

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

www.kup.at/pneumologie

**Lunge praxisnah, Hof bei Salzburg,
24. bis 26. Mai 2019**

Zusammenfassung der Vorträge

3-in-1 EXTRAFEIN

für Ihre instabilen* COPD Patienten

Glycopyrronium

Formoterol

Beclometason

Trimbow®

**Die erste extrafeine
3-fach-Fixkombination**



Fachkurzinformation siehe Seite 12

Chiesi

* Instabile COPD = Patienten mit moderater bis schwerer COPD bzw. Patienten die mit ICS/LABA oder LABA/LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Fachinformation Stand Jänner 2019

Lunge praxisnah – Asthma bronchiale & COPD^{*)}

Zusammengefasst von Dr. M. Steiner

Asthma bronchiale und COPD gehören zu den Erkrankungen, die häufig in der allgemeinmedizinischen Praxis gesehen und behandelt werden. In den letzten Jahren hat es wesentliche therapeutische Verbesserungen für beide Erkrankungen gegeben, die auch Allgemeinmediziner betreffen. Technologische Verbesserung von Inhalationssystemen und die Effizienz pneumologischer Rehabilitation ergänzen das Armamentarium der Therapie.

■ Update Asthma bronchiale

„Die Phänotypisierung des Asthma bronchiale spielt für die Therapieentscheidung eine wesentliche Rolle“, sagt **Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Pohl**, Vorstand der Abteilung für Atemwegs- und Lungenerkrankungen, Krankenhaus Hietzing, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische und Experimentelle Pneumologie, Wien. Von großer Bedeutung ist die Einteilung in Typ-2-High- und Typ-2-Low-Asthma, wobei Ersteres durch das Vorhandensein eines hohen Anteils von Th2-Lymphozyten und verschiedenen Mediatoren wie Interleukine gekennzeichnet ist [1].

Einen Paradigmenwechsel in der Behandlung des Asthmas gab es in den 1990er-Jahren mit der Einführung der inhalativen Kortikosteroide (ICS), bereits gekoppelt mit lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika („long acting beta agonists“ – LABA). Seit den 2000er-Jahren stehen Antikörper zur Verfügung.

Das Typ-2-High-Asthma ist eng mit Atopie bzw. Allergie verknüpft. Es bezeichnet das früh – zumeist bereits in der Kindheit – beginnende Asthma, bei dem in der Regel auch vermehrt eosinophile Granulozyten (Eosinophile) gefunden werden können. Diese Asthmaform spricht sehr gut auf Kortikosteroide an. Auf der anderen Seite gibt es das „Late-onset“-Asthma (ab dem 4. Lj.), wo auch eosinophile Granulozyten anzutreffen sind, das jedoch auch auf hoch dosiertes ICS nicht zufriedenstellend anspricht.

Die Frage, ob in der allgemeinmedizinischen Praxis eine Phänotypisierung möglich ist, kann eindeutig mit „Ja“ beantwortet werden. Aus der Anamnese können bereits Informationen zum Beginn des Asthmas, zu allergischen Vorerkrankungen und der Familienanamnese eingeholt werden. Die Spirometrie ist obligatorisch durchzuführen. Damit kann eine Obstruktion nachgewiesen werden. Wenn eine solche nicht vorliegt, ist eine Provokationsuntersuchung durchzuführen.

Zur Asthmakontrolle werden Fragen nach Symptomen oder vermehrtem Verbrauch von Beta-2-Sympathomimetika gestellt. Einfach – auch vom Patienten selbst – auszufüllen ist der Asthmakontrolltest (Asthma Control Test, ACT), der kostenfrei aus dem Internet heruntergeladen werden kann.¹⁾ Bei einem erzielten Punktwert von über 20 ist der Patient optimal

kontrolliert. Exazerbationen werden häufig als Spitalsaufenthalte oder Einnahme von systemischen Kortikosteroiden angegeben. Diesen Patienten ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen, da sie jederzeit schwer dekomensieren können.

Biomarker werden im Labor bestimmt und umfassen im allgemeinmedizinischen Bereich eine Allergietestung und den Nachweis von Eosinophilen im Blut. Von einer Eosinophilie wird gesprochen, wenn in zwei unabhängigen Untersuchungen eine Eosinophilenzahl von $\geq 300/\mu\text{l}$ festgestellt wird. In ausgewiesenen Asthmazentren können u.a. fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid (FeNO), Eosinophile im Sputum bestimmt und eine spezielle Allergietestung (ALEX) durchgeführt werden.

NO wird in den Atemwegen hauptsächlich von Epithelzellen der Schleimhäute produziert und dessen Synthese bei entzündeten Atemwegen hochreguliert. NO wird in der Ausatemluft gemessen und signalisiert neben der gemessenen Menge auch den Aktivitätszustand der Atemwege. Je höher der FeNO-Wert ist, desto schlechter ist die Asthmakontrolle. FeNO dient laut einer randomisierten Studie auch als Prädiktor des ICS-Effekts bei unspezifischen Atemwegssymptomen [2]. „Das bedeutet, dass am FeNO-Wert die Sensitivität eines Patienten auf ICS erkennbar ist“, erklärt Pohl.

In der Praxis ist ein Patient mit schwerem Typ-2-Asthma durch Nachweis einer Eosinophilie $\geq 300/\mu\text{l}$ im Blut und/oder FeNO ≥ 50 ppb und/oder Allergiebezug erkennbar. Bei Patienten unter oralen Glukokortikoiden können die Eosinophilen im Sputum diagnostiziert werden, die – unabhängig von der Therapie – bei Typ-2-Asthma $\geq 3\%$ ausmachen. In Allergiezentren können die einzelnen Komponenten einer möglichen Allergie sehr spezifisch untersucht werden. Eventuell können Analysen unter einer niedrigstmöglichen Dosis oraler Glukokortikoide oder ohne diese Therapie durchgeführt werden.

Allergisches Asthma ist durch frühen Erkrankungsbeginn, „allergische“ Komorbidität(en), allergenbezogene Symptomatik gekennzeichnet. Die Diagnose wird mittels Allergienachweis (Standard ist nach wie vor der Hauttest) und Bestimmung von Gesamt- und spezifischem IgE gestellt. Allergisches Asthma spricht gut auf Glukokortikoide an. Allerdings sollte die Gabe von systemischem (oralem) Glukokortikoid vermieden werden. Schweres allergisches Asthma wird heute mit Anti-IgE-Antikörpern behandelt.

Eosinophiles Asthma zeichnet sich durch späten Krankheitsbeginn – nach dem 40. Lebensjahr – aus. Die Patienten weisen schwere Symptome und Exazerbationen auf. Wesentlich ist, solchen Patienten nicht vorschnell die Diagnose COPD zu geben. Es findet sich bei diesen Patienten eine Eosinophilie im Blut, die zumeist deutlicher ausgeprägt als beim allergischen Asthma ist, und keine relevante Allergie.

^{*)} Zusammenfassung der Vorträge der Fortbildungsveranstaltung Lunge Praxisnah, Hof bei Salzburg, 24. bis 26. Mai 2019

¹⁾ ACT-Download: https://www.atemwegsliga.de/tl_files/eigene-dateien/pdf/ACT-Erwachsene%202017-08.pdf

Die neue Asthma Behandlungsstrategie nach GINA 2019

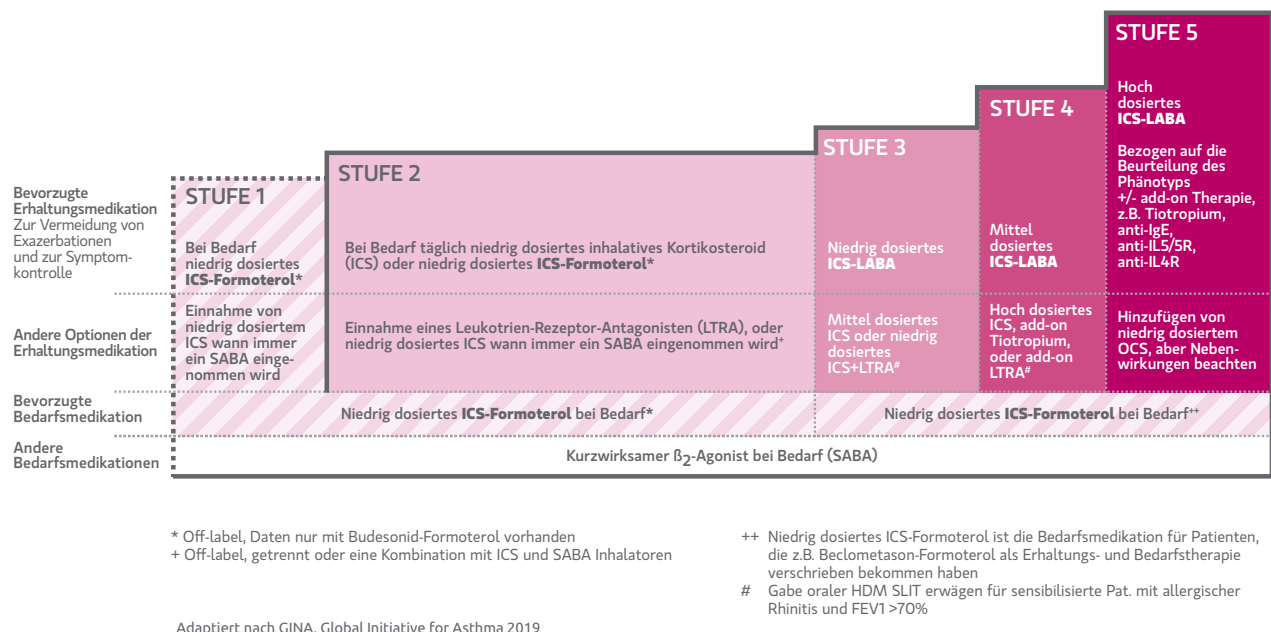


Abbildung 1: GINA-Schema 2019

Selbstverständlich sind aber Überschneidungen beider Krankheitsbilder möglich. Auffallend ist die Polyposis nasi, unter der viele Patienten mit eosinophilem Asthma leiden. Das heißt, dass die betroffenen Patienten zumeist bereits seit längerer Zeit ihren Geruchs- und Geschmackssinn verloren haben. Therapeutisch sind die allerdings grundsätzlich zu vermeidenden oralen Glukokortikoide wirksam und die Patienten sprechen gut auf Anti-IL-5-Antikörper an.

Ein Update der GINA-Empfehlungen (<https://ginasthma.org/>) (Abb. 1) und die „Nationale Versorgungsleitlinie Asthma“ des Deutschen Instituts für Qualität in der Medizin (<https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>) haben einige Neuerungen zur Therapie des Asthmas gebracht. Schon vor nahezu 30 Jahren wurde erkannt, dass die alleinige Verwendung von Beta-2-Sympathomimetika, insbesondere Fenoterol, bei Patienten mit Asthma mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet ist [3]. Eine weitere Studie konnten zeigen, dass eine ansteigende Menge von verwendetem kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum („short acting beta agonists“, SABA) mit steigendem Mortalitätsrisiko assoziiert ist [4]. Gleichzeitig sinkt jedoch die Asthma-Mortalität bei steigender Verabreichung von angewendetem ICS – auch bereits bei mildem Asthma [5]. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass SABA keine suffiziente Therapie bei Asthma darstellen, da sie zu einer Zunahme der Inflammation und vermehrten Exazerbationen führen. Darüber hinaus erhöhen SABA den Gebrauch von oralen Kortikosteroiden, die Zahl der Hospitalisierungen und das Mortalitätsrisiko.

Kritisiert wurde an der bisherigen Asthmatherapie unter anderem, dass eine SABA-Monotherapie „bei Bedarf“ bei einer

milden Ausprägung einer chronisch entzündlichen Erkrankung gegeben wurde, dass der SABA-Akuteffekt „bei Bedarf“ die ICS-Adhärenz konterkariert oder SABA bei mäßiger bis schwerer Krankheitsausprägung als Monotherapie empfohlen wurden, LABA jedoch nicht.

Die neuen Leitlinien sehen nunmehr vor, bei mildem Asthma (GINA-Stufe 1) bei Bedarf ein Kombinationspräparat aus niedrig dosiertem ICS und dem LABA Formoterol zu verabreichen. In der GINA-Stufe 2 wird ebenfalls die Kombination ICS/Formoterol bei Bedarf empfohlen oder ICS in niedriger Dosierung plus SABA. ICS/Formoterol niedrig dosiert wird als Bedarfs-therapie darüber hinaus bei allen Asthmastufen empfohlen. Die Kombination von niedrig dosiertem ICS-Formoterol in der Stufe 1 bzw. niedrig dosiertes ICS/Formoterol bei Bedarf in der Stufe 2 ist „off-label“. „Denn bei einem Patienten mit Beschwerden liegt eine erhöhte Entzündungsaktivität vor, die mit dem ICS als antientzündliche Substanz reduziert werden kann“, sagt Pohl.

Das Formoterol in der Fixkombination ICS/Formoterol ist nicht nur schnell, sondern auch lang wirksam. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass bei mildem Asthma die Kombinationstherapie ICS/Formoterol bei Bedarf einer Therapie mit der alleinigen Gabe des SABA Terbutalin bei Bedarf überlegen war, gleich gut war wie eine ICS-Dauertherapie, aber als Bedarfs-therapie deutlich weniger ICS benötigte als eine Kombinations-Dauertherapie [6, 7]. Eine rezente Studie erbrachte kongruente Ergebnisse und zeigte darüber hinaus, dass die annualisierte Exazerbationsrate (primärer Endpunkt) in der ICS/Formoterol-Gruppe und in der ICS-Gruppe im Vergleich zur SABA-Gruppe signifikant geringer ausfiel [8].

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass eine ICS/Formoterol-Therapie bei Bedarf einer SABA-Therapie plus ICS-Erhaltungstherapie zumindest ebenbürtig ist und einen relevanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben kann.

In der GINA-Stufe 3 wird dem Patienten ICS/Formoterol als Dauertherapie plus ICS/Formoterol bei Bedarf empfohlen („maintenance and reliever therapy“, MART-Konzept). Mit dieser Therapie können eine deutlich bessere Asthmakontrolle sowie eine reduzierte Exazerbationsrate erzielt werden [9]. Nach diesem Konzept ist zudem für die Asthmatherapie nur ein einziger Inhalator erforderlich.

Die ICS-Formoterol-Fixkombination bei Bedarf bei mildem Asthma (Stufe 2 und Stufe 3) stellt eine Therapieoption für Patienten dar, die eigenverantwortlich Therapieentscheidungen treffen können. Ein Übergebrauch von SABA und eine mangelnde Einnahme von ICS können mit der Kombination ICS/Formoterol bei Bedarf vermieden werden. Die Wirkung von Formoterol setzt rasch ein und hält lange an. Diese Kombination ermöglicht eine individuelle und vereinfachte Therapie und darüber hinaus eine situative Anpassung.

Kann das Asthma nicht gut kontrolliert werden – also handelt es sich um schwieriges oder schweres Asthma –, muss die Diagnose überprüft und nach möglichen zu behandelnden Komorbiditäten gefahndet werden. Eventuell ist das Management zu optimieren, die Phänotypisierung zu verfeinern und die Therapie zu evaluieren. Adäquate Therapie bedeutet neben einer hohen Dosis ICS die Verabreichung von lang wirksamen Anticholinergika („long acting muscarinic antagonists“, LAMA).

Zudem ist zu berücksichtigen, dass es sich bei Asthma in allen Stadien um eine Erkrankung der kleinen Atemwege („small airway disease“, SAD) handelt [10]. Die ATLANTIS-Studie konnte zeigen, dass die klinische Symptomatik mit der SAD korreliert. Wichtig ist daher, geeignete Inhalatoren zu verwenden, die den Wirkstoff bis in die kleinen Atemwege befördern können. Bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma konnte mittels eines geeigneten Inhalators unter Verwendung von extrafeinem Beclometasondipropionat/Formoterolfumarat innerhalb von zwölf Wochen eine deutliche Verbesserung der Asthmakontrolle erzielt werden [11]. Dies bedeutet eine Verbesserung der Symptome tagsüber und nachts, der Aktivität des Patienten, Verbesserung der Lungenfunktion, Reduktion von Exazerbationen und des Einsatzes von Notfallmedikamenten. Pohl: „Besonders gut angesprochen auf diese Therapieform haben Raucher, Patienten mit hohem Residualvolumen und mit langer Krankheitsdauer.“

Die gepoolte Analyse zweier Studien bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma ergab, dass eine dreifache Kombination bestehend aus einem Glukokortikoid, einem LABA und einem LAMA einer dualen Kombination mit ICS und LABA im Hinblick auf Reduktion der Exazerbationsrate und Zeit bis zum Auftreten einer Exazerbation deutlich überlegen war [12]. Darüber hinaus konnte die Triple-Therapie zu einer Reduktion der Verabreichung systemischer Kortikosteroide führen.

Schweres Asthma liegt bei Patienten vor, die inhalativ bereits austherapiert sind und zumindest unter einem der folgenden Punkte leiden: Atemwegsobstruktion ($FEV_1 < 80\%$), häufige Exazerbationen (≥ 2 Kortikoid-pflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten), schwere Exazerbationen (≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten), schlechte Asthmakontrolle ($ACT < 20$) [13]. Für diese Patienten kommt eine Therapie mit Biologika infrage. Dies sind für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma der IgE-Antikörper Omalizumab, für schweres eosinophiles Asthma die Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und der Antikörper Benralizumab, der an den IL-5-Rezeptor bindet.

In einer Real-life-Studie mit Benralizumab bei Patienten mit schwerem Asthma konnten die Daten randomisierter Studien bestätigt werden [14]. Bei engmaschigen umfassenden Kontrollen kam es bereits 24 Stunden nach der ersten Gabe von Benralizumab zu einer dramatischen Senkung der Eosinophilen und auch FEV_1 und Asthmakontrolle besserten sich signifikant innerhalb von vier Wochen.

In einer bereits publizierten Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass es bei Patienten, die wegen einer schweren Asthmakrise beatmet werden mussten, mit einer Reslizumab-Therapie innerhalb von zwei Tagen zu einer dramatischen Besserung der respiratorischen Situation kam [15].

Der Antikörper Dupilumab hemmt die IL-4/IL-13-Signalwege und wird heuer in Österreich eingeführt. Zugelassen ist der Antikörper bisher zur Therapie der atopischen Dermatitis. Das ebenfalls derzeit in Studien erprobte Tezepelumab könnte bei Patienten mit Typ-2-Low-Asthma wirksam sein.

Zusammenfassend muss dennoch gesagt werden: Während das Typ-2-High-Asthma ausgezeichnet zu therapieren ist, stehen für das Typ-2-Low-Asthma derzeit keine geeigneten Behandlungsformen zur Verfügung.

■ Update COPD

„Eine moderne Triple-Therapie besteht grundsätzlich aus einer Kombination von zwei Bronchodilatoren mit einem ICS, die über einen einzigen Inhalator verabreicht werden“, sagt **Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht**, Vorstand der Klinik für Lungenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz. Die Frage, welchen Vorteil eine Triple-Therapie gegenüber der reinen dualen Bronchodilatation bringt, wurde in der TRIBUTE-Studie untersucht [16]. An der Studie nahmen über 1.500 Patienten mit schlechter Lungenfunktion ($FEV_1 < 50\%$ vom Soll), stattgehabten Exazerbationen und mit Symptomen (zumeist gemessen mit dem COPD-Assessment-Test, CAT, ≥ 10 Punkte) teil. Im Vorfeld der Studie erhielten alle Patienten eine duale Bronchodilatation. Im Zuge der Randomisierung wurde die Hälfte der Patienten einer Triple-Therapie (Beclometasondipropionat, Formoterolfumarat, Glycopyrronium) zugeteilt, die andere Hälfte erhielt weiterhin die duale Bronchodilatation (Indacaterol, Glycopyrronium). Der primäre Endpunkt bestand in der Evaluierung von moderaten bis schweren Exazerbationen über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen. Tatsächlich fand sich bei den Patienten mit Triple-Therapie

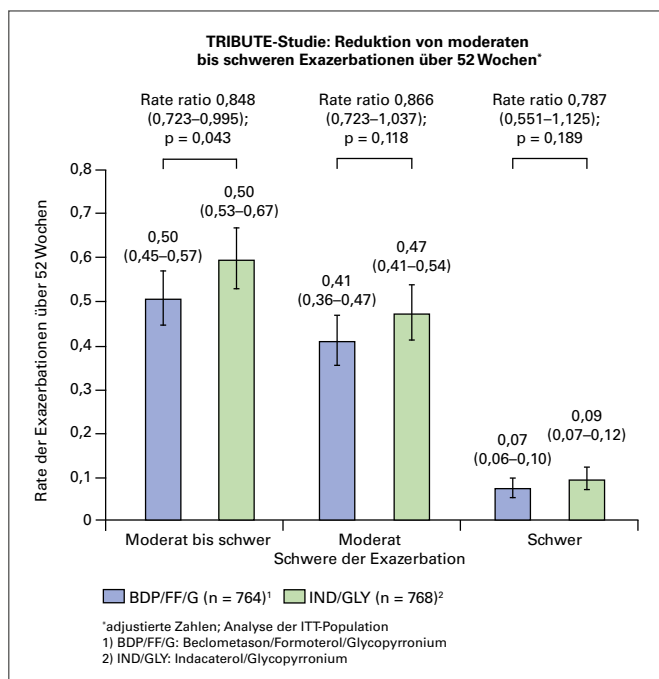


Abbildung 2: TRIBUTE-Studie: Reduktion von moderaten bis schweren Exazerbationen über 52 Wochen* (Nachdruck aus [16] mit Genehmigung)

eine 15-prozentige Reduktion der Exazerbationsrate (Abb. 2). Auch die Lungenfunktion und die Lebensqualität zeigten unter der Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Bronchodilatation eine Verbesserung. Am deutlichsten zeigte sich der Effekt der Triple-Therapie bei Patienten mit der klinischen Diagnose einer chronischen Bronchitis und bei solchen mit einer Zahl von eosinophilen Granulozyten > 2 %. All diese Ergebnisse konnten erreicht werden, ohne dass Patienten ein erhöhtes Pneumonierisiko aufgewiesen haben. „Dies trifft für das ICS zu, das in der vorliegenden Studie verwendet wurde, keineswegs aber für alle ICS“, resümiert Lamprecht.

Eine zweite Studie untersuchte ebenfalls eine Triple-Therapie, nämlich die IMPACT-Studie [17]. In dieser großen dreiarmligen Studie mit 10.000 Patienten erhielten diese entweder eine duale Bronchodilatation mit einem LABA und einem LAMA oder eine Kombination aus ICS/LABA oder eine Triple-Therapie bestehend aus ICS/LAMA/LABA. Die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen lag unter der Triple-Therapie bei 0,91, unter der ICS/LABA-Therapie bei 1,07 und unter der

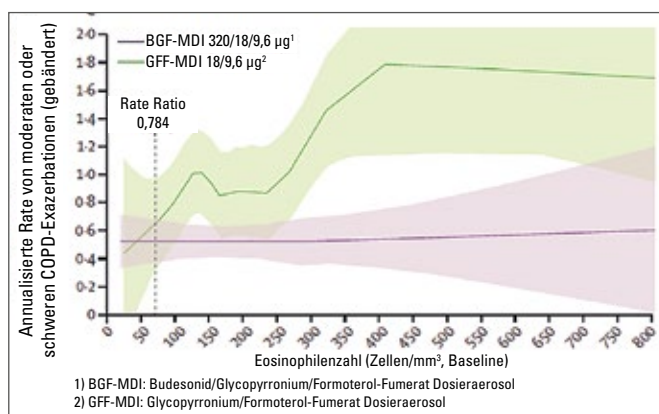


Abbildung 3: Therapie mit ICS vs. Therapie ohne ICS in Abhängigkeit der Eosinophilenzahl (Nachdruck aus [18] mit Genehmigung)

dualen Bronchodilatation bei 1,21. Diese Unterschiede sind signifikant. Bei näherer Betrachtung zeigte sich, dass 54 Prozent der Studienpatienten vor der Studie zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr gehabt hatten, also die Studie mehrheitlich Patienten mit häufigen Exazerbationen untersuchte. Bei diesen Patienten wirkt die Triple-Therapie besser als bei Patienten mit weniger Exazerbationen.

Hilfestellung für die Entscheidung, ob eine Therapie ein ICS braucht oder nicht, leistet die Zahl der Eosinophilen. Die KRONOS-Studie hat dafür die Wirksamkeit einer ICS-haltigen Therapie mit einer Therapie ohne ICS im Hinblick auf die Exazerbationsrate abhängig von der Eosinophilenzahl untersucht (Abb. 3) [18]. Ab einer Eosinophilenzahl von ca. 300/mm³ steigt die Zahl der Exazerbationen im Therapiearm ohne ICS deutlich an, während sie unter der ICS-haltigen Therapie auf gleich niedrigem Niveau bleibt. Grundsätzlich können ICS das Risiko von Pneumonien in sich bergen.

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass Benefit und Risiko von ICS von der Zahl der Eosinophilen im Blut abhängig sind [19]: Das Risiko einer Pneumonie sinkt mit steigender Zahl der Eosinophilen bei gleichzeitig zunehmender Reduktion von Exazerbationen. Der Benefit der ICS überwiegt mögliche Nebenwirkungen also umso mehr, je höher die Zahl der Eosinophilen ist.

Die Europäische Lungengesellschaft (European Respiratory Society, ERS) schlägt daher ein Ampelsystem vor, das von starker Unterstützung für den Einsatz von ICS bis zur deren Vermeidung reicht (Abb. 4) [20].

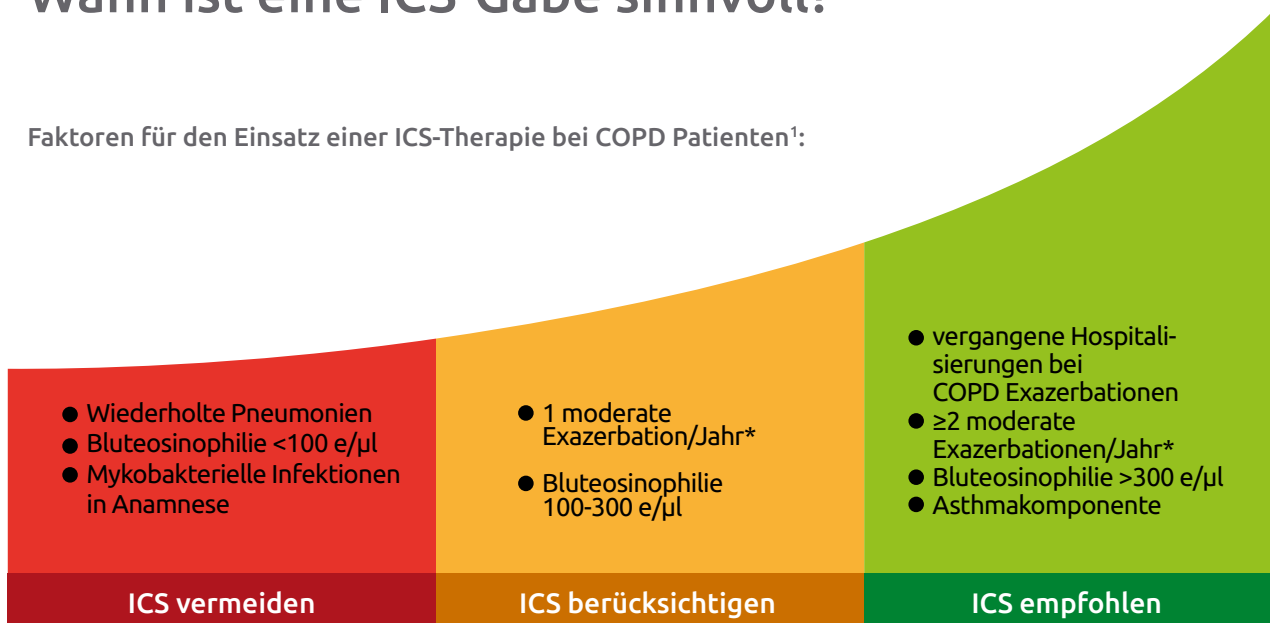
In den letzten Jahren hat sich bei den Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der COPD der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (dzt. GOLD 2019) einiges geändert. Am Beginn steht die durch Spirometrie bestätigte Diagnose einer COPD, die zumindest einmal bei jedem Patienten durchgeführt werden sollte. Im Idealfall sollte die FEV1 post-bronchodilatatorisch ermittelt werden. Mithilfe des Ergebnisses der Lungenfunktionsuntersuchung werden abhängig vom FEV1-Wert die Stadien GOLD 1–4 unterschieden. Seit 2017 existiert noch eine weitere Unterteilung in A, B, C und D. Diese Unterteilung konzentriert sich auf die Erhebung von Symptomen und des Exazerbationsrisikos. Symptome können zwar in einem formlosen Gespräch erhoben werden, strukturiert zumeist mittels des CAT- (COPD-Assessment-Test-) Fragebogens, der kostenfrei in unterschiedlichen Sprachen aus dem Internet heruntergeladen werden kann.²⁾

„Die initiale medikamentöse Therapie richtet sich entsprechend nicht mehr nach GOLD 1–4, sondern nach den Gruppen A–D, also nach Symptomen und Exazerbationen“, so Lamprecht. Jeder Patient kann jedenfalls initial einen Bronchodilatator erhalten. Liegen mehr Symptome vor, können LAMA und LABA kombiniert werden und bei einer hohen Eosinophilenzahl kann zusätzlich ein ICS gegeben werden.

²⁾ CAT-Download: <https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-german-germany.htm>

Wann ist eine ICS-Gabe sinnvoll?

Faktoren für den Einsatz einer ICS-Therapie bei COPD Patienten¹:



*trotz entsprechender langwirksamer Bronchodilatoren als Erhaltungstherapie

Der Einsatz von ICS bei COPD Patienten, mit vorangegangenen Exazerbationen, reduziert zusätzlich zur Bronchodilatatortherapie das Risiko für künftige Exazerbationen².

1 Agusti et al. Eur Respir J 2018; 52: 1801219 [https://doi.org/10.1183/13993003.01219-2018]
2 Papi et al. Lancet 2018; 391(10125): 1076-84

Abbildung 4: Faktoren für den Einsatz einer ICS-Therapie bei COPD-Patienten (mod. nach [16, 20])

Große Bedeutung kommt dem sogenannten Management-Zyklus zu, also einer Überprüfung der aktuellen Therapie, der Adhärenz, der Inhalationstechnik etc. nach beispielsweise drei Monaten mit einer entsprechenden Anpassung. Die weitere medikamentöse Therapie hängt von der Präsentation des Patienten ab. Steht die Atemnot im Vordergrund, spielen Bronchodilatoren eine wichtige Rolle. Stellen Exazerbationen das größere Problem dar, ist der Einsatz von ICS zu erwägen. Bei Exazerbationen unter einer dualen Bronchodilatation sollte auf eine Triple-Therapie eskaliert werden.

Ein Großteil der Patienten mit COPD leidet zusätzlich an mehreren Komorbiditäten, wobei die Herzinsuffizienz zu den häufigeren zählt. COPD-Lungen stehen unter permanenter Überblähung, da aufgrund veränderter Atemwege eine suffiziente Ausatmung nicht möglich ist. Als Folge davon kann es auch zu mechanischem Druck auf das Herz mit reduziertem Füllvolumen der Herzkammern kommen. Die CLAIM-Studie untersuchte, ob eine duale Bronchodilatation bei COPD-Patienten zu einer Verbesserung der Herzfunktion führen könnte [21]. Die Patienten erhielten zwei Wochen lang die LABA/LAMA-Kombination Indacaterol/Glycopyrronium oder Placebo. Anschließend wurde mittels MRT das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) dieser Patienten ermittelt. Neben der zu erwartenden Verbesserung der Lungenfunktion durch die Bronchodilatation kam es in dieser Gruppe zu einer signifikanten, mehr als zehnprozentigen Verbesserung des LVEDV. Dies führte zu einer Steigerung sowohl des links- als auch rechtsventrikulären kardialen Outputs um mehr als zehn Prozent. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine rein pulmonale

Therapie mit Bronchodilatation zur Verbesserung der Herzleistung führen kann.

Für wenige COPD-Patienten kommt eine interventionelle Lungenvolumenreduktion mithilfe von „Ventilen“ infrage. Dafür werden in überblähte Lungenanteile Einwegventile eingesetzt, durch die Luft entweichen, aber nicht zugeführt werden kann. Folge ist die Entstehung einer Atelektase im betreffenden Areal. Emphyseme finden sich häufiger im Oberlappen verglichen zu Mittel- und Unterlappen. Eine Lungenvolumenreduktion des Oberlappens kann zu einer besseren Ausdehnung von Mittel- und Unterlappen und als Folge davon zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches führen. „Erfolgreich ist diese Methode jedoch nur dann, wenn die einzelnen Lungenanteile unterschiedlich geschädigt sind“, weiß Lamprecht. Eine Studie, die eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mit einer Sham-Prozedur verglich, fand eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei etwa der Hälfte der Patienten [22]. Die Patienten weisen zudem eine bessere körperliche Belastbarkeit und eine Reduktion der Atemnot auf. Voraussetzung dafür ist – wie bereits kurz erwähnt – die Identifizierung des geeigneten Patienten. Selektionskriterien für die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion sind:

- symptomatische Patienten mit CT-gesichertem (heterogenem) Emphysem
- Nichtraucher
- FEV1 15–45 %
- Residualvolumen (RV) > 200 %
- Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) > 20 %

- 6-Minuten-Gehtest (6-MWT) < 140 m
- keine Kollateralventilation

Als schwerwiegende unerwünschte Wirkung kann bei etwa einem Drittel der Patienten ein Pneumothorax auftreten. Allerdings profitieren diese Patienten im Anschluss besonders von der Lungenvolumenreduktion.

■ Der Weg zur richtigen Inhalation

„Mittlerweile existiert auf dem Markt eine Vielzahl von Inhalationssystemen für LABA, für LAMA, für Fixkombinationen aus Beta-2-Agonisten und ICS, Fixkombinationen mit dualen Bronchodilatoren und mittlerweile zwei Systeme für die Fix-Triple-Therapie bestehend aus LABA plus LAMA plus ICS“, sagt **Dr. Thomas Voshaar**, Chefarzt der Medizinischen Klinik III, Pneumologie, Allergologie, Klinische Immunologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Interdisziplinäres Lungenzentrum, Krankenhaus Bethanien, Grafschaft Moers, Deutschland. Bei den beiden Systemen für die Triple-Therapie handelt es sich um ein Dosieraerosol und ein Pulver-System.

Der Vorteil eines einzigen Inhalators für die Triple-Therapie ist nachgewiesen: Mehrere gleichzeitig verwendete Inhalatoren führen bei etwa der Hälfte der Patienten zu einer schlechteren Therapietreue, was wiederum in eine erhöhte Exazerbationsrate mündet [23]. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Reduktion die Exazerbationsrate und auch den Gebrauch von Notfallspray reduziert [24].

„Gerade für die Tätigkeit als Allgemeinmediziner ist es von Vorteil, sich auf ein bestimmtes Portfolio von Inhalationssystemen zu beschränken“, betont Voshaar. Denn von wesentlicher Bedeutung ist, dass die Praxismitarbeiter auf diese Systeme geschult werden. Im täglichen Gebrauch sieht es so aus, dass die Prävalenz kritischer Anwendungsfehler bei der Verwendung von Inhalatoren bei Patienten mit COPD oder Asthma zwischen zwölf und 44 Prozent liegen [25]. Eine fehlerhafte Anwendung von Inhalatoren resultiert sowohl bei Asthma als auch bei COPD in einer reduzierten Krankheitskontrolle [25].

Eine retardierte Freisetzung eines Wirkstoffs über 24 Stunden funktioniert ebenfalls nur dann, wenn der Patient die volle Dosis des Medikaments korrekt inhaliert. Eine inkorrekte Inhalation vermindert auch die Wirkdauer des Medikaments.

Die reduzierte Krankheitskontrolle durch fehlerhafte Inhalation bedeutet ein erhöhtes Risiko für Hospitalisation, vermehrte Vorstellungen in Notfalleinrichtungen, Notwendigkeit der Verabreichung von oralen Kortikosteroiden und Antibiotika. Der Zusammenhang zwischen falscher Inhalationstechnik und reduzierter Krankheitskontrolle konnte auch in einer Metaanalyse nachgewiesen werden [26]. Wenn der Patient nicht optimal therapiert erscheint, sollte sich der Arzt jedenfalls als ersten Schritt die Inhalationstechnik vom Patienten vorzeigen lassen.

Wie viel Wirkstoff bei korrekter Anwendung tatsächlich in die Lunge gelangt, hängt zum einen von der Anatomie der Pharynx- und Larynxregion ab, aber auch von der Größe der Partikel. Während Partikel mit einer Größe von etwa 8 µm im

zentralen Bronchialbereich verbleiben, gelangen Partikel einer Größe von 2 µm oder kleiner in die gesamte Lunge, auch in die Peripherie [27]. Wesentliche Bedeutung kommt dem Inspirationsfluss zu. Bei langsamer und tiefer Einatmung gelangt im Vergleich zu schneller Einatmung deutlich mehr Wirkstoff in die Lunge [28].

Eine technische Verbesserung haben die treibgasbetriebenen Dosieraerosole (MDI) erfahren, die heute im Gegensatz zur alten Technologie mit FCKW Hydrofluoralkane (HFA) verwenden. Dies ermöglicht die Erzeugung einer langsameren, breiteren und wärmeren HFA-Wolke [29]. Die Verwendung eines Dosieraerosols mit Spacer erleichtert die Koordination, vermindert die Rachendeposition und erhöht die bronchiale Deposition. Ein Spacer kann mit jedem Dosieraerosol und jedem Medikament verwendet werden und empfiehlt sich für schwerstkranken Patienten, schwierige Patienten und bei Problemen mit Ablagerungen im Rachen (z. B. Kortikosteroide).

Bei den Pulversystemen entscheidet die Art der Inhalation darüber, ob das Pulver desagglomerieren und so in die Lunge gelangen kann. Die Inhalation soll von Beginn an kräftig und schnell erfolgen [30]. Gerade COPD-Patienten, deren Lunge in der Regel überbläht ist, können jedoch aufgrund ihrer schlechten inspiratorischen Kapazität das Pulver nicht richtig inhalieren. „Im Gegensatz dazu ist bei Einzelkapsel-Pulverinhalationssystemen der initiale Fluss weniger entscheidend als eine sehr lange Inhalation“, so Voshaar. Bei diesen Systemen ist auch ein zweiter Atemzug anschließend an den ersten sinnvoll. Darüber hinaus spielt bei der Inhalation der inspiratorische Fluss eine größere Rolle als der Widerstandsbeiwert, der durch das Gerät erzeugt wird.

Ein wichtiger Unterschied zwischen verfügbaren Pulversystemen liegt in einem sogenannten „Full Dose Feedback“-System. Dieser von Chiesi entwickelte Mechanismus stellt sicher, dass nur bei einem ausreichenden Inspirationsfluss die vollständige Dosis Atemzug-getriggert freigesetzt und inhaliert wird.

Idealerweise sollte die Erstverschreibung eines Inhalators von einer Video-Einschulung – möglicherweise bereits in der Apotheke – begleitet werden [31].

■ Ambulante Pneumologische Rehabilitation

„Trotz der mittlerweile recht hohen Lebenserwartung der Bevölkerung leben in der EU im Durchschnitt Frauen bis zum 64. Lebensjahr gesund, Männer bis 63 Jahre“, sagt **Dr. Ralf H. Zwick**, Leiter der Ambulanten Pneumologischen Rehabilitation, Terme Wien Med. In Österreich liegt die gesunde Lebenserwartung lediglich bei etwa 57 Jahren [32]. Danach leben die Menschen 20 Jahre krank weiter, was massive persönliche und sozioökonomische Folgen hat. Ein Mitgrund ist, dass 24 Prozent der Österreicher täglich rauchen, während dies im OECD-Schnitt 18 Prozent sind (Stand: 2015).

Bei den über 40-Jährigen findet sich eine COPD in mehr als 26 Prozent, eine COPD im Stadium 2–4 bei knapp elf Prozent [33]. Allerdings wird nur ein geringerer Teil der Betroffenen von ärztlicher Seite diagnostiziert.

Trotz dieser Zahlen ist die Verfügbarkeit pneumologischer Rehabilitationsprogramme nach Entlassung aus dem Krankenhaus in Österreich im Vergleich zu anderen europäischen Ländern im unteren Bereich angesiedelt [34]. Empfohlen wird eine pneumologische Rehabilitation ab dem Stadium 2 seit Jahrzehnten – und dann gilt: je früher, desto besser [35].

Von COPD betroffen ist nicht nur die Lunge, sondern mit Fortdauer der Erkrankung sämtliche Organe des Körpers, wie beispielsweise Leber, Knochen, Pankreas, Muskulatur und Herz. So finden sich kardiovaskuläre Erkrankungen etwa bei der Hälfte der COPD-Patienten, ein metabolisches Syndrom bei etwa 40 Prozent, Muskelschwäche bei etwa 30 Prozent und Osteoporose bei etwa 20 Prozent [36].

Ähnlich wie bei COPD ist eine Zunahme der Inaktivität bei Patienten mit Asthma mit zunehmendem Schweregrad des Asthmas und Abnahme der Lungenfunktion zu beobachten [37]. Asthmapatienten sollten daher genauso einer Lungenrehabilitation unterzogen werden wie Patienten mit COPD – ebenso wie andere seltenere Erkrankungen wie beispielsweise interstitielle Lungenerkrankungen, Lungenkrebs etc.

Kommt es durch Rehabilitationsmaßnahmen zu einer Verbesserung verschiedener Parameter wie beispielsweise der Wattleistung in der Ergometrie, der Gehstrecke im 6-MWT oder der Atemmuskulatur (P_{Imax}), so stellt sich immer noch die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Verbesserungen. Dabei hilft die sogenannte MCID oder „minimal clinically important difference“. Diese bezeichnet die minimalste Änderung eines Parameters, die von einem Patienten als wichtig erachtet wird. „MCIDs wurden von Expertengremien für eine Reihe von Endpunkten der Rehabilitation definiert“, erklärt Zwick. So beträgt beispielsweise der MCID beim 6-MWT 25–30 Meter.

Nicht für eine Rehabilitation geeignet sind nur wenige Patienten mit Lungenerkrankungen, nämlich beispielsweise solche mit akut dekompensierten Zuständen, ansteckenden Keimen etc.

Die Effizienz der Rehabilitation ist nachgewiesen. Es gab eine Landmark-Studie 2005, die Ausdauertraining plus Tiotropium versus Ausdauertraining plus Placebo untersuchte [38]. Das Ergebnis zeigte nicht nur eine Verbesserung der Ausdauer unter der Therapie mit einem LAMA, sondern auch eine für den Patienten spürbare Verbesserung der Atemnot. Seither gilt, dass für schwer kranke Patienten die effizienteste Therapie in einer optimalen medikamentösen Therapie plus medizinischer Trainingstherapie besteht. Die Eingangsuntersuchung besteht u.a. neben Anamnese und Vorbefunden in der Erhebung des aktuellen Status, Laborbefunde, EKG, Ergometrie, Belastungstest bei 70 Prozent Watt der maximalen Leistung, Erhebung von Symptomen, Lebensqualität und Raucherstatus, und des BODE-Index (s. unten). Zu den wesentlichsten Punkten zählt die Zielsetzung, die möglichst konkret, alltagsbezogen und daher individualisiert formuliert werden muss.

Die medizinische Trainingstherapie wird dreimal pro Woche drei Stunden lang durchgeführt und umfasst für jeden Patienten Atemmuskulaturtraining, Kraft- und Ausdauertraining. Die einzelnen Trainingsarten sind an die Kapazitäten und

Tabelle 1: Physiologische Effekte des Intervalltrainings
(Quelle: R. H. Zwick)

- Verbesserung der aeroben Leistungsfähigkeit (VO₂max)
- Verbesserung der Endothelfunktion
- Verbesserung der systolischen und diastolischen Funktion des Herzens
- Reduktion von LDL-, Erhöhung von HDL-Cholesterin
- Reduktion von NT-proBNP
- Erhöhung der Insulinsensitivität
- Positiver Effekt auf Entzündungsparameter (Reduktion von CRP, Erhöhung von Interleukin-6)

Möglichkeiten der einzelnen Patienten anzupassen. Eine Möglichkeit dazu bietet das sogenannte hochintensive Intervalltraining. Dieses besteht in unterschiedlich frequentem Abwechseln von Belastung und Pausen und ermöglicht nicht nur längere akkumulierte Trainingszeiten, sondern auch eine höhere Intensität. Zwick dazu: „Durch die damit erzielte Senkung der Mittelbelastung kann die kardiorespiratorische Beanspruchung niedrig gehalten werden, was insbesondere für zentral eingeschränkte Herz- und Lungenpatienten von Vorteil ist.“ Die physiologischen Effekte des Intervalltrainings sind in Tabelle 1 aufgeführt. Der antiinflammatorische Effekt des Trainings hängt vermutlich mit der Reduktion des Kortisonbedarfs und der Exazerbationsraten zusammen [39, 40].

Der Grund für die Durchführung einer Rehabilitation liegt im Durchbrechen der Krankheitsspirale pulmonaler, aber auch kardialer Erkrankungen, die über Atemnot, Aktivitätsminderung, Isolation bis hin zur Depression führt. Die Todesursache bei COPD ist nicht die Lungenerkrankung selbst, sondern – nicht zuletzt aufgrund der Entzündungsprozesse im gesamten Körper – kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Pneumonien und andere [41].

Eine Machbarkeitsstudie zur pneumologischen Rehabilitation aus 2010 zeigte, dass aufgrund des Rauchverhaltens mittlerweile knapp die Hälfte der Patienten Frauen sind [42]. 80 Prozent der Patienten hatten eine schwere COPD (Stadium 3 und 4), 17 Prozent eine Sauerstofftherapie und die Patienten hielten sich im letzten Jahr durchschnittlich 27 Tage im Krankenhaus auf. Bei den Patienten konnte eine über die Zeit der Rehabilitation hinaus andauernde Steigerung von Kraft und Ausdauer erzielt werden.

Bereits 2002 konnte gezeigt werden, dass die Leistungsfähigkeit den wichtigsten Prädiktor für Mortalität darstellt [43]. Daher weist der BODE-Index im Vergleich zur FEV₁ eine deutlich bessere Einschätzbarkeit der Prognose auf. Dieser setzt sich aus BMI, dem Grad der Obstruktion, der Dyspnoe und der Leistungsfähigkeit (Exercise) zusammen. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen der Rehabilitation wider, die im Wesentlichen zu keiner Änderung der FEV₁ führt. Unter anderem führt die Rehabilitation jedoch zu einer deutlichen Reduktion der Exazerbationsrate und der Krankenhaustage – und sie verlängert das Leben der Patienten [44]. Die Effektivität der Rehabilitation wird durch eine niedrige NNT (number needed to treat) ausgewiesen. Denn für die Wiederaufnahme ins Krankenhaus beträgt die NNT 4 und für die Reduktion der Mortalität NNT 6. „Ich kenne kaum eine Intervention, die eine solch niedrige NNT aufweist“, betont Zwick.

In Österreich gliedert sich die Rehabilitation in die Phasen I–IV. Phase I umfasst die Rehabilitation im Krankenhaus, Phase II die stationäre oder ambulante Rehabilitation im Anschluss an die akute Erkrankung, Phase III eine daran anschließende ambulante Rehabilitation über bis zu zwölf Monate und Phase IV eine wohnortnahe langfristige ambulante Rehabilitation.

Es ist bekannt, dass generell die Adhärenz zu einer medikamentösen Therapie etwa 50 Prozent beträgt, dies ebenso bei inhalativer Therapie, wobei eine gute Adhärenz einen Einfluss auf die Prognose hat [45]. „In unserer Einrichtung beträgt die Adhärenz etwas über 87 Prozent, also die Non-Adhärenz knapp 13 Prozent“, so Zwick. Etwa 80 Prozent der Patienten mit Non-Adhärenz müssen die Rehabilitation aus medizinischen Gründen abbrechen, nur wenige aus anderen wie etwa beruflichen oder privaten Gründen. Die Gründe für den Abbruch hängen nicht mit der Art der Diagnose zusammen. Allerdings brechen Patienten mit geringerer Leistungsfähigkeit und höherer Atemnot im Vergleich zu Patienten mit größerer

Leistungsfähigkeit und geringerer Atemnot häufiger die Rehabilitation ab. Aufgeschlüsselt nach den COPD-Gruppen A bis D sind es die Patienten aus der Gruppe B, die am häufigsten die Rehabilitation abbrechen. Gruppe B umfasst in dieser Kohorte nach den alten Guidelines die Patienten mit einer relativ guten Lungenfunktion ($FEV_1 > 50\%$), ohne viele Exazerbationen, aber mit vielen Symptomen ($CAT\text{-}Score \geq 10$). Es könnte daraus die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Patienten mit hoher Krankheitslast und Dyspnoe sowie eingeschränkter Leistungsfähigkeit möglicherweise mehr von einer stationären pneumologischen Rehabilitation profitieren. Insgesamt gesehen ist die pneumologische Rehabilitation imstande, die Patienten nach der neuen Gruppeneinteilung A bis D in eine andere (bessere) Gruppe zu verschieben.

Einen weiteren wesentlichen Aspekt der Rehabilitation stellt der Rauchstopp dar. Während 50 Prozent der Raucher mit Nikotinersatztherapie nach drei Monaten abstinent waren, lag diese Zahl bei Training plus Nikotinersatztherapie bei 80 Prozent (eigene Daten – noch nicht publiziert).

Literatur:

- Bernink JH et al. The role of ILC2 in pathology of type 2 inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol* 2014; 31: 115–20.
- Price DB et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 29–39.
- Spitzer WO et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501–6.
- Suissa S et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 604–10.
- Suissa S et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332–6.
- O'Byrne PM et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–76.
- Papi A et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040–52.
- Beasley R et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–30.
- Papi A et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 23–31.
- Postma DS et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 402–16.
- Marth K et al. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10: 200–10.
- Virchow JC et al. Reducing the rate of severe asthma exacerbations using single-inhaler extrafine BDP/FF/GB combination compared to BDP/FF in patients with uncontrolled asthma: pooled results from the TRIMARAN and TRIGGER studies. *Am J Res Crit Care Med* 2019; 199: A7363.
- Chung KF et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.
- Pohl W et al., in Vorbereitung zur Publikation.
- Renner A et al. Reslizumab in an invasively ventilated patient with acute respiratory failure. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; May 25. pii: S2213-2198(19)30476-3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.019. [Epub ahead of print]
- Papi A et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–84.
- Lipson DA et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–80.
- Ferguson GT et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 747–58.
- Brusselle GG et al. Targeted therapy with inhaled corticosteroids in COPD according to blood eosinophil counts. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 416–7.
- Agusti A et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52: 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.
- Hohlfeld JM et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 368–78.
- Criner GJ et al. A Multicenter Randomized controlled trial of Zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1151–64.
- Yu AP et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med* 2011; 105: 1861–71.
- Bosnic-Anticevich S et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 59–71.
- Melani AS et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930–8.
- Usmani OS et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res* 2018; 19: 10.
- Usmani OS et al. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1497–504.
- Laube BL et al. The effect of aerosol distribution on airway responsiveness to inhaled methacholine in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 510–8.
- Laube BL et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37: 1308–31.
- Roche N et al. Patient Focus and Regulatory Considerations for Inhalation Device Design: Report from the 2015 IPACRS/ISAM Workshop. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2017; 30: 1–13.
- Sposato B. Should inhaler prescriptions also recommend watching videos showing how to use inhaling devices properly? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31: 321.
- APA/Eurostat 2016
- Schirmer L et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; 131: 29–36.
- Roberts CM, Hartl S, Lopez-Campos JL. An international comparison of COPD care in Europe. Results of the First European COPD Audit. European Respiratory Society, Lausanne, 2012.
- Block LH et al. [Austrian Society for Pulmonary Diseases and Tuberculosis. Consensus concerning the management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Revised draft 2004]. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 268–78.
- Fabbri LM et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–12.
- Bahmer T et al. Physical activity, airway resistance and small airway dysfunction in severe asthma. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601827; DOI: 10.1183/13993003.01827-2016.
- Casaburi R et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127: 809–17.
- Munk PS et al. High-intensity interval training may reduce in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention with stent implantation: A randomized controlled trial evaluating the relationship to endothelial function and inflammation. *Am Heart J* 2009; 158: 734–41.
- Pedersen BK et al. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 137–41.
- McGarvey LP et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–5.
- Zwick RH et al. [The effect of one year outpatient pulmonary rehabilitation on patients with COPD]. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 189–95.
- Myers J et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.
- Puhan MA et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality – a systematic review. *Respir Res* 2005; 6: 54.
- Vestbo J et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64: 939–43.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michaela Steiner

Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie

Medizinjournalistin

E-Mail: med.steiner@chello.at

Nur die Inhalation zählt*



ASTHMA

**FOSTER[®]
NEXThaler[®]**
Beclometason+Formoterol

*Nur bei korrekter Inhalation und dem Schließen des Foster[®] NEXThaler[®] zählt das Zählwerk herunter.¹

Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede abgegebene Dosis (die Dosis, die das Mundstück verlässt) enthält 87 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 9 Mikrogramm Glycopyrronium (als 11 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Jede abgemessene Dosis (die Dosis, die das Ventil verlässt) enthält 100 Mikrogramm Beclometasondipropionat (Ph.Eur.), 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.) und 10 Mikrogramm Glycopyrronium (als 12,5 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.)). Wirkstoffgruppe: ATC-Code R03AL09.

Anwendungsgebiete: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind (zu den Wirkungen hinsichtlich Symptomkontrolle und Prävention von Exazerbationen siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Ethanol, Salzsäure, Norfluran (Treibmittel). **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Erstellungsdatum/Änderungsdatum: 23.01.2019

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur Inhalation

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Jede gemessene Einzeldosis (10 mg) des Pulvers zur Inhalation enthält: 100 Mikrogramm wasserfreies Beclometasondipropionat und 6 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Dies entspricht einer über das Mundstück abgegebenen Dosis von 81,9 Mikrogramm wasserfreiem Beclometasondipropionat und 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat. Wirkstoffgruppe: ATC-Code R03AK08. **Anwendungsgebiete:** Asthma: Foster Nexthaler ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (aus inhalativem Kortikosteroid und lang wirkendem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: –Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen kurz wirkenden Beta-2-Agonisten zur „bedarfswisen“ Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirkenden Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. Foster Nexthaler wird bei Erwachsenen angewendet. COPD: Symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 % vom Normwert) mit wiederholten Exazerbationen in der Anamnese, die trotz regelmäßiger Behandlung mit lang wirkenden Bronchodilatoren eine ausgeprägte Symptomatik zeigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Beclometasondipropionat und Formoterolfumarat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Hilfsstoffe: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, A-1010 Wien.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Erstellungsdatum/Änderungsdatum: 21.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour,
Oberarzt, I. Interne Lungenabteilung mit
Intensivstation,
Ludwig-Boltzmann-Institut für COPD und
Pneumologische Epidemiologie,
Otto-Wagner-Spital, A-1140 Wien,
Sanatoriumstraße 2
E-mail: arschang.valipour@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/pneumologie

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch
Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magne-tonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.