

COPD und Asthma – manchmal kaum zu unterscheiden

Was bedeutet das für die klinische Praxis?

Handelt es sich bei COPD und Asthma um eine Krankheit mit verschiedenen Gesichtern? Diese lange als veraltet geltende Hypothese erhält heute neue Nahrung. Zumindest in schweren Fällen scheint es nicht sinnvoll, auf einer Abgrenzung zu bestehen. In Barcelona diskutierten die renommierten Pneumologen Peter Barnes und Ian Pavord das Thema kontrovers.

Praktiker kennen das Problem: Bei manchen Patienten lässt sich einfach nicht sagen, ob sie nun an einer COPD oder an Asthma leiden, oder vielleicht auch an beidem. Liegt das am Unvermögen der Ärzte oder vielmehr in der uneindeutigen Natur der Sache selbst? Handelt es sich womöglich bei Asthma und COPD um eine einzige Krankheit, die sich lediglich in unterschiedlichen Erscheinungsformen präsentiert? Eine solche Hypothese hatte in den Sechzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts der berühmte niederländische Pneumologe Nicolaas Gerardus (genannt «Dick») Orie aufgestellt. Nach der später einfach «Dutch hypothesis» genannten Theorie bilden COPD und Asthma tatsächlich eine Krankheitsentität, welche die Orie-Schule unter dem Begriff «chronisch obstruktive Lungenkrankheit» namhaft machte – ganz so, wie es bis heute in Holland noch gebräuchlich ist. Es sind demnach die individuellen (genetischen) und Umweltfaktoren, die darüber entscheiden, in welchem Alter die Krankheit auftritt und welche Ausprägung sie annimmt.

Grundlegend verschieden – im typischen Fall

Doch die Hypothese schien mit wachsendem Erkenntnisstand langsam in den Schubladen der Medizingeschichte zu verschwinden. Nach und nach gewann die konkurrierende Auffassung die Oberhand. Sie ist unter Pneumologen auch als «British hypothesis» bekannt und eng mit dem Londoner Pneumologen Charles Fletcher verbunden: Nach dieser Theorie sind COPD und Asthma zwei grundlegend verschiedene Lungenkrankheiten, die sich in ihren Ursachen, in der Entzündungsreaktion und nicht zuletzt im Ansprechen auf Steroide massgeblich unterscheiden. Prof. Peter Barnes, Imperial Hospital London, verteidigte in Barcelona die britische Hypothese. Bei Asthma handle es sich um eine eosinophile Entzündung, die häufig – als Ausdruck einer atopischen Krankheit – von Allergenen angetrieben wird (*Abbildung 1*). Diese aktivieren Mastzellen, was zur Rekrutierung von einer ganzen Reihe von Ent-

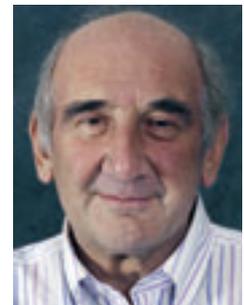
zündungszellen führt, vor allem von CD4+-Zellen und Eosinophilen. Klinisch manifestiert sich die eosinophile Entzündung typischerweise durch Bronchokonstriktion und eine bronchiale Hyperreagibilität. Wie meist bei eosinophilen Entzündungen erweisen sich Kortikosteroide als hoch wirksam.

Anders die COPD: Sie nimmt von irritierenden Agenzien, in erster Linie, aber nicht ausschliesslich, von Zigarettenrauch, ihren Ausgang. Die chronisch irritierten Luftwege rufen zur Abwehr vor allem Makrophagen auf den Plan, das Immunsystem bietet antizytotoxische CD8-Zellen auf. Im Übrigen beherrschen nicht eosinophile, sondern neutrophile Granulozyten das Bild. Klinisch-pathologisch ist die COPD durch Fibrose und Zerstörung der Alveolen (bei einem sich entwickelnden Emphysem) gekennzeichnet. Mikroskopische Befunde zeigen, dass die kleinen Muskeln bei Asthma verdickt sind, während sich bei COPD ein solcher Befund normalerweise nicht findet.

Die vielfältigen Unterschiede erklären laut Barnes auch den unterschiedlichen Verlauf beider Erkrankungen. Bei COPD ist eine ständige Abnahme der Lungenfunktion zu erwarten, während Asthmatiker zwar von Visite zu Visite eine variable Lungenfunktion haben mögen, «im Grossen und Ganzen bleibt die Lungenfunktion bei vielen Asthmatikern aber während des ganzen Lebens weitgehend stabil», meinte Barnes.

Die Rückkehr der «Dutch hypothesis»

Dennoch hat es inzwischen den Anschein, als würde die alte niederländische Hypothese wieder an Aktualität gewinnen. «Die Holländer lagen doch nicht ganz falsch»,



Peter Barnes



Ian Pavord

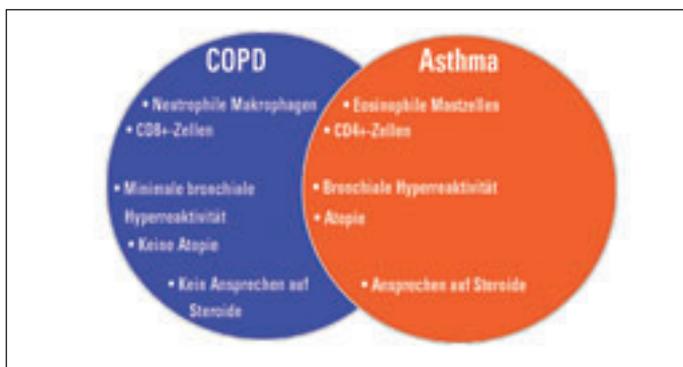


Abbildung 1: Asthma und COPD – zwei unterschiedliche Krankheiten (nach P. Barnes, 2010)

	COPD	schweres Asthma	leichtes Asthma
Eosinophile	(+)	+	+++
Neutrophile	+++	++	-
T-Lymphozyten	Tc1, Th1, Th17	Tc1, Th1, Th17	Th2
TNF-alpha	+++	++	-
Interleukin-8	+++	++	-
oxidativer Stress	+++	+++	+
Atemwege	klein	klein	gross
Steroidresponse	-	±	+++

Abbildung 2: Ähnliche Merkmale bei COPD und schwerem Asthma (nach P. Barnes)

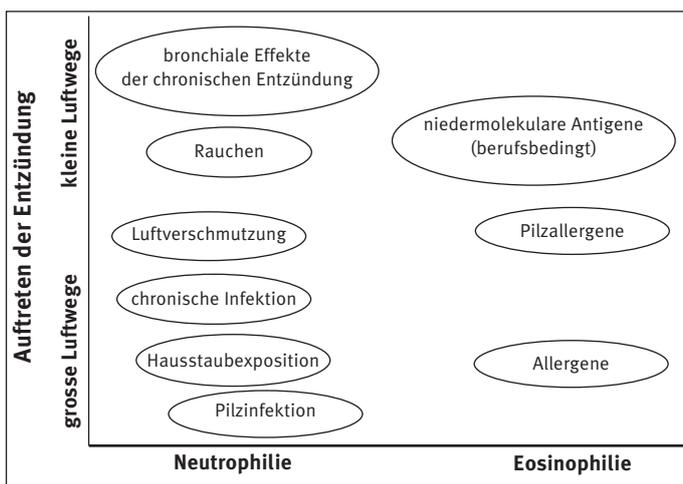


Abbildung 3: «Multiple hits» bei Atemwegserkrankungen (nach I. Pavord)

sagte Barnes mit einem Augenzwinkern. Denn zumindest in schweren Fällen weisen Asthma und COPD grosse Ähnlichkeiten auf. Bei etwa 10 Prozent der Patienten findet sich laut Barnes das «Overlap»-Syndrom. Diese Patienten weisen Charakteristika beider Erkrankungen auf. Barnes sprach von einer «reversiblen» COPD mit Eosinophilie, die dann auch auf Steroide anspricht. Doch damit nicht ge-

nug: Es gibt auch jene Asthmatiker, bei denen die Erkrankung von Beginn an einen schweren Verlauf nimmt (und sich nicht erst allmählich dahin entwickelt). Sie unterscheiden sich viel deutlicher von einem Patienten mit einem leichten Asthma als von COPD-Patienten, meinte Barnes (Abbildung 2). Ähnliches gilt auch für Asthmatiker, die rauchen. Sie reagieren oft sehr schlecht auf Steroide, werden öfter hospitalisiert, und die Sterblichkeit ist bei ihnen höher als bei nicht rauchenden Asthmatikern, sagte Barnes. Übrigens erreichen auch Asthmatiker, die das Rauchen aufgeben, nicht ganz die Steroidresponse eines Nichtraucherers.

Nach Auffassung von Barnes steuern Gene sehr wahrscheinlich in erheblichem Masse die Schwere des Asthmas; womöglich sind es dieselben Erbanlagen, die darüber entscheiden, ob ein Raucher eine COPD bekommt. Bis heute sind eine Menge Einzelheiten über die Genexpression bekannt, ohne dass sich die Forscher ein umfassendes Bild machen können.

«Diagnostik nach Guidelines ist wenig hilfreich»

Anders als Barnes bekannte sich Ian Pavord, Pneumologe der Universität Leicester, als Anhänger von Ori: «Let's go Dutch!», lautete sein Credo. Pavord hatte dabei aber in erster Linie gewiss die schweren Fälle im Blick – Patienten eben, die er in seiner Klinik antrifft. «Ori würde heute bei Atemwegserkrankungen vermutlich für eine sehr individuelle Herangehensweise plädieren», sagte Pavord. Er vertrat die Auffassung, dass die strikte Unterscheidung zwischen Asthma und COPD den Pneumologen angenehm sei, die sich an der Ausarbeitung von Guidelines versuchen, für die klinische Praxis sei die Unterscheidung weniger hilfreich.

Pavord widersprach Barnes' schematischer Darstellung, nach der COPD-Patienten mit Eosinophilie eine «Asthmakomponente» aufweisen. In einer eigenen Untersuchung hatte er COPD-Patienten mit unterschiedlicher Eosinophilenzahl im Sputum genauer untersucht. Sie unterschieden sich keinesfalls hinsichtlich Atopie, Rauchen und Lungenfunktion. Einziger Unterschied war die Therapieantwort auf Steroide: Patienten mit hoher Eosinophilenzahl sprachen besser an als solche mit wenig Eosinophilen. Denselben Befund hatten verschiedene Untersuchungen auch bei Asthmatikern ergeben: Ohne Eosinophilie keine Response auf Steroide. Pavord hält es deshalb für entscheidend, Patienten nach den Entzündungsparametern zu klassifizieren und zu therapieren. Das sei vielversprechender, als anhand der Diagnose Asthma oder COPD vorzugehen.

Überhaupt gebe es in der Bevölkerung kaum Patienten, die nach den in Guidelines festgelegten strengen Definitionen eindeutig der einen oder anderen Erkrankung zugeordnet werden könnten. Bei der Patientenselektion für klinische Studien, meinte Pavord, entsprachen nur 5 bis

6 Prozent genau den geforderten Kriterien, «weil viele von ihnen eben auch Merkmale der anderen Krankheit haben.» Je genauer man hinsehe, desto mehr Gemeinsamkeiten finde man, besonders bei schwer Erkrankten. «We are trying to put round pegs into square holes», sagte Pavord. Und dies, so fügte er an, zum Schaden der Patienten.

Warum verschlimmert sich ein Asthma, welche Raucher bekommen eine COPD?

Pavord ging auch der Frage nach, warum sich ein leichtes Asthma bei etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten zu einem schweren auswächst und warum eine einfache Raucherbronchitis in eine COPD übergeht. Seiner Meinung sind dabei jeweils dieselben Faktoren am Werke. Der Pneumologe stellte sich als Vertreter der «Multiple hit»-Hypothese vor. Sie geht von der Annahme aus, dass das Einwirken mehrere Schlüsselfaktoren, gemeint sind unterschiedliche inflammatorische Stimulatoren, zu einer Amplifikation der Entzündung und entsprechend zu fortschreitenden Schädigungen führt (Abbildung 3). Diese Entwicklung, so nimmt Pavord an, sei aber prinzipiell reversibel, und zwar dann, wenn einzelne Faktoren ausgeschaltet werden kön-

nen. Als Beispiel nannte er das Aufgeben des Rauchens, woraufhin sich die Entzündung abschwäche und sich auch die Lungenfunktion verbessere. Als einen weiteren viel versprechenden Ansatz nannte er die Eradikation von Aspergillus-Infektionen. Pilzbesiedlung oder entsprechende Sensibilisierungen kommen offenbar bei schweren Krankheitsverläufen nicht so selten vor, und sie sind nicht nur selbst gefährlich, sondern ziehen obendrein auch noch zusätzliche Infektionen nach sich.

Liegen im Sputum vorwiegend Neutrophile vor, könnte auch ein Versuch mit Makroliden hilfreich sein. Nach solchen Faktoren gelte es individuell zu suchen. Jedenfalls, so Pavord, sei die Diagnostik nach den aktuellen Guidelines ineffizient und führe zu einem «irrationalen Gebrauch von Steroiden». Die Titration nach Symptomen und anhand der Lungenfunktion führe zu suboptimalen Ergebnissen. Stattdessen liege die Zukunft darin, anhand von Biomarkern steroidsensible Patienten zu identifizieren. Einen Vorschlag, wie eine pragmatische und individuell geführte Abklärung und Therapie ablaufen könnte, machte im Anschluss daran die Amsterdamer Pneumologin Elisabeth Bel. Davon handelt der Beitrag auf den Seiten 6f.

Uwe Beise