

Was ist zu tun bei fixierter Atemwegsobstruktion?

Die Pneumologin Elisabeth Bel stellt einen Diagnose- und Therapiealgorithmus vor

Patienten mit fixierter Atemwegsobstruktion sind nur schwer zu behandeln, unabhängig davon, ob sie als Asthmatiker oder als COPD-Patienten geführt werden. Prof. Elisabeth Bel, Pneumologin an der Universitätsklinik in Amsterdam, zeigte, wie man bei diesen Patienten vorgehen kann, um ihre Situation zu verbessern.

Die Standardbehandlung eines typischen Asthma oder einer klassischen COPD ist ziemlich klar vorgegeben und bereitet zumeist keine Probleme. «Allerdings machen die typischen Fälle eher eine Minderheit aus», meinte Elisabeth Bel und hatte dabei vermutlich hospitalisierte Patienten im Blick. «Viele Patienten haben das Overlap-Syndrom», sagte die Pneumologin. Bei ihnen handle es sich im klinischen Sprachgebrauch um nicht rauchende COPD-Patienten mit Asthmakomponente oder aber, aus der Sicht des Asthmaspezialisten, um Asthmatiker mit fixierter Atemwegsobstruktion. Am besten, so Bel, fasst man diese Patienten unter dem diagnostischen Begriff der «chronisch reversiblen Atemwegsobstruktion» zusammen. Ihnen ist gemeinsam, dass sie selbst unter Einhaltung der GINA- oder GOLD-Richtlinien (Abbildung 1) nicht zufriedenstellend atmen können.

Wegweisende Unterscheidung: eosinophil oder nicht?

Bel stellte in Barcelona einen Diagnose- und Behandlungsalgorithmus für diese Problempatienten vor und nannte als Aufgaben und Ziele:

1. den Typ der Entzündung festzustellen
2. nach beeinflussbaren Faktoren zu fahnden
3. Exazerbationen zu verhindern.

Für Bel besteht der erste Abklärungsschritt in der Sputumdiagnose, anhand deren die wichtige Unterscheidung zwischen einer eosinophilen und einer nicht eosinophilen Entzündung getroffen werden könne. Was also ist zu tun, wenn trotz Standardtherapie einschliesslich inhalativer Steroide weiterhin Symptome und eine Eosinophilie nachweisbar sind? Das kann laut Bel verschiedene Ursachen haben, die es individuell abzuklären gilt (Abbildung 2). Zum einen sei es denkbar, dass die inhalierten Steroide nicht in die distalen Luftwege gelangen. Diesem Problem kann laut Bel oft durch Umstellung auf ein ultrafeines inhalatives Steroid abgeholfen werden. Weitere Ursachen unzureichender Therapieerfolge können eine Sinusitis

oder Polypen sein. Nebenhöhlenentzündungen gelten als unabhängiger Risikofaktor für häufige Asthmaexazerbationen. Nach erfolgreicher Behandlung einer Sinusitis verbessert sich gewöhnlich auch die Lungenfunktion, wie sich anhand der Veränderungen in Peak-Flow und FEV₁ zeigen lässt.

Ausbleibender Therapieerfolg kann aber auch einfach durch eine zu gering gewählte Steroiddosis erklärbar sein, sei es, weil der Entzündungsprozess zu stark ist, oder weil eine (relative) Steroidresistenz vorliegt. In dieser Situation gilt es zunächst abzuklären, ob es sich um eine allergische oder eine nicht allergische Erkrankung handelt. Liegt eine Allergie vor (eventuell auch eine Aspergillus-sensibilisierung), dann können laut Bel monoklonale Antikörper gegen IgE versucht werden – zusätzlich zu der fortgeführten Standardtherapie. Bel zitierte eine Studie, nach der sich das FEV₁ durch die Behandlung mit Omalizumab tatsächlich verbessern lässt. Allerdings, so schränkte die Pneumologin ein, habe diese positive Studie dann in einer folgenden kontrollierten Studie nicht bestätigt werden können. «Immerhin kann mit Omalizumab die Zahl der Exazerbationen reduziert werden», sagte Bel. Der Einsatz dieses teuren Medikaments sei deshalb in bestimmten Fällen gerechtfertigt.

Mit Antikörpern gegen Eosinophilie?

Handelt es sich um einen Patienten, der an einem nicht allergischen Asthma (früher «intrinsisches» Asthma) mit fixierter Obstruktion leidet respektive um einen Patienten, der, weil er geraucht hat, als COPD-Patienten klassifiziert wird, sollte die Eosinophilenzahl im Sputum bestimmt und in Abhängigkeit davon mit Kortikosteroiden behandelt werden. Meist sind dabei laut Bel orale Steroide in niedriger Dosis erforderlich. Auf diese Weise lasse sich bei vielen Patienten die Obstruktion lösen und die Lungenfunktion verbessern. Allerdings stehen dem die bekannten Nebenwirkungen einer systemischen Steroidtherapie gegenüber. Eine im Prinzip elegantere Lösung ist laut Bel

die Gabe von IL-5-Antikörpern wie Mepolizumab, die sich direkt gegen Eosinophile richten. Zusätzlich zu hoch dosierten inhalativen Steroiden und lang wirksamen Betaagonisten verabreicht, lasse sich der Abfall des postbronchodilatatorischen FEV₁ mit IL-5-Antikörpern womöglich aufhalten. Allerdings seien die vorliegenden Ergebnisse noch vorläufig und nicht ganz eindeutig.

Neutrophile Entzündung oder Emphysem

Was aber ist zu tun, wenn keine Eosinophilie vorliegt? In diesen Fällen sind drei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: Entweder es handelt sich um eine neutrophile Entzündung (hohe Anzahl Neutrophile im Sputum), oder es liegt ein Emphysem vor, oder es sind «verdickte» Luftwege im CT erkennbar. Bei neutrophilem Asthma (oder neutrophiler COPD) empfiehlt Bel die Verschreibung eines Makrolids, wie etwa Clarythromycin. Diese Antibiotika senken Interleukin-8, das chemotaktisch auf Neutrophile wirkt. Die Antibiotika müssen laut Bel über 6 bis 8 Wochen eingenommen werden. Studien haben gezeigt, dass sich die Symptome mit dieser Therapie lindern lassen und Exazerbationen seltener werden. Bei neutrophiler Entzündung und Aspergillusbefall kann auch die antimykotische Behandlung Erfolg versprechend sein.

Der neue PDE-4-Hemmer Roflumilast (in der Schweiz noch nicht im Handel) senkt offenbar (auch) die Zahl der Neutrophilen, die Daten seien aber noch nicht robust genug, meinte Bel. «Allerdings verbessert Roflumilast das FEV₁, wenn das Medikament zusätzlich zu lang wirkenden Betaagonisten oder Anticholinergika verabreicht wird.»

Thermoplastie – erste positive Resultate nicht bestätigt

Liegt keine Neutrophilie vor, ist aber im CT eine Hypertrophie der glatten Bronchialmuskulatur sichtbar, kann eventuell eine Bronchothermoplastie versucht werden. Dabei handelt es sich um eine rein mechanische Therapie, bei der mittels interventioneller Bronchoskopie in den kleinen Bronchien die glatte Muskulatur teilweise zerstört wird. Erste ermutigende Resultate, die noch am ERS in Wien vorgestellt wurden, konnten seither allerdings nicht repliziert werden.

Schliesslich bleiben Patienten mit einem ausgeprägten Emphysem. Sie sind unter Umständen Kandidaten für eine operative Reduktion des Lungenvolumens. «Man muss aber schon ein sehr fortgeschrittenes Emphysem haben, dass daraus eine fixierte Atem-

Stadium I leicht FEV ₁ > 80%	Stadium II moderat 50% > FEV ₁ < 80%	Stadium III schwer 30% > FEV ₁ < 50%	Stadium IV sehr schwer FEV ₁ < 30%
Beeinflussung von Risikofaktoren: Rauchabstinenz, berufliche Belastung etc.: Influenzaimpfung kurz wirksame Bronchodilatoren bei Bedarf			
		zusätzlich regelmässige Therapie mit einem oder mehreren lang wirksamen Bronchodilatoren; Rehabilitation	
		zusätzlich inhalative Kortikosteroide bei wiederholten Exazerbationen	
			zusätzlich Sauerstoffdauertherapie bei respiratorischer Insuffizienz; evtl. chirurgische Therapie

Abbildung 1:
GOLD-Empfehlungen:
Management der stabilen COPD

wegsobstruktion entsteht», sagte Bel. Der «grosse chirurgische Eingriff» verbessere gewiss die Prognose, sei aber mit einer hohen Morbidität verbunden. Als Alternative könne auch ein endobronchiales Klappensystem implantiert werden.

Die Zukunft: molekulare Marker

Für die Zukunft hoffen die Pneumologen auf eine immer stärker individualisierte Behandlung. Allein bis heute sind diesem Vorhaben Grenzen gesetzt. «Was nötig wäre, sind Methoden, mit denen wir einfach, billig und schnell den jeweiligen Entzündungstyp bestimmen können», meinte Bel. Molekulare Biomarker und die «elektronische Nase», an denen derzeit geforscht wird, sollen künftig eine genauere Klassifizierung in verschiedene Phänotypen erlauben. «Das alles ist im Gang, aber letztlich stehen wir noch am Anfang.»

Und nicht zu vergessen: Bis heute wissen die Forscher nicht, welche Mechanismen hinter der irreversiblen Atemwegsobstruktion stecken.

Uwe Beise

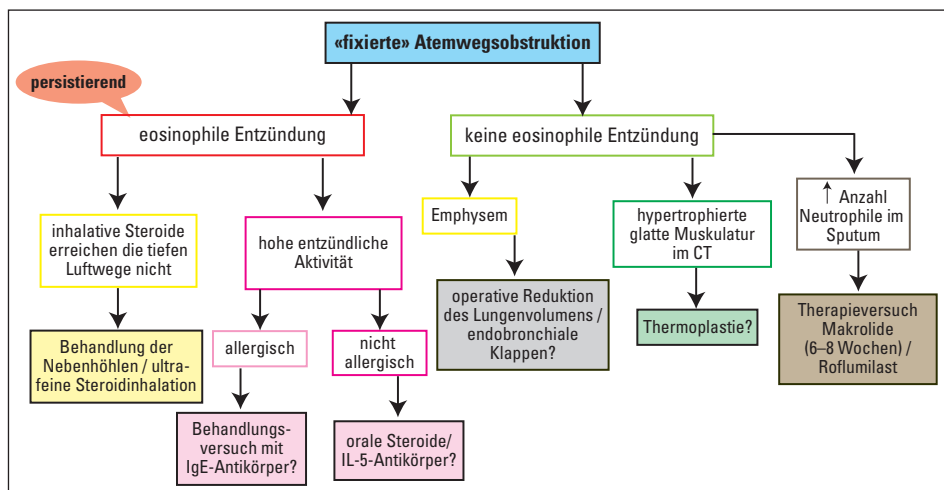


Abbildung 2: Abklärungs- und Therapiealgorithmus bei Patienten mit «fixierter» Atemwegsobstruktion (nach E. Bel, 2010)