

Year in Review: Asthma, COPD und Lungenfibrose

Prof. Dr. Michael Tamm, Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Basel, und Prof. Dr. Thierry Rochat, Pneumologie, Hôpitaux Universitaires Genève, stellen zu wichtigen pulmonalen Krankheitsbildern neue wissenschaftliche Therapiestudien vor, die auch für Praktiker von Interesse sind.

Die Atemwege von Asthmatikern zeichnen sich unter dem Mikroskop neben den Zeichen einer entzündeten Schleimhaut auch durch ihre massiv verdickte glatte Bronchialmuskulatur aus. Dies führt bei einer Verengung der Bronchien zu einer überproportionalen Lumen-verengung.

Atemwegsumbau als Folge der Bronchokonstriktion



Michael Tamm

Eine elegante Studie konnte bei 48 Asthmapatienten mit zweimaliger Bronchoskopie inklusive Biopsien innert vier Tagen (!) und Provokation mit Hausstaubmilbenextrakt respektive Metacholin nachweisen, dass eine eosinophile Entzündung nur in der Hausstaubmilbengruppe auftrat (1). Zu subepithelialen Kollagenablagerungen und zur Ausbildung von Schleimdrüsen, also einem histologisch dokumentierbaren Umbau, kam es jedoch in beiden Gruppen. Dies ergibt die Schlussfolgerung, dass die Bronchokonstriktion «allein» das Atemwegs-Remodelling bei Asthma verursacht. Dies passt auch zu einer anderen Untersuchung, welche zelluläre Mechanismen nachwies, die unter Exposition mit Hausstaubmilbenextrakt zur Proliferation bronchialer Muskelzellen und Interleukin-6-Freisetzung führen (2). Diese Mechanismen sind somit nicht immunologischer Art, sondern entstehen



Thierry Rochat

durch direkte Beeinflussung von regulatorischen Proteinen in den glatten Muskelzellen.

Droht eine Asthmaexazerbation?

Die frühzeitige Erkennung von Exazerbationen spielt bei der optimalen Asthmakontrolle eine wichtige Rolle. Dabei

können sehr unterschiedliche Parameter – subjektive und objektive – zum Zug kommen. Zunächst sind dies die Erfassung der täglichen Symptome, des morgendlichen Peak Expiratory Flow (PEF) respektive der PEF-Variabilität. In einer Studie, welche die Exazerbationsfrüherkennung auf diese Messwerte abstützte, erlaubte nur ein PEF < 70 Prozent des persönlichen Bestwerts zusammen mit einer Zunahme der Symptome eine Verbesserung des Selbstmanagements (3). Diese Kombination erlaubte eine Reduktion der falsch positiven Raten für Asthmaexazerbationen. Als Alternative zu diesem eher traditionellen Vorgehen werden heute auch Entzündungsmarker wie die Anzahl der Eosinophilen im Sputum oder die NO-Ausscheidung in der Atemluft propagiert. Eine Metaanalyse hat sechs Studien mit NO-Messung (4 davon bei Kindern) und drei Studien mit Sputum-Eosinophilen-Auszählung, jeweils im Vergleich mit Symptomen oder PEF, als therapieleitendem Parameter zusammengefasst (4). Bei Therapieanpassung nach Sputum-Eosinophilen-Zahl ergab sich eine deutliche Senkung der Exazerbationsraten (52 vs. 77 Patienten, $p < 0,0006$). «Die Eosinophilen im Sputum lassen sich also einsetzen, um die Steroiddosis herunterzufahren», kommentierte Tamm. In den durch NO-Messung geleiteten Gruppen ergab sich keine signifikante Differenz bei den Exazerbationen, bei Erwachsenen erlaubte die NO-Messung aber eine markante Abnahme der Dosis inhalierter Kortikosteroide von 450 µg. Bemerkenswerterweise gelang dies jedoch in den Studien an Kindern nicht. Dort ergab sich in den NO-Gruppen ein Dosisanstieg um 140 µg.

Leukotrienantagonisten als First-Line-Therapie?

Eine Publikation zur «Real World»-Effektivität oraler Leukotrienantagonisten (LTRA) kann leicht kritisiert werden (6). Sie umfasste als «pragmatische Forschung» Patienten zwischen 12 und 80 Jahren aus der Grundversorgung in Grossbritannien und verglich in Studie 1 als First-Line-

Therapie LTRA (Montelukast [Singulair®] bzw. Zafirlukast) mit inhalierten Steroiden und in Studie 2 LTRA mit LABA als Add-on zu inhalierten Steroiden. Nach zwei Monaten stellten die Autoren eine Äquivalenz hinsichtlich der Lebensqualität fest – die aber nach zwei Jahren nicht erhalten blieb. Bei den Exazerbationsraten fanden sie keine Unterschiede.

Später etwas kleiner mit Glukokortikosteroiden

Eine Langzeitnachuntersuchung ist der Frage nachgegangen, wie stark sich die Verabreichung von inhalierten Glukokortikosteroiden in der Kindheit auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die endgültige Körpergrösse im Erwachsenenalter auswirkt (7).

Dazu wurden 943 von 1041 Teilnehmern eines pädiatrischen Asthmamanagementprogramms analysiert, die entweder 400 µg Budesonid (z.B. Pulmicort®), Nedocromil (nicht mehr im Handel) oder Plazebo für 4 bis 6 Jahre erhalten hatten. In der Budesonidgruppe waren die Kinder präpubertär 1,2 cm kleiner. Bei der Nachuntersuchung mit durchschnittlich 24,9 Jahren war es bei diesem Grössenunterschied geblieben. Die Wachstumsverlangsamung wird also während der Pubertät nicht aufgeholt, die Grössendifferenz nimmt aber nicht mehr zu.

Gegen COPD-Exazerbationen mit Antibiotika vorgehen?

Exazerbationen treiben bei COPD Morbidität, Mortalität, Hospitalisationen und Gesundheitskosten in die Höhe und verschlechtern langfristig die Lungenfunktion. Sie zu verhindern, ist daher im COPD-Management immer ein wichtiges Ziel. Ein ernüchterndes Resultat ergab eine Studie, in der ein umfassendes Interventionsprogramm zur Verhinderung von COPD-bedingten Hospitalisationen erprobt wurde (9). Die Massnahmen umfassten individuelle und Gruppensitzungen, Telefonanrufe beziehungsweise die Versorgung aller Allgemeinpraktiker mit den einschlägigen COPD-Guidelines und Patientenbroschüren. Die Studie wurde nach knapp der Hälfte der geplanten Rekrutierungen gestoppt – da in der intensiv betreuten Gruppe mehr Todesfälle (28 vs. 10) und mehr akute COPD-Exazerbationen (27% vs. 24%) aufgetreten waren. «Diese einzelne Studie zählt natürlich nicht, aber zu viel Mühe geben ist vielleicht auch nicht richtig», kommentierte Tamm. In einer amerikanischen Studie ergab sich, dass von 53 900 wegen akuter COPD-Exazerbation hospitalisierten Patienten 85 Prozent Antibiotika erhielten, zur Hälfte Chinolone (10). Bei den mit Antibiotika Behandelten lag die Mortalität tiefer (1% vs. 1,8%, $p < 0,0001$). Die Verabreichung von Antibiotika war in der multivariaten Analyse mit einer 40-prozentigen Reduktion der Mortalität während des Krankenhausaufenthalts und mit einer 13-prozentigen Verminderung der Wiederaufnahmerate wegen erneuter akuter COPD-Exazerbation assoziiert. Das würde bedeu-

Welche Optionen gibt es bei steroidresistentem Asthma?

Spricht Asthma nicht ausreichend auf hoch dosierte inhalierte Steroide an, kommen einige, teilweise noch experimentelle Alternativen infrage. Neben oralen Steroiden oder Omalizumab (Xolair®) sind dies Methotrexat, Ciclosporin, TNF-alpha-Blocker, Makrolide, Anti-IL-5-Antikörper oder die Thermoplastie. Der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab ist in der Vergangenheit schon mehrfach getestet worden, mit widersprüchlichen, teilweise ungünstigen Ergebnissen. Letztes Jahr ist eine weitere Studie erschienen (8). Sie umfasste 621 Asthmatiker mit rezidivierenden schweren eosinophilen Exazerbationen und Eosinophilie, die randomisiert entweder Plazebo oder monatlich Mepolizumab i.v. für ein Jahr erhielten. Die Exazerbationsrate wurde durch den Antikörper im Vergleich zu Plazebo günstig beeinflusst (1,2 resp. 1,4 je nach Dosis vs. 2,4). Bei der Lungenfunktion ergab sich keine signifikante Änderung.

ten, dass Antibiotika in dieser Situation immer indiziert sind. Allerdings handelt es sich um eine retrospektive Studie.

Letztes Jahr wurde eine Studie publiziert, die bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer COPD und akuter Exazerbation ein Antibiotikum (Co-amoxiclav, z.B. Augmentin®) mit Plazebo verglich (11). Von den 310 Patienten erfuhren nach einer 9- bis 11-tägigen Behandlung mit Co-amoxiclav 74,1 Prozent eine Abheilung, unter Plazebo hingegen 59,9 Prozent. Darüber hinaus verlängerte die antibiotische Therapie die Zeit bis zur nächsten Exazerbation (233 vs. 160 Tage). Wenig überraschend war bei hohem C-reaktivem Protein (CRP > 40 mg/l) das Antibiotikum ganz deutlich besser als Plazebo.

Zur Therapie akuter COPD-Exazerbationen reichen – entgegen den gängigen Empfehlungen – auch 5 Tage Prednison anstatt 10 Tage, wie eine Schweizer Studie herausfand (12), die jetzt auch in den «Archives of Internal Medicine» publiziert wird.

Welche Intervention bei Emphysem?

Seit einigen Jahren wird über bronchoskopische Eingriffe berichtet, in denen bei Lungenüberblähung Klappen eingesetzt werden. Das Verfahren war hinsichtlich der Klappenimplantation erfolgreich, aber mit einzelnen Fällen von Pneumothorax belastet, und es führte nicht zu Verbesserungen bei FEV₁, 6-Minuten-Gehstrecke und Lungenfunktionstests (13). In einer Vergleichsstudie mit nicht interventioneller Behandlung bei überwiegend den Oberlappen betreffendem Emphysem führte die Klappeneinlage zu einer besseren Lebensqualität und einer Verbesserung der FEV₁ um 6,8 Prozent (14). Eine europäische Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen, fand ebenfalls mehr Nebenwirkungen nach der Intervention und kam zum Schluss, dass vor allem Patienten mit kompletten Fissuren und lobärem Verschluss von den Klappen profitieren (15). Weitere kleine Studien haben das Verfahren bei ausgewählten Patientengruppen untersucht, mit unter-

schiedlichen Ergebnissen. Hier ist noch viel im Fluss. Ein weiteres neues Verfahren ist die Stenteinlage durch die Bronchuswand unter endobronchialer Ultraschallkontrolle. Sie wurde bei 315 Patienten mit homogenem Emphysem randomisiert gegen einen Scheineingriff verglichen (16), wobei es schon nach einem Tag zu einer eindrucklichen Verbesserung der Lungenfunktion kam. «Allerdings ging dieser Effekt nach sechs Monaten vollständig verloren, wahrscheinlich weil die Stents verstopften», so der Basler Pneumologe. Ebenfalls neu und noch in Erprobung ist die endoskopische Thermoablation mit heissem Dampf bei Patienten mit Emphysem. Erste Erfahrungen in zwei Studien an 44 Patienten, bei denen ein Lungenlappen behandelt wurde, kommen nach einem Jahr zu positiven Ergebnissen (17), aber Nebenwirkungen sind bei dieser Prozedur häufig.

Idiopathische Lungenfibrose

Die klassische Therapie der idiopathischen Lungenfibrose stütze sich auf die Kombination von Prednison (0,25 mg/kg/Tag), Azathioprin (2 mg/kg/Tag) und N-Acetylcystein (3 × 600 mg/Tag), erläuterte Rochat. Für diese Medikation besteht ältere Evidenz aus kleineren, randomisierten Studien. Nun ist eine neue Studie (Prednisone, Azathioprine, N-Acetylcystein Therapy for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: PANTHER) hinzugekommen, welche diese Kombination mit Placebo verglichen hat (18). Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, denn unter der Kombinationstherapie trat der kombinierte Endpunkt aus Zeit bis Tod und Hospitalisation deutlich häufiger auf.

Was für Alternativen bleiben? Ein neues Molekül ist Pirfenidon. Dazu ist eine Publikation erschienen, die zwei Studien zusammenfasst (18). In der einen Studie wurden eine hohe und eine mittlere Dosis Pirfenidon mit Placebo verglichen, in der anderen nur die hohe Dosis. Die Resultate sind etwas verwirrend, denn in der ersten Studie erwiesen sich beiden Pirfenidondosierungen Placebo hinsichtlich der mittleren Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) als überlegen, in der anderen war die hohe Pirfenidondosis nach 72 Wochen Beobachtungszeit von Placebo jedoch nicht deutlich verschieden. In den gepoolten Daten ist Pirfenidon Placebo signifikant überlegen. Die Substanz ist in der EU zugelassen, bis jetzt jedoch weder in den USA noch in der Schweiz. Es besteht die Möglichkeit der Off-Label-Verschreibung, dabei seien aber die hohen Kosten (> 80 000 Fr. pro Jahr) zu beachten, kommentierte Rochat.

Wenn nicht Pirfenidon, was dann? Sildenafil zeigte in einer Studie mit 180 Patienten hinsichtlich der 6-Minuten-Gehstrecke keinen Benefit, aber einige positive Auswirkungen bei sekundären Endpunkten (20). Der neue Tyrosinkinaseinhibitor Nintedanib bewirkte bei 432 Patienten einen Trend zu einer Reduktion der FVC-Abnahme, verursachte aber gastrointestinale und hepatische Nebenwirkungen (21).

Nach der derzeitigen Studienlage sollten Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose, die für eine Lungentransplantation nicht infrage kommen, auf die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien hingewiesen werden, eine spezifische Therapie gibt es für sie aber nicht, wie Rochat sagte. Wichtig ist in jedem Fall, die Richtigkeit der Diagnose zu überprüfen, da die Unterscheidung der idiopathischen Lungenfibrose von anderen interstitiellen Lungenerkrankungen nicht immer einfach ist.

Azithromycin bei Non-CF-Bronchiektasen

Kürzlich sind gleich drei Studien zum Einsatz von Azithromycin (z.B. Zithromax®) oder Erythromycin in der Prophylaxe von Exazerbationen bei nicht durch zystische Fibrose verursachten Bronchiektasen erschienen (EMBRACE [22], BAT [23], BLESS [24]). Hintergrund sind Beobachtungen mit Erythromycin bei diffuser Panbronchiolitis in Japan und die bekannte Wirksamkeit von Azithromycin bei zystischer Fibrose mit Pseudomonas-aeruginosa-Infektion. Nach neueren Überlegungen kommt den Makroliden neben der antimikrobiellen Aktivität auch eine nicht antibakterielle, immunmodulierende Eigenschaft zu, mit antientzündlicher und antisekretorischer Wirkung. Aus retrospektiven Studien kann man schliessen, dass Azithromycin die neutrophile Atemwegsinfektion bessert. Dies wurde auch bei schwerem chronischem Asthma beobachtet, wo das Makrolid die Exazerbationsrate bei nicht eosinophilem, nicht aber bei eosinophilem Asthma verbesserte (25). Zu den Studien mit Azithromycin bei Non-CF-Bronchiektasen stellte Rochat fest, dass die Prävention von Exazerbationen wesentlich effektiver ist als bei COPD. Allerdings bleiben auch gewisse Fragen. So beispielsweise zu den Auswirkungen auf die FEV1-Abnahme und Lebensqualität, auf eine Zunahme bakterieller Kommensalen und makrolidresistenter Erreger. Schliesslich ist das Risiko letaler Arrhythmien zu beachten (verlängertes QTc, Zeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen), und bei älteren Patienten muss an eine Beeinträchtigung des Hörvermögens gedacht werden. Durch Sputumkultur und CT sollte eine mykobakterielle Erkrankung ausgeschlossen werden. Als Empfehlung ergibt sich damit, dass Patienten mit Bronchiektasen nur dann eine langfristige Azithromycinprophylaxe erhalten sollen, wenn sie häufige Exazerbationen erleiden.

Halid Bas

Literatur:

1. Grainge CL et al.: Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2006–2015. doi:10.1056/NEJMoa1014350.
2. Miglino N et al.: House dust mite extract downregulates C/EBPα in asthmatic bronchial smooth muscle cells. *Eur Respir J* 2011; 38: 50–58. doi: 10.1183/09031936.00068010.
3. Honkoop PJ et al.: Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. *Eur Respir J* 2013; 41: 53–59. doi:10.1183/09031936.00205911.

4. Petsky HL et al.: A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199–208. doi:10.1136/thx.2010.135574.
5. Kerstjens HAM et al.: Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606.
6. Price D et al.: Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011; 364: 1695–1707. doi: 10.1056/NEJMoa1010846.
7. Kelly HW et al.: Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904–912. doi: 10.1056/NEJMoa1203229.
8. Pavord ID et al.: Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
9. Fan VS et al.: A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(10): 673–683. doi: 10.1059/0003-4819-156-10-201205150-00003.
10. Stefan MS et al.: Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest*. 2013; 143(1): 82–90.
11. Llor C et al.: Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(8): 716–723. doi: 10.1164/rccm.201206-0996OC.
12. Schuetz P et al.: Short versus conventional term glucocorticoid therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease – the «REDUCE» trial. *Swiss Med Wkly*. 2010 Oct 18; 140: w13109. doi: 10.4414/smw.2010.13109.
13. Sterman DH et al.: A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration*. 2010; 79(3): 222–233. doi: 10.1159/000259318.
14. Sciruba FC et al.: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010; 363(13):1233–1244. doi: 10.1056/NEJMoa0900928.
15. Herth FJ et al.: Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012; 39(6): 1334–1342. doi: 10.1183/09031936.00161611.
16. Shah PL et al.: Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011; 378(9795): 997–1005. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61050-7.
17. Herth FJ et al.: Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7: 397–405. doi: 10.2147/COPD.S31082.
18. Raghu G et al.: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(21): 1968–1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
19. Noble PW et al.: Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377 (9779): 1760–1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
20. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network: A Controlled Trial of Sildenafil in Advanced Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–628. doi:10.1056/NEJMoa1002110.
21. Richeldi L et al.: Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(12): 1079–1087. doi: 10.1056/NEJMoa1103690.
22. Wong C et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842): 660–667. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
23. Altenburg J et al.: Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(12): 1251–1259. doi: 10.1001/jama.2013.1937.
24. Serisier DJ et al.: Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis

bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; 309(12): 1260–1267. doi: 10.1001/jama.2013.2290.

25. Brusselle GG et al.: Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68(4): 322–329. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698

Quelle: «Year in Review: respiratory medicine». Symposium SGP im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) am 18. April 2013 in Bern.