABA-Applikation.
- ▲ Stufe 2: täglich tief dosiertes ICS oder tief dosiertes ICS/Formoterol bei Bedarf. Alternativ können Leukotrienantagonisten (LTRA) oder tief dosiertes ICS zu jeder SABA-Anwendung zum Einsatz kommen.
- ▲ Stufe 3: tief dosiertes ICS/LABA; alternativ eine mittlere ICS-Dosis oder tief dosiertes ICS/LTRA.
- ▲ Stufe 4: mitteldosiertes ICS/LABA; alternativ eine hohe ICS-Dosis plus Tiotropium oder LTRA.
- ▲ Stufe 5: hoch dosiertes ICS/LABA plus Tiotropium, Anti-IgE, Anti-IL-5/5R oder Anti-IL-4R; alternativ orale Kortikosteroide

Bei einer Asthmatherapie müsse der Patient gut geschult werden, und die regelmässige Therapiekontrolle sei sehr wichtig, betonte Leuppi. Dabei sollten die Symptome der letzten 4 Wochen sowie die Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf überprüft werden. Ausserdem sollte die Inhalationstechnik jedes Mal kontrolliert werden, eine falsche Anwendung sei sehr häufig. An Komorbiditäten wie Rhinosinusitis, gastroösophagealer Reflux, Adipositas, obstruktive Schlafapnoe, COPD, Depression oder Angststörungen sollte ebenfalls gedacht werden, sie können Symptome und Lebensqualität verschlechtern.

### COPD braucht Öffner

Im Gegensatz zu Asthma ist COPD eine nicht reversible Lungenerkrankung. Ursache für ihre Entstehung sind meist Rauchen oder landwirtschaftliches Arbeiten mit Inhalation von Endotoxinen aus Mistbestandteilen. Die Erkrankung gründet in einer neutrophilen Entzündung mit irreversibler obstruktiver Ventilationsstörung, was zu einem jährlichen lungenfunktionellen Verlust bis zu 70 ml (bei empfindlichen Rauchern) führen kann. Als Symptome zeigen sich chronischer Husten mit Auswurf, zunehmende Dyspnoe und Exazerbationen. Bei der COPD gibt es viele Phänotypen: beispielsweise den «pink puffer», bei dem Lungenemphysem und Gewichtsverlust, trockener Husten und Dyspnoe im Vordergrund stehen, den «blue bloater» mit Übergewicht, produktivem Husten, Zyanose und Schlafapnoesyndrom, den Phänotyp mit vielen Exazerbationen oder mit einem Asthma-COPD-Overlap-Syndrom. Je nach Phänotyp wird

## Therapieoptionen bei Asthma

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
ICS	Ciclesonid	Alvesco®	1-2 x täglich
	Fluticasonpropionat	Axotide®	2 x täglich
	Fluticasonfuroat	Arnuity Ellipta®	1 x täglich
	Beclometason	Beclorion Easyhaler®, Qvar® Autohaler™	2 x täglich
	Budesonid	Budesonid Steri-Nebs®, Miflonide® Breezhaler®, Pulmicort®	1-2 x täglich
SAMA	Ipratropium	Atrovent®, Atropair Steri-Nebs®	3-4 x täglich
SABA	Fenoterol	Berotec® N	3 x täglich
	Terbutalin	Bricanyl® Turbuhaler	4 x täglich
	Salbutamol	Salamol®, Salbu Orion Easyhaler®, Ventolin®	max. 8 x täglich
SAMA + SABA	Ipratropium/Fenoterol	Berodual®	3 x täglich
	Ipratropium/Salbutamol	Dospir®	3-4 x täglich
LABA	Formoterol	Foradil®, Oxis® Turbuhaler	1-2 x täglich
	Salmeterol	Serevent®	2 x täglich
LABA + ICS	Formoterol/Fluticasonpropionat	Flutiform®	2 x täglich
	Formoterol/Beclometason	FOSTER®	2 x täglich
	Vilanterol/Fluticasonfuroat	Relvar® Ellipta®	1 x täglich
	Salmeterol/Fluticasonpropionat	Seretide®	2 x täglich
	Formoterol/Budesonid	Symbicort® Turbuhaler®, Vannair™	2 x täglich
Cromoglicinsäure	Cromoglicinsäure	Cromosol® UD	max. 8 x täglich
Leukotrienantagonisten	Montelukast	Singulair®, Lukair®, div. Generika	1 x täglich
	Zafirlukast	Accolate®	2 x täglich
Monoklonale Antikörper	Reslizumab	CINQAERO®	alle 4 Wochen
	Benralizumab	Fasenra®	alle 4 bzw. 8 Wochen
	Mepolizumab	Nucala®	alle 4 Wochen
	Omalizumab	Xolair®	alle 4 Wochen

SABA = short-acting beta-antagonist; SAMA = short-acting muscarinic antagonist; LABA = long-acting beta-antagonist; ICS = inhaled corticosteroid

Quelle: www.swissmedicinfo.ch

## Therapieoptionen bei COPD

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
SABA	Terbutalin	Bricanyl® Turbuhaler	4 x täglich
	Salbutamol	Salamol®, Salbu Orion Easyhaler®, Ventolin®	max. 8 x täglich
SAMA	Ipratropium	Atropair Steri-Nebs®, Atrovent®	3–4 x täglich
SAMA + SABA	Ipratropium/Fenoterol	Berodual® N	3 x täglich
	Ipratropium/Salbutamol	Dospir®	3–4 x täglich
LAMA	Aclidinium	Eklira® Genuair®	2 x täglich
	Umeclidinium	Incruse® Ellipta®	1 x täglich
	Glycopyrronium	Seebri® Breezhaler®	1 x täglich
	Tiotropium	Spiriva® Respimat®	1 x täglich
LABA	Formoterol	Foradil®, Oxis Turbuhaler®	1–2 x täglich
	Indacaterol	Onbrez® Breezhaler®	1 x täglich
	Salmeterol	Serevent®	2 x täglich
	Olodaterol	Striverdi® Respimat®	1 x täglich
LAMA + LABA	Vilanterol/Umeclidinium	Anoro® Ellipta®	1 x täglich
	Olodaterol/Tiotropium	Spiolto® Respimat®	1 x täglich
	Indacaterol/Glycopyrronium	Ultibro® Breezhaler®	1 x täglich
ICS	Budesonid	Budesonid Steri-Nebs®, Miflonide® Breezhaler®, Pulmicort®	2–4 x täglich
LABA + ICS	Formoterol/Beclometason	FOSTER®	2 x täglich
	Vilanterol/Fluticasonfuroat	Relvar® Ellipta®	1 x täglich
	Salmeterol/Fluticasonpropionat	Seretide®	2 x täglich
	Formoterol/Budesonid	Symbicort® Turbuhaler®, Vannair™	2 x täglich
LAMA + LABA + ICS	Umeclidinium/Vilanterol/Fluticasonfuroat	Trelegy®	1 x täglich

SABA = short-acting beta-antagonist; SAMA = short-acting muscarinic antagonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist; LABA = long-acting beta-antagonist; ICS = inhaled corticosteroid  
Quelle: www.swissmedinfo.ch

die Therapie an die vorherrschende Symptomatik angepasst. Die Diagnosestellung fusst auf der spirometrischen Erfassung des irreversiblen Lungenfunktionsverlusts und dessen Einteilung in die Kategorien GOLD 1 bis 4. Therapiebestimmend sind jedoch Symptomschwere und Exazerbationshäufigkeit, die mittels CAT (COPD assessment test) und mMRC (modified British Medical Research Council) erhoben werden und die Grundlage für die Gruppeneinteilung A bis D liefern.

### Therapie je nach Symptomstärke

Patienten in der Gruppe A haben milde Symptome und praktisch keine (0–1) spitalpflichtigen Exazerbationen, Gruppe B zeichnet sich durch stärkere Symptome, aber ohne (0–1) spitalpflichtige Exazerbationen aus, Gruppe C durch milde Symptome und mehrere ( $\geq 2$  oder  $\geq 1$  spitalpflichtige) Exazerbationen, Gruppe D durch stärkere Symptome mit mehreren ( $\geq 2$  oder  $\geq 1$  spitalpflichtigen) Exazerbationen.

Entsprechend brauchen gemäss Leuppi Patienten der Gruppe A einen Bronchodilatator, Patienten aus der Gruppe B brauchen ein LAMA (lang wirksames Anticholinergikum) oder LABA oder eine Kombination aus beiden. Patienten der Gruppe C sollten eine duale Bronchodilatation (LAMA/LABA) und eventuell ein Steroid (LABA/ICS) erhalten. Bei Patienten der Gruppe D ist die Rücksprache mit einem Pneumologen sinnvoll, um die anfänglich duale Bronchodilatation entsprechend zu eskalieren (LAMA/LABA/ICS) und nötigenfalls durch Zugabe des Phosphodiesterase-4-Hemmers Roflumilast oder von Makroliden zu ergänzen.

Die Zugabe eines ICS zur Bronchodilatation sei bei den Patienten sinnvoll, die eine messbare Erhöhung von Eosinophi-

len aufwiesen, so Leuppi. Ohne diese Beteiligung reduzieren zusätzliche ICS gegenüber einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) die Exazerbationshäufigkeit nicht weiter, wie eine Studie zeigen konnte (3). Eine weitere Studie, die eine Dreifachkombination LAMA/LABA/ICS mit den Zweierkombinationen LAMA/LABA und LAMA/ICS verglichen habe, habe für die Dreierkombination eine tiefere Exazerbationsrate als unter den Zweierkombinationen gezeigt, dies allerdings vorwiegend bei Patienten mit erhöhten Eosinophilen oder mit einer Asthmabeteiligung (4), wie Leuppi erklärte. Besteht ein Asthma-COPD-Overlap-Syndrom, betrifft das Patienten, die beide Erkrankungen haben. Das sind einerseits COPD-Patienten mit erhöhten Eosinophilen, die auf Steroide oder spezifische antieosinophile Therapie ansprechen, andererseits Asthmatiker, die rauchen und eine vorwiegend neutrophile Entzündung haben, oder aber Asthmatiker mit einer weitgehend irreversiblen Atemwegsobstruktion. ▲

### Valérie Herzog

Quelle: «Asthma und COPD», FOMF Allgemeine Innere Medizin, 29. Januar bis 1. Februar 2020 in Basel.

#### Referenzen:

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Available at: <http://www.ginasthma.org/>. Letzter Zugriff: 19.2.20.
2. O'Byrne PM et al.: Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–1876.
3. Magnussen H et al.: Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371: 1285–1294.
4. Lipson DA et al.: Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680.