

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

COPD – Aktuelles

B. Lamprecht



Zusammenfassung der Vorträge

BRENNPUNKT WISSENSCHAFT – PNEUMOLOGIE, Jänner 2020

Bronchiektasen: Ursachen, Folgen und Therapie

E. Eber

Update Asthma bronchiale

R. Buhl

Update COPD

C. F. Vogelmeier

Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Pulmologie & Kardiologie

M. Idzko, G. Delle Karth

Die Triple-Therapie in der Asthma- behandlung

C. Virchow

BRENNPUNKT LUNGE & COVID-19, Live-Webinar, März 2020

SARS-CoV-2 – Relevante Themen, Facts & Fake News

R. Buhl

COVID-19 und COPD

B. Lamprecht

Asthma bronchiale – Corona und inhalative Kortikosteroide (ICS)

W. Pohl

3-in-1 EXTRAFEIN

für Ihre instabilen* COPD Patienten

Glycopyrronium

Formoterol

Beclometason

Trimbow®

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



4 COPD – Aktuelles

B. Lamprecht



Zusammenfassung der Vorträge

BRENNPUNKT WISSENSCHAFT – PNEUMOLOGIE, Jänner 2020

10 Bronchiektasien: Ursachen, Folgen und Therapie

E. Eber

12 Update Asthma bronchiale

R. Buhl

15 Update COPD

C. F. Vogelmeier

17 Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Pulmologie & Kardiologie

M. Idzko, G. Delle Karth

20 Die Triple-Therapie in der Asthmabehandlung

C. Virchow

BRENNPUNKT LUNGE & COVID-19, Live-Webinar, März 2020

22 SARS-CoV-2 – Relevante Themen, Facts & Fake News

R. Buhl

24 COVID-19 und COPD

B. Lamprecht

26 Asthma bronchiale – Corona und inhalative Kortikosteroide (ICS)

W. Pohl

Impressum

Herausgeber:

Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour,
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und
Pneumologie,
Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung
und Pneumologische Onkologie,
KH Nord – Klinik Floridsdorf, A-1210 Wien,
Brünner Straße 68
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

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 ent-
haltenen 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, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Mag-
nettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

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

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

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

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unauf-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

Mit Unterstützung durch
Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

Kurzfassung: Im Zentrum der COPD-Therapie nach GOLD steht weiterhin die Bronchodilatation, für den gegebenenfalls notwendigen zusätzlichen Einsatz von ICS im Sinne einer Triple-Therapie gibt es inzwischen klare Indikationen. Auch ein dynamischer Prozess eines „step-up“ bzw. „step-down“ in der medikamentösen Therapie, also auch explizit die Möglichkeit einer Deeskalation, ist Gegenstand der aktuellen GOLD-Empfehlungen 2020.

Für eine nicht-medikamentöse Therapie stehen etwa Lungenvolumsreduktion, Lungentransplantation, nicht-invasive Beatmung, Atemphysiotherapie, pneumologische Rehabilitation und natürlich Raucherentwöhnung zur Verfügung. Zusätzlich werden Schutzimpfungen gegen Influenza und Pneumokokken emp-

fohlen. Gute Kontrolle der Erkrankung durch Therapieadhärenz spielt – gerade in Zeiten von COVID-19 – bei COPD eine wesentliche Rolle.

Schlüsselwörter: COPD, GOLD-Empfehlungen, Bronchodilatation, LAMA/LABA, ICS, Triple-Therapie

Abstract: COPD – up-to-date. According to the current GOLD recommendations, bronchodilation continues to play the central role in COPD therapy, meanwhile, there is a clear indication for a supplementary application of ICS in terms of triple therapy, where necessary. The current GOLD recommendations 2020 also outline a dynamic process of stepping up or stepping down

in medical treatment, and thus, the explicit possibility of de-escalation.

Non-pharmacological treatment may consist of lung volume reduction, lung transplantation, non-invasive ventilation, specialized physical therapy, pneumological rehabilitation and, of course, smoking cessation. Influenza and pneumococcal vaccination are also recommended. Adherence to therapy plays a decisive role for disease management, especially during times of COVID-19. **J Pneumologie 2020; 8 (2): 4–9.**

Keywords: COPD, GOLD recommendations, bronchodilation, LAMA/LABA, ICS, triple therapy

Ein Update der Empfehlungen zur Behandlung der COPD, das sowohl die medikamentöse Behandlung der COPD als auch Vorschläge und Leitstruktur für nicht-medikamentöse Therapie und für präventive und unterstützende Maßnahmen umfasst, wurde vor wenigen Monaten von der Globalen Initiative für Lungenerkrankungen (GOLD) publiziert [1].

■ Medikamentöse COPD-Therapie

Eingangs sei für eine bessere Nachvollziehbarkeit dieser Änderungen in den GOLD-Empfehlungen 2020 [1] ein Blick auf die letzten GOLD-Richtlinien 2017 bzw. deren Update 2018 geworfen [2]: Für die medikamentöse Therapie setzten die Richtlinien aus 2017 auf die Risikoklassifikation A–D, die Einteilung innerhalb dieser Klassifikation erfolgte anhand der Exazerbationshistorie und der klinischen Beschwerdesymptomatik (insbesondere Dyspnoe), unbestritten im Zentrum der von dieser Klassifikation ableitbaren Therapie stand dabei die Bronchodilatation.

Der Stellenwert von inhalativem Kortikosteroid, das zumindest aber in Gruppe D – also bei gehäuften Exazerbationen und ausgeprägter Beschwerdesymptomatik – als Therapieoption empfohlen wurde, war zum Zeitpunkt der Erstellung der 2017-er GOLD-Empfehlungen noch nicht ausreichend geklärt. Inzwischen lieferten die TRIBUTE- [3] und die IMPACT-Studie [4] – zwei wichtige, aufschlussreiche „Triple-Studien“, die eine Therapie mit ICS/LABA/LAMA gegen ein Regime mit lediglich zwei Wirkstoffen (LAMA/LABA und/oder LABA/ICS) verglichen haben – Ergebnisse.

Der erste publizierte Vergleich einer LABA/LAMA-Kombination (Indacaterol/Glykopyrronium) und der fixen Dreifachkombination LABA/LAMA/ICS (Beclometason/Formoterol/Glykopyrronium) wurde von der TRIBUTE-Studie [3] ge-

boten. Darin zeigt sich im Vergleich zu LAMA/LABA unter Triple-Therapie (LAMA/LABA/ICS) eine signifikant reduzierte Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen bei symptomatischen COPD-Patienten mit einer hochgradigen Lungenfunktionseinschränkung und einer relevanten Exazerbationshistorie.

Die IMPACT-Studie [4] – etwas später veröffentlicht und größer – zeigte sowohl im Vergleich zu LAMA/LABA wie auch im Vergleich zu LABA/ICS unter Triple-Therapie eine Exazerbationsreduktion, wobei die Überlegenheit ICS-haltiger Regime gegenüber LAMA/LABA in Hinblick auf Exazerbationen auf der eingeschlossenen speziellen Patientenpopulation beruht, denn: Anders als bei der im Jahr 2016 publizierten FLAME-Studie [5] (bei der sich LAMA/LABA gegenüber LABA/ICS mit einer Reduktion der Rate moderater und schwerer Exazerbationen um 17 % überlegen gezeigt hat), waren in der IMPACT-Studie in deutlichem Maße Studienteilnehmer mit gehäuften Exazerbationen in der Vergangenheit eingeschlossen. Im vergangenen Jahr hatten mehr als 40 % der untersuchten Patienten zwei moderate oder schwere und 11 % sogar drei oder mehr moderate oder schwere COPD-Exazerbationen. Tatsächlich zeigte sich genau bei jenen Patienten, die im vergangenen Jahr zumindest zwei moderate Exazerbationen erlitten hatten, ein günstiger Einfluss der ICS-haltigen Therapie auf die weitere Exazerbationsrate.

Unter Berücksichtigung der Zahl der Eosinophilen zeigt eine ergänzende Analyse der IMPACT-Studiendaten besonders bei Studienteilnehmern mit erhöhten Eosinophilen-Anzahlen (insbesondere bei > 300 Zellen pro μL) eine Wirksamkeit bzw. einen Vorteil der ICS-haltigen Regimes, wie Abbildung 1 verdeutlicht.

Die GOLD-Empfehlungen 2020 [1] wurden natürlich maßgeblich von diesen zwischenzeitlich vorliegenden Ergebnissen beeinflusst.

Die bereits in den GOLD-Empfehlungen 2017/2018 [2] ange-deutete Möglichkeit, die medikamentöse Therapie bei COPD

Eingelangt am 29.04.2020, angenommen nach Review am 07.05.2020.

Aus der Klinik für Lungenheilkunde / Pneumologie, Kepler-Universitätsklinik Linz

Korrespondenzadresse: Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht, Klinik für Lungenheilkunde / Pneumologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH, Med Campus III, A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9, E-mail: bernd.lamprecht@kepleruniklinik.at

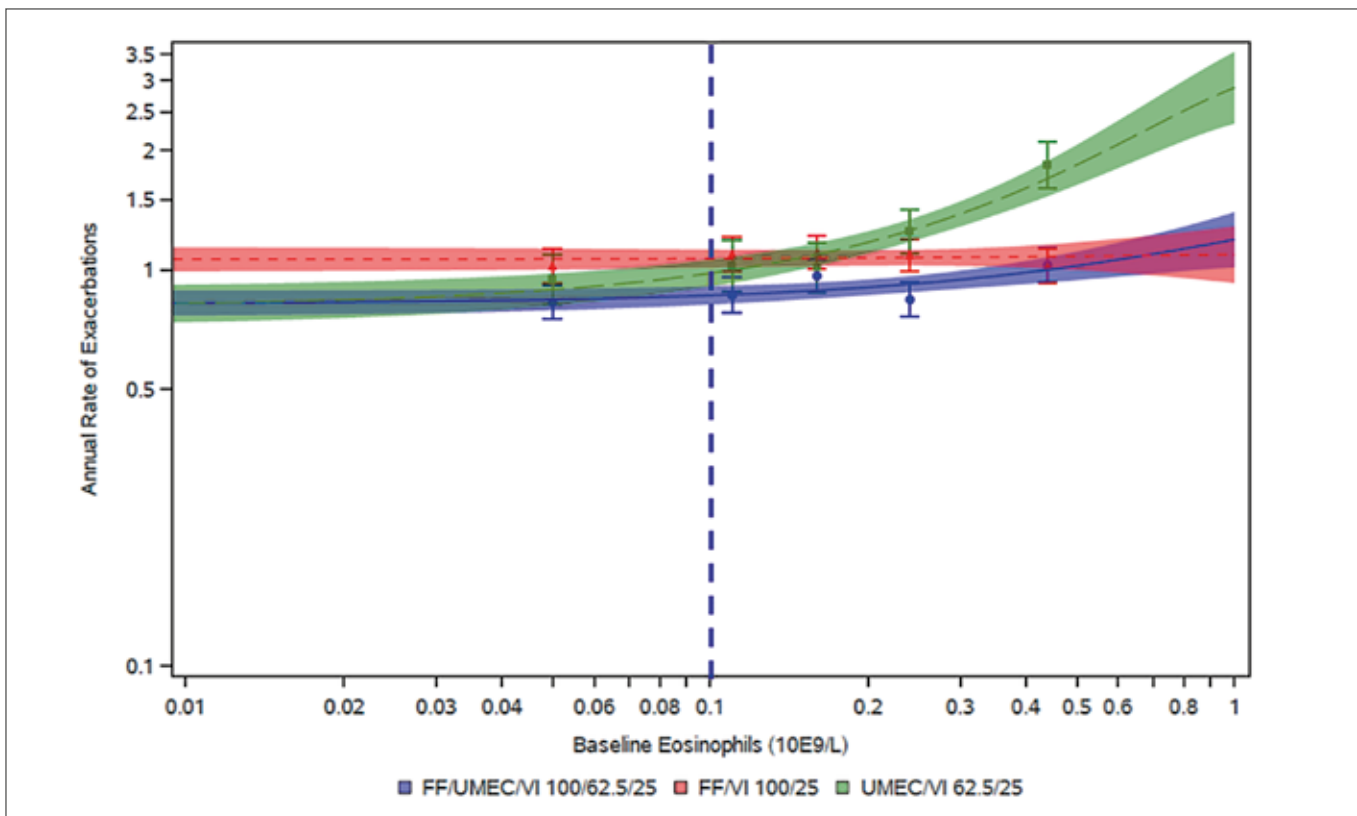


Abbildung 1: Anzahl der Eosinophilen im Blut und Therapieresponse in der IMPACT-Studie (mod. nach Pascoe S et al., ERS 2018; OA2127)

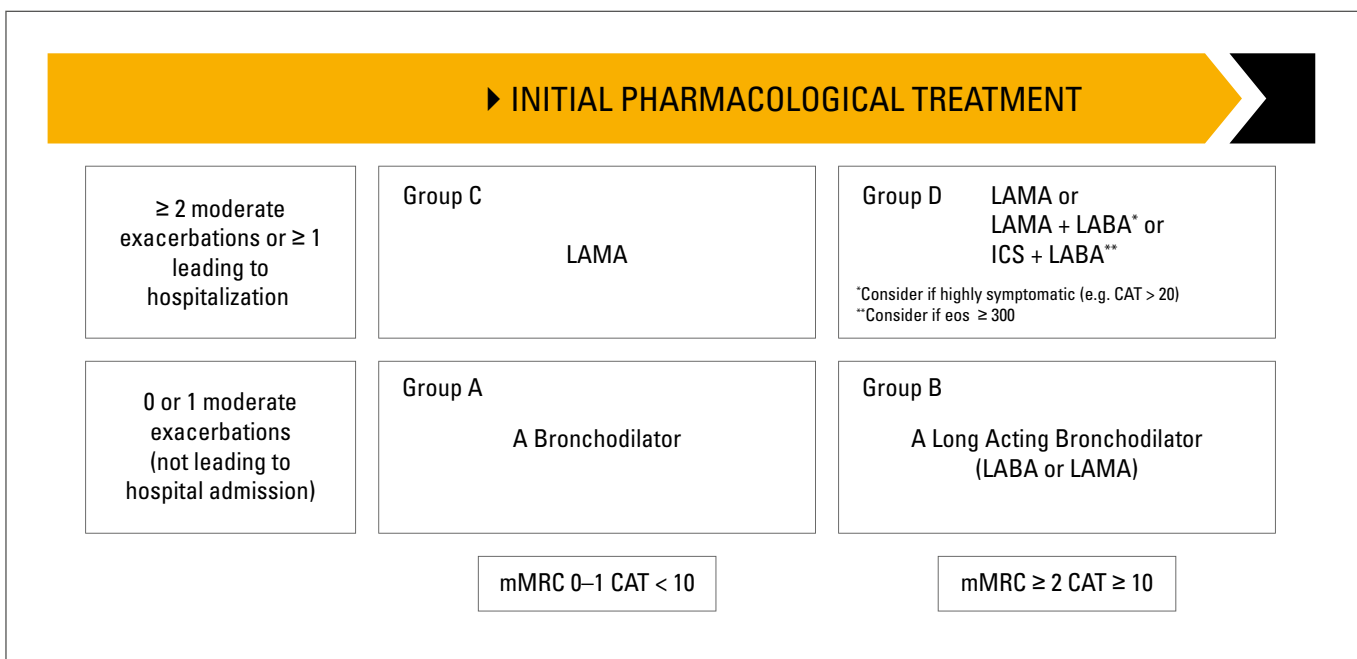


Abbildung 2: Initiale pharmakologische Behandlung bei COPD (adaptiert nach GOLD 2019)

gegebenenfalls auch zu deeskalieren, anstatt nur zu eskalieren, war letztlich ein weiterer Einflussfaktor auf die GOLD-Empfehlungen 2020 [1], im Sinne eines dynamischen Prozesses eines „step-up“ bzw. „step-down“.

Bei den aktuellen GOLD-Empfehlungen 2020 [1] handelt es sich demnach primär um einen **initialen Therapievor-schlag**, angelehnt an die bekannte Risikoklassifikation A–D (siehe Abbildung 2). Dieser ist im Anschluss im Sinne eines **Managementzyklus** hinsichtlich seines Erfolges zu evaluieren

und erfordert eventuell nötige Anpassungen, respektive Therapieänderung im Sinne von Eskalation/Deeskalation, wie in Abbildung 3 ersichtlich.

Die Bronchodilatation bleibt weiterhin im Zentrum der initialen pharmakologischen Therapie. Initial kann mit einer dualen Bronchodilatation, also LAMA + LABA, in Gruppe B begonnen werden, wenn die Symptomlast hoch ist. Bei Patienten mit gehäuften Exazerbationen in der Historie und ausgeprägter Beschwerdesymptomatik – also Gruppe D – wird insbesondere

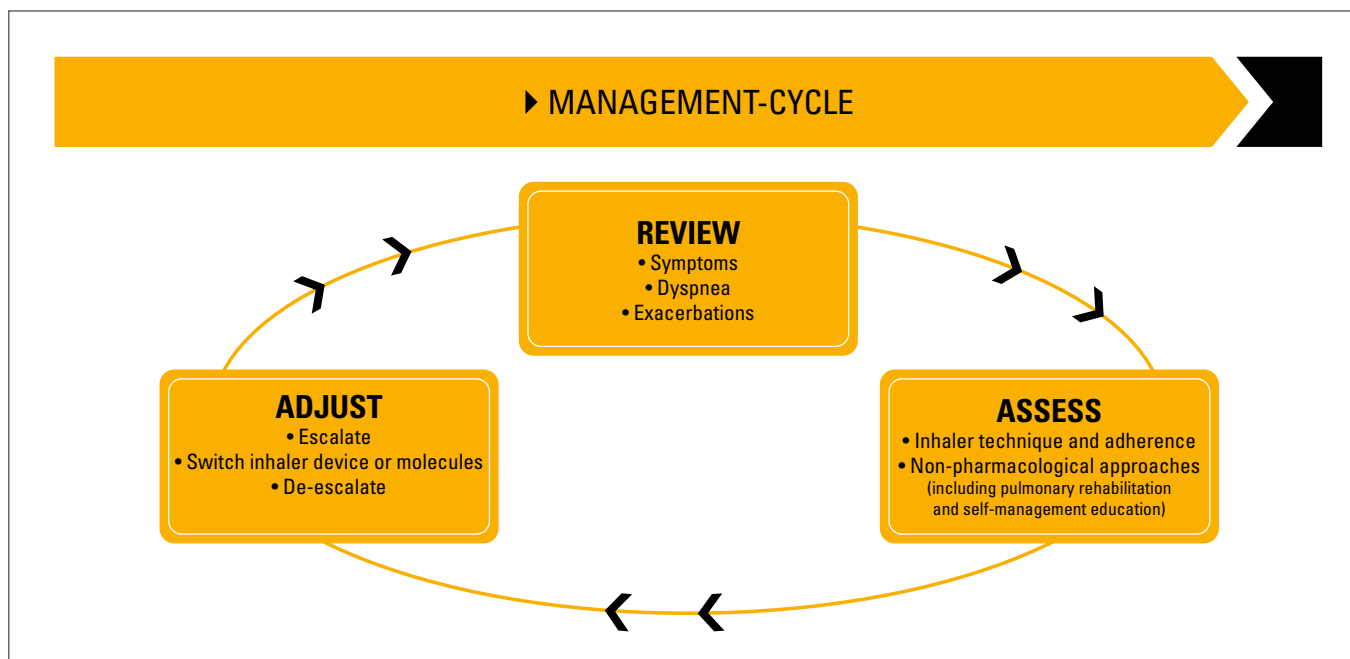


Abbildung 3: Managementzyklus (adaptiert nach GOLD 2019)

dann ein ICS-hältiges Regime empfohlen, wenn die Eosinophilen-Anzahl ≥ 300 pro μL beträgt.

Die initiale Therapie ist bei der Beurteilung des Therapieerfolges bzw. gemäß dem Managementzyklus dann beizubehalten, wenn das Ansprechen auf diese Behandlung als ausreichend erachtet werden kann. Im gegenteiligen Fall sollen „Atemnot“ oder „Exazerbationen“ – als das dominierende Behandlungs-

merkmal bzw. Problem – identifiziert und gemäß der GOLD-Empfehlungen 2020 [1], angepasst an die dominierende Herausforderung (entweder Atemnot oder Exazerbationen), eine entsprechende Therapiemodifikation vorgenommen werden (siehe Abbildung 4).

Wie bisher in Richtung einer dualen Bronchodilatation (LAMA + LABA) zu eskalieren sind Patienten, die mit nur

einem Bronchodilatator, LABA oder LAMA, behandelt werden. Ausgehend von einem Bronchodilatator kann jedoch in solchen Fällen auch eine LABA/ICS-Therapie erfolgversprechend sein, wenn eine deutliche Eosinophilie vorliegt (z. B. ≥ 300 Eosinophile oder ≥ 100 Eosinophile und ≥ 2 moderate Exazerbationen bzw. eine Hospitalisierung).

Sich am Pfad der Exazerbation zu orientieren, empfiehlt GOLD 2020 [1] auch dann, wenn beide Herausforderungen (Atemnot und Exazerbationen) gleichzeitig vorliegen. Können zumindest 100 Eosinophile pro μL nachgewiesen werden, sollten solche Patienten auf eine Triple-Therapie eskaliert werden, die beispielsweise unter einer konsequent und korrekt durchgeführten dualen Bronchodilatation weiterhin Exazerbationen erleiden. Allerdings erklärt GOLD 2020 Exazerbationen zu einer Ausschlussdiagnose, verbunden mit der Forderung, mögliche Differentialdiagnosen zu bedenken und auszuschließen (Abbildung 5).

Für den Einsatz von ICS enthalten die GOLD 2020-Empfehlungen eine Art

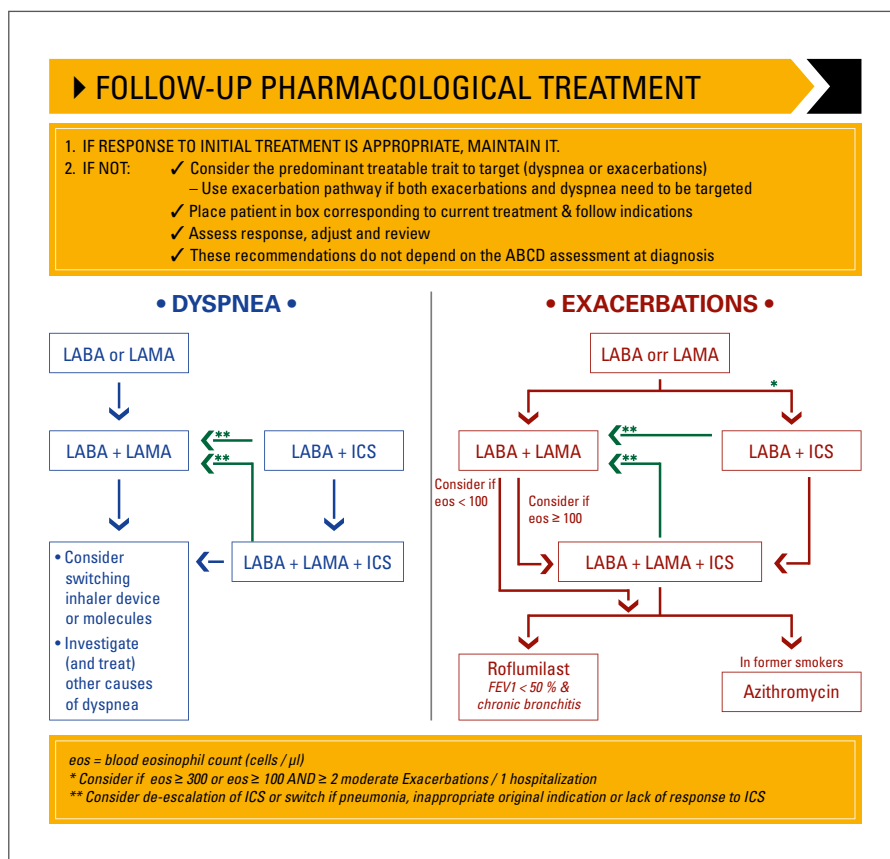


Abbildung 4: Follow-up der pharmakologischen Behandlung bei COPD (adaptiert nach GOLD 2019)

„Ampel-System“ (rot, gelb, grün), welches zuvor im European Respiratory Journal [6] publiziert worden war.

Roflumilast, ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor, bei eingeschränkter Lungenfunktion ($FEV_1 < 50\%$) und der Symptomatik chronischer Bronchitis, wird von GOLD 2020 [1] weiterhin als perorale medikamentöse Add-on-Therapie empfohlen. Auch eine Dauerbehandlung mit Azithromycin (z. B. 500 mg / 1×1 an drei Tagen der Woche) ist denkbar, verlässliche Wirksamkeit konnte allerdings nur bei ehemaligen Rauchern gezeigt werden.

Explizit ist auch die Möglichkeit einer Deeskalation in den aktuellen GOLD-Empfehlungen 2020 [1] vorgesehen, also etwa bei fehlendem Ansprechen auf ICS, unangebrachter ursprünglicher Indikation oder Auftreten von Pneumonien, beispielsweise die Reduktion von einer Triple-Therapie hin zur alleinigen Bronchodilatation.

Bei nachweislichem Vitamin-D-Mangel zeigt eine Vitamin-D-Supplementation einen günstigen Effekt auf die Exazerbationsrate, weshalb es dafür in dieser Konstellation nun eine Empfehlung gibt (siehe dazu Abbildung 6).

■ Nicht-medikamentöse COPD-Therapie

Eine Lungenvolumsreduktion durch Operation (Lung Volume Reduction Surgery, LVRS), Lungentransplantation, Bullektomie, Lungenvolumsreduktion durch bronchoskopische Interventionen (Bronchoscopic Lung Volume Reduction, BLVR), pneumologische Rehabilitation und Atemphysiotherapie, nicht-invasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV), Langzeitsauerstofftherapie und selbstverständlich eine erfolgreiche Raucherentwöhnung zählen unter anderem zur nicht-medikamentösen und interventionellen Therapie.

Die Lungentransplantation stellt bei korrekt selektierten Patienten mit sehr schwerer COPD eine effektive Möglichkeit zur Verbesserung von Lebensqualität und körperlicher Belastbarkeit dar, während durch die endoskopischen Alternativen der Lungenvolumsreduktion (BLVR) bei starker Lungenüberblähung eine signifikante Verbesserung von FEV_1 (Ein-Sekunden-Kapazität) und Belastbarkeit (gemessen am 6-Minuten-Gehtest) erreicht werden kann. Als Standard etabliert hat sich hierbei die Doppel-Lungentransplantation, die einen zusätzlichen Überlebensvorteil gegenüber der Single Lung-Transplantation zeigt.

▶ DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COPD EXACERBATION

WHEN THERE IS CLINICAL SUSPICION OF THE FOLLOWING ACUTE CONDITIONS, CONSIDER THE FOLLOWING INVESTIGATIONS:

- ▶ PNEUMONIA
 - Chest radiograph
 - Assessment of C-reactive protein (CRP) and/or procalcitonin
- ▶ PNEUMOTHORAX
 - Chest radiograph or ultrasound
- ▶ PLEURAL EFFUSION
 - Chest radiograph or ultrasound
- ▶ PULMONARY EMBOLISM
 - D-dimer and/or Doppler sonogram of lower extremities
 - Chest tomography – pulmonary embolism protocol
- ▶ PULMONARY EDEMA DUE TO CARDIAC RELATED CONDITIONS
 - Electrocardiogram and cardiac ultrasound
 - Cardiac enzymes
- ▶ CARDIAC ARRHYTHMIAS – ATRIAL FIBRILLATION/FLUTTER
 - Electrocardiogram

Abbildung 5: Differentialdiagnosen bei Exazerbationen bei COPD (adaptiert nach GOLD 2020)

▶ INTERVENTIONS THAT REDUCE THE FREQUENCY OF COPD EXACERBATIONS

INTERVENTION CLASS	INTERVENTION
Bronchodilators	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Corticosteroid-containing regimens	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Anti-inflammatory (non-steroid)	Roflumilast
Anti-infectives	Vaccines Long Term Macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine Carbocysteine
Various others	Smoking Cessation Rehabilitation Lung Volume Reduction Vitamin D

Abbildung 6: Interventionen zur Reduktion der Frequenz von Exazerbationen bei COPD (adaptiert nach GOLD 2020)

In Hinblick auf Verbesserung von Dyspnoe, Gesundheitszustand und körperlicher Belastbarkeit besteht für pneumologische Rehabilitation Evidenzgrad A. Gute Evidenz besteht außerdem für eine Verbesserung des Selbstmanagement der Patienten und Reduktion von Exazerbationen mit Hospitalisierungsbedarf dank pneumologischer Rehabilitationsprogramme, womit diese eine der kosteneffizientesten COPD-Behandlungsstrategien darstellen und ab Stadium GOLD II bzw. Klassifikation „B“ empfohlen ist.

Sehr gute Erfolge sowohl während akuter Exazerbationen mit akutem respiratorischem Versagen, wie auch für die Phasen stabiler Erkrankung, sind für die nicht-invasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV) nachgewiesen. Durch BIPAP-

Therapie (bilevel positive airway pressure) bei hyperkapnischen Patienten (erhöhtes paCO_2) bzw. durch CPAP-Therapie (Continuous positive Airway-Pressure) bei Koinzidenz von COPD und obstruktiver Schlafapnoe zeigen sich Vorteile in Hinblick auf das Überleben und für die Reduktion von Krankenhaus- (wieder-) aufnahmen.

Eine effiziente Raucherentwöhnung, regelmäßige körperliche Aktivität, sowie ausgewählte Schutzimpfungen zählen in allen Stadien und Risikoklassifikationen zu den empfohlenen nicht-pharmakologischen Maßnahmen bei COPD.

Zur Risikominimierung in Hinblick auf komplikationsbehaftete Verläufe werden bei COPD Schutzimpfungen gegen Pneumokokken und Influenza angeraten. Der optimale Impfschutz gegen Influenza ist durch eine Vakzination im Spätherbst mit dem jeweils für diese Wintersaison optimal angepassten Impfstoff möglich.

In Hinblick auf den Schutz gegen Pneumokokken wird eine sequentielle Impfung empfohlen, wobei zuerst der 13-valente Konjugat-Impfstoff (PCV13) und anschließend, in einem Abstand von mindestens acht Wochen, eine Impfung mit dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) erfolgen soll. Der empfohlene Mindestabstand von acht Wochen zwischen den beiden Impfungen ist insofern als Kompromiss zu verstehen, als ein längerer Abstand prinzipiell eine bessere Impfantwort bedeuten kann, andererseits jedoch ein kürzerer Abstand mit einem geringeren Risiko einer zwischenzeitlichen Infektion mit einem durch PCV13 nicht abgedeckten Serotyp einhergeht.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Mai 2020) ist noch kein Impfstoff gegen eine Coronavirus-Infektion (SARS-CoV-2, COVID-19) verfügbar. Aus heutiger Sicht wird auch die Vakzination gegen SARS-CoV-2 gerade für Patientinnen und Patienten mit COPD empfehlenswert sein.

■ COPD und COVID-19

Gerade in Zeiten von COVID-19 sollten COPD-Patienten ihre Therapie möglichst konsequent durchführen, um Exazerbationen, also die gefürchteten akuten Verschlechterungen der COPD, möglichst zu verhindern. Generell trägt die regelmäßig verwendete Medikation bei COPD zu einer guten Kontrolle der Erkrankung bei, weshalb eine hohe Therapieadhärenz gerade in Zeiten von SARS-CoV-2 von Vorteil ist.

Da COPD typischerweise von Atemnot und Husten begleitet ist, lässt sich eine SARS-CoV-2 Infektion bei diesen Patienten am ehesten über plötzlich stark zunehmende Atemnot und Fieber erkennen. Dem Fieber könnte eine Exazerbation, aber eben auch eine SARS-CoV-2-Infektion zugrunde liegen. Weitere Symptome, die auf COVID-19 hindeuten, sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall sowie Verlust des Geschmacks- und Geruchsinns. Während systemische Glukokortikoide bei COVID-19 derzeit nicht empfohlen sind, ist ihr Einsatz zur Behandlung der gewöhnlichen COPD-Exazerbation durchaus gerechtfertigt.

Bei bestätigter SARS-CoV-2-Infektion haben auch Patienten mit einer chronischen Atemwegserkrankung durchaus Chancen auf einen milden Verlauf, der in häuslicher Isolierung bewältigt werden kann. Empfohlen sind hier fiebersenkende Maßnahmen, um allzu hohes, den Kreislauf belastendes Fieber zu vermeiden, sowie ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Die Sauerstoffsättigung kontrollieren viele COPD-Patienten auch in stabilen Phasen ihrer Erkrankung selbstständig mit einem Fingerpulsoximeter. Fällt diese unter den sonst üblichen Bereich, sollte ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Fehlt die Möglichkeit, die Sauerstoffsättigung zuhause zu kontrollieren, sollte die Atemsituation genau beobachtet werden. Zunehmende Atemnot in Ruhe oder bei minimaler körperlicher Belastung ist ein Grund, ärztliche Hilfe zu suchen.

■ Conclusio

Nach wie vor ist COPD mit keiner medikamentösen oder nicht-medikamentösen Maßnahme heilbar. Berechtigte Hoffnung geben jedoch die guten und immer besser maßgeschneiderten Therapiemöglichkeiten, die eine sehr ausführliche und übersichtliche Darstellung in den aktuellen GOLD-Empfehlungen finden (www.goldcopd.org).

Literatur:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD); 2020 Report; www.goldcopd.org
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD); 2018 Report; www.goldcopd.org
3. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, 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.
4. Lipson D, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, for the IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New Engl J Med* 2018; 378: 1671–80.
5. Wedzicha J, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, for the FLAME Investigators. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222–34.
6. Agustí A, Fabbri L, Singh D, Vestbo J, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52: pii1801219.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, KH Nord,
Wien

Lecture Board:

Prim. PD Dr. Georg Christian Funk, Wien
Prim. Dr. Markus Rauter, Klagenfurt

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Pneumologie Online werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt OK

meindfp.at

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

COPD – Aktuelles

1. Welche Aussage zur Klassifikation der COPD ist korrekt?

a) Die Klassifikation A-D berücksichtigt besonders die Lungenfunktionseinschränkung und Exazerbationshistorie.
b) Die Klassifikation A-D berücksichtigt besonders die Lungenfunktionseinschränkung und Symptomatik.
c) Die Klassifikation A-D berücksichtigt besonders die Symptomatik und Exazerbationshistorie.
d) Die Klassifikation A-D berücksichtigt besonders die Exazerbationshistorie und Eosinophilie.
e) Die Klassifikation A-D berücksichtigt besonders die Lungenfunktionseinschränkung und Eosinophilie.

2. Welche Aussage zur medikamentösen Therapie der COPD ist zutreffend?

a) Inhalative Kortikosteroide (ICS) sind die Basistherapie der COPD.
b) Inhalative Bronchodilatoren sind die Basistherapie der COPD.
c) Orale Kortikosteroide sollen auch abseits von Exazerbationen regelmäßig verwendet werden.
d) Kortikosteroide sind in erster Linie bei niedrigen Eosinophilenkonzentrationen (< 100/ul) indiziert.
e) Kombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und Bronchodilatoren sind in erster Linie für Patienten ohne Exazerbationshistorie empfohlen.

3. Welche Aussage zur nicht-medikamentösen Therapie der COPD ist korrekt?

a) Pneumologische Rehabilitation ist ausschließlich für sehr leichte COPD indiziert.
b) Pneumologische Rehabilitation ist ausschließlich für sehr schwere COPD indiziert.
c) Empfohlene Schutzimpfungen bei COPD richten sich gegen Pneumokokken und gegen Influenza.
d) Bronchoskopische Lungenvolumsreduktion (BLVR) ist nur indiziert, wenn keine Lungenüberblähung vorliegt.
e) Nicht-invasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV) ist speziell bei Patienten mit erniedrigten CO₂-Konzentrationen (Hypokapnie) indiziert.

AUTOR
Prim. Priv.-Doz.
B. Lamprecht, Linz

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann
Arztnummer: t68880-30
[Stammdaten ändern](#)
[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Bronchiectasien: Ursachen, Folgen und Therapie*

E. Eber

Eine lange Reihe von Differenzialdiagnosen des Asthma bronchiale kann mit Bronchiectasien einhergehen. Dazu zählen unter anderem kongenitale Malformationen der Atemwege und der Lungen, gastro-ösophagealer Reflux, zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose), Zilienfunktionsstörungen und Immunmangelerkrankungen.

Heute werden Bronchiectasien nicht mehr als zwangsläufig irreversibel angesehen, da insbesondere milde Formen der Erweiterung der Atemwege reversibel sein können. Definitionsgemäß liegt eine Bronchiectasie vor, wenn das Verhältnis des Durchmessers des Bronchus zur begleitenden Pulmonalarterie („bronchoarterial ratio“, BAR) bei $> 1,0$ – $1,5$ liegt. Dieser Wert gilt für Erwachsene und muss bei standardisiertem Lungenvolumen gemessen werden [1, 2].

■ Protrahierte bakterielle Bronchitis (PBB)

Als Vorläufer der Bronchiectasien spielt die PBB vor allem in der Pädiatrie – jedoch hin bis zum jungen Erwachsenenalter – eine Rolle. Die ursprünglich Mikrobiologie-basierte Definition wurde später zu einer Klinik-basierten Definition modifiziert („PBB-clinical“). Diese umfasst einen unspezifischen feuchten Husten von mehr als vier Wochen Dauer mit Fehlen von Symptomen oder Zeichen anderer Hustenursachen und Resolution des Hustens innerhalb von zwei Wochen unter geeigneter oraler antibiotischer Therapie [3, 4]. Es existiert auch eine „PBB-extended“-Form (4 Wochen antibiotische Therapie erforderlich) und eine „recurrent PBB“ (> 3 Episoden PBB pro Jahr) [5]. Typischerweise liegen bei der PBB keine (oder nur geringe unspezifische) radiologischen Veränderungen vor. Zur Epidemiologie existieren kaum Daten. An spezialisierten Abteilungen dürfte die PBB jedoch eine der häufigsten Ursachen für chronischen feuchten Husten bei Kindern sein [6].

Bei der PBB besteht darüber hinaus eine Assoziation mit Atemwegsmalazie, wobei unklar ist, ob es sich dabei um eine prädisponierende Anomalie oder um eine Konsequenz der PBB handelt [7].

Bei den bei PBB nachzuweisenden Keimen handelt es sich um typische Bronchiectasiekeime wie nicht typisierbarer *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* [4]. Bei 30 bis 50 Prozent der Patienten finden sich multiple bakterielle Pathogene. Insbesondere beim Nachweis



E. Eber

von *Pseudomonas aeruginosa* sollte an das Vorliegen anderer Erkrankungen wie etwa CF gedacht werden.

Betroffen sind typischerweise junge Kinder (< 6 Jahre) in gutem Allgemeinzustand, ohne systemische Symptome und ohne Zeichen für Sinus- oder Ohrerkrankungen oder für eine chronische suppurative Lungenerkrankung. Wachstum und Entwicklung gehen normal vonstatten. Über der Lunge finden sich gelegentlich Rasselgeräusche, das

Thoraxröntgen ist – abgesehen von peribronchialen Veränderungen – normal oder nahezu normal, ebenso findet sich eine normale Lungenfunktion.

Die Therapie besteht in der Gabe eines oralen Antibiotikums für zwei Wochen, wobei die Wahl oft empirisch getroffen wird – geleitet durch lokale Gegebenheiten bezüglich der Antibiotikassuszeptibilität. Häufig kommen Amoxicillin und Clavulansäure zum Einsatz, alternativ Cephalosporine der 2. oder 3. Generation, Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Makrolide. Die Rolle von Azithromycin ist nicht definiert [8]. Die Atemphysiotherapie spielt mit Ausnahme der Kinder, die unter einer Atemwegsmalazie leiden, keine Rolle.

Die Krankheitsverläufe gestalten sich sehr unterschiedlich [9]. Drei Viertel der Kinder werden unter (prolongierter) Antibiotikatherapie beschwerdefrei, es folgen jedoch teilweise unterschiedlich häufige Rückfälle. Gründe für das Therapieversagen können fehlende Adhärenz oder zugrunde liegende Erkrankungen sein. Letzteres erfordert eine weitere Evaluierung. Im Durchschnitt entwickeln knapp zehn Prozent der betroffenen Kinder in der Folge Bronchiectasien [10].

■ Tracheo- / Bronchomalazie

Tracheo- bzw. Bronchomalazie bezeichnet eine Schwäche der Atemwegswand, häufig bedingt durch Reduktion und / oder Atrophie der longitudinalen elastischen Fasern oder einen reduzierten Umfang des Trachealknorpels. Neben angeborenen Formen existieren erworbene mit Degeneration des Knorpels.

Die Inzidenz der Tracheomalazie beträgt etwa 1:2.000. Dabei kommt es im Bereich der intrathorakalen Trachea in der Expiration zu einer dynamischen Atemwegskompression mit konsekutiver Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance und bronchopulmonalen Infektionen, die Bronchiectasien nach sich ziehen können.

Die Therapie der Tracheo- bzw. Bronchomalazie kann in der Mehrzahl der Fälle konservativ mittels eher aggressiverer Antibiotika- und Atemphysiotherapie durchgeführt werden. Bei

* Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Ernst Eber, Leiter der Klinischen Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie, Vorstand der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

einer Minderheit der Patienten sind eine chirurgische Therapie und / oder Langzeit-CPAP oder -Beatmung erforderlich.

Beim Mounier-Kuhn-Syndrom handelt es sich um eine Tracheobronchomegalie mit Dilatation der Trachea und der Hauptbronchien mit trachealen Ausbuchtungen und wiederholten Infekten des unteren Respirationstraktes [11]. Eine weitere Rarität stellt das Williams-Campbell-Syndrom dar. Dabei liegen generalisierte Bronchiektasien assoziiert mit Defizienz des Knorpels im Bronchialbaum vor [12].

■ Zystische Fibrose (CF)

CF ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im CFTR-Gen bedingt ist. Bis Jänner 2020 waren 2.075 Mutationen bekannt, von denen die häufigste Mutation F508del in Österreich auf über 60 Prozent der CF-Chromosomen vorkommt. „Nur wenige Mutationen kommen bei mehr als ein Prozent CF-Chromosomen vor“, so Eber. Dies weist darauf hin, dass es sich bei CF um keine einheitliche Erkrankung handelt, da unterschiedliche Mutationen unterschiedliche Auswirkungen haben. Die Mutationen können unterschiedlichen CFTR-Mutationsklassen (I–VI) zugeordnet werden.

Das defekte bzw. fehlende CFTR-Protein führt über Veränderungen an der Oberfläche des Bronchialepithels zu gestörter mukoziliärer Clearance und in weiterer Folge zu Bronchusobstruktion, bakterieller Infektion, Entzündung, Gewebeschädigung und letztendlich Bildung von Bronchiektasien und über diese zur respiratorischen Insuffizienz. In dieser Abfolge kann es zu zahlreichen Rückkoppelungsmechanismen kommen.

Dementsprechend breit gefächert sind die Phänotypen der CF, die von weitgehend gesunden Individuen über unterschiedlich ausgeprägte Schweregrade von Lungen- bzw. Pankreas-symptomen und andere Organmanifestationen reichen können. Obwohl die CF eine Multiorganerkrankung darstellt, sind mehr als 85 Prozent der Mortalität der pulmonalen Manifestation geschuldet [13]. Die früheste Ausbildung von Bronchiektasien kann bereits im dritten Lebensmonat erfolgen [14]. Die Lungenfunktion ist ebenfalls bereits bei jungen Säuglingen pathologisch.

Die drei wichtigsten Pfeiler der konventionellen Therapie bilden hochkalorische Ernährung und Pankreasenzym-Substitution, Atemphysiotherapie und anti-infektiöse Therapie.

Zwei rezente randomisierte Studien konnten zeigen, dass eine längerfristige Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung die Lungenbelüftung (LCI, „lung clearance index“) bei Kindern mit CF signifikant verbessert [15, 16]. Diese Therapie eignet sich nicht nur für CF, sondern auch für Bronchiektasien anderer Ursache.

Die beiden bedeutendsten Keime bei CF stellen *P. aeruginosa* und *S. aureus* dar. Für beide Keime wird bis heute nicht nur die Frage nach der optimalen Behandlung diskutiert, sondern auch darüber, ob Medikamente bereits zur Prävention eingesetzt werden sollen [17]. Die Komplexität des Themas bzw. den Mangel an Evidenz spiegeln auch die Guidelines der European Respiratory Society (ERS) zum Management von Bronchiek-

tasien bei Erwachsenen wider, die verschiedene Möglichkeiten der Behandlung einer Erstinfektion mit *P. aeruginosa* nebeneinander stellen [18]. Von Bedeutung ist jedenfalls eine möglichst rasche Eliminierung des Keims. Inhalative Antibiotika spielen insbesondere in der Langzeittherapie von Bronchiektasien – sei es im Rahmen einer CF oder anderer Erkrankungen – eine große Rolle.

Pulmonale Exazerbationen verschlechtern langfristig die Lungenfunktion bei CF. Daher ist deren Therapie besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Dies gilt auch für Bronchiektasien bei Erwachsenen. Die ERS-Guidelines empfehlen spätestens ab drei Exazerbationen pro Jahr eine Optimierung der Therapie (Antibiotikawechsel etc.).

Zur kausalen Therapie der CF sind bisher in Europa drei CFTR-Modulatoren-Präparate zugelassen, die Zulassung eines vierten sollte im Laufe des Jahres 2020 erfolgen.

■ Primäre ziliäre Dyskinesie (PCD)

Bei der PCD handelt es sich um eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der im Gegensatz zu CF viele unterschiedliche Gene betroffen sein können. Dies erklärt auch die große Heterogenität der Erkrankung. Bei Abklärung von bis dahin „idiopathischen“ Bronchiektasien wird bei bis zu zehn Prozent der Fälle letztendlich eine PCD diagnostiziert.

Gemeinsam ist der Krankheitsgruppe eine abnorme Zilienfunktion, die in der Mehrzahl der Fälle mit einer abnormen Ultrastruktur der Zilien assoziiert ist. Die Fehlfunktion der Zilien führt im gesamten Respirationstrakt zu einer Verminderung der mukoziliären Clearance. Dies macht sich häufig bereits in der Neugeborenenperiode als „rinnende Nase“ bemerkbar. Es kommt zu wiederholten bzw. chronischen Infekten im gesamten Respirationstrakt und letztendlich zu Bronchiektasien und Hörminderung. Etwa die Hälfte der Patienten mit PCD weist einen Situs inversus auf, nicht selten kommen Herzfehler vor.

Bei Adoleszenten und Erwachsenen sollte das Vorliegen einer PCD unbedingt in Betracht gezogen werden, wenn zusätzlich zu Bronchiektasien eine chronische mukopurulente Sputumproduktion, eine progrediente Atemwegsobstruktion oder ein gemischtes Bild in der Lungenfunktion, eine Polyposis nasi oder männliche Infertilität bestehen. Aufgrund der Heterogenität des Phänotyps, der unspezifischen Symptome und des Fehlens eines spezifischen diagnostischen Tests wird die Diagnose häufig verzögert oder gar nicht gestellt. Die Guidelines der ERS empfehlen als Basisuntersuchungen die Bestimmung des nasalen NO (bei PCD erniedrigt) und die HSVA (high-speed Videoanalyse) [19]. Therapeutisch kommen in erster Linie Atemphysiotherapie und individuell Antibiotika zum Einsatz. Routinemäßig nicht empfohlen werden Mukolytika und chirurgische Therapie [20].

Literatur:

1. Kapur N, Masel JP, Watson D et al. Bronchoarterial ratio on high-resolution CT scan of the chest in children without pulmonary pathology: need to redefine bronchial dilatation. *Chest* 2011; 139: 1445–50.
2. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *Lancet* 2018; 392: 866–79.

3. Chang AB, Upham JW, Masters IB et al. Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 225–42.
4. Kantar A, Chang AB, Shields MD et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J* 2017; 50.
5. Gilchrist FJ. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev* 2019; 31: 75–81.
6. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM et al. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129: 1132–41.
7. Kompare M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *J Pediatr* 2012; 160: 88–92.
8. Bush A. Azithromycin is the answer in paediatric respiratory medicine, but what was the question? *Paediatr Respir Rev* 2020; 34: 67–74.
9. Pritchard MG, Lenney W, Gilchrist FJ. Outcomes in children with protracted bacterial bronchitis confirmed by bronchoscopy. *Arch Dis Child* 2015; 100: 112.
10. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest* 2016; 150: 1101–8.
11. Krustins E, Kravale Z, Buls A. Mounier-Kuhn syndrome or congenital tracheobronchomegaly: a literature review. *Respir Med* 2013; 107: 1822–8.
12. Williams H, Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch Dis Child* 1960; 35: 182–91.

13. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891–904.
14. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros* 2016; 15: 147–57.
15. Stahl M, Wielputz MO, Ricklefs I et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A randomized, double-blind, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1238–48.
16. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S et al. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 802–9.
17. Eber E, Thalhammer GH, Zach MS. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 438–9.
18. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: pii 1700629.
19. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49: pii 1601090.
20. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev* 2016; 18: 39–45.

Update Asthma bronchiale*

R. Buhl

■ Bedarfsmedikation

Die Verwendung der Fixkombination eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) mit einem schnell-wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum – konkret ICS/Formoterol – nicht nur als Erhaltungs-, sondern auch als reine Bedarfsmedikation (nur bei Symptomen) wird mittlerweile beispielsweise in den GINA-Empfehlungen (<https://ginasthma.org/>) oder in der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma des Deutschen Instituts für Qualität in der Medizin (<https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>) empfohlen.

Richtungsweisend waren die SYGMA1- und -2-Studien [1, 2]. Diese zeigten, dass die Bedarfsmedikation mit einer Kombination aus Budesonid/Formoterol zur Vermeidung von Exazerbationen bei mildem Asthma der GINA-Stufen 1 und 2 gleich wirksam wie eine Budesonid-Erhaltungstherapie war, die Patienten jedoch einer substanziell geringeren ICS-Dosis ausgesetzt waren. Dass diese Studienergebnisse auch in die Praxis übertragbar sind, wurde in der Novel START-Studie nachgewiesen [3]. In dieser offenen Studie erhielten Patienten der GINA-Stufen 1 und 2 nach der Arzt Diagnose Asthma entweder nur das raschwirksame Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) Salbutamol bei Bedarf oder ICS/Formoterol bei Bedarf oder ICS als Dauertherapie plus Salbutamol bei Bedarf. Die Ergebnisse fielen ähnlich aus wie in den SYGMA-Studien: Patienten mit ICS/Formoterol bei Bedarf erlitten ähnlich viele Exazerbationen wie Patienten mit ICS als Erhaltungstherapie, aber nur etwa halb so viele wie Patienten mit alleinigem SABA bei Bedarf. Bei den schweren Exazerbationen erwies sich die ICS/Formoterol-Gruppe den beiden anderen sogar als deutlich überlegen [4]. Grund dafür ist, dass in der Praxis bei zunehmenden Beschwerden ICS/Formoterol häufiger genommen



R. Buhl

wird und damit die ICS-Dosis gleichzeitig hochtriiert wird. Daher sinkt die Zahl der schweren Exazerbationen.

Das Argument, dass bei einer reinen Bedarfsmedikation die Entzündung zwischen den Einnahmezeiten wieder aufflammen könnte, wurde durch die Messung des FeNO als Entzündungsmarker bei Asthma entkräftet. Die gemessenen Werte differierten zwischen der Budesonid/Formoterol-Bedarfsmedikation und der Gruppe mit Budesonid als Erhaltungstherapie kaum. Ursache dafür ist der Umstand, dass mildes Asthma *a priori* nur wenig Entzündungsaktivität aufweist.

Eine Asthmatherapie mit SABA allein ist keineswegs unbedenklich, wie eine Kohortenstudie als Teil des SABINA- (SABA use IN Asthma-) Programms zeigt. Die Auswertung von schwedischen Asthmapatienten mit zwei oder mehr Verordnungen antiobstruktiver Medikamente pro Jahr ergab, dass die Therapie mit SABA sowohl mit einer erhöhten Exazerbationsrate als auch mit gesteigerter Mortalität assoziiert war [5]. Daher empfiehlt GINA bei Asthmapatienten in Stufe 1 oder 2 eine Bedarfstherapie mit der Kombination niedrigdosiertes ICS/Formoterol[#] oder der Gabe eines niedrigdosierten ICS immer dann, wenn ein SABA eingenommen wird, als gleichwertige Therapieoptionen. Ist ein mehr als dreimal wöchentlicher bis täglicher Bedarf an ICS/Formoterol gegeben, sollte es als Erhaltungs- und Bedarfstherapie verabreicht werden. In den Therapie-Stufen 3 bis 5 sollte ICS/Formoterol allerdings nur dann als Bedarfstherapie eingesetzt werden, wenn auch die Erhaltungstherapie aus ICS/Formoterol besteht.

■ Typ-2-Asthma

Per definitionem liegen beim Typ-2-Asthma im Blut und/oder den Atemwegen Eosinophile oder eine Allergie oder hohe

* Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl, Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

[#] Off-label; Daten existieren nur mit Budesonid/Formoterol

FeNO-Werte vor. Patienten mit Typ-2-Asthma sprechen auf Glukokortikoide und auf Inhibitoren der Typ-2-Entzündung an [6]. Kennzeichen sind eine Eosinophilie im Blut $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO ≥ 20 ppb oder das Vorliegen einer Allergie. Nach wie vor stellt die als pathologisch zu wertende Höhe der Eosinophilenzahl einen großen Diskussionspunkt dar. Daten einer österreichischen Untersuchung konnten zeigen, dass in der gesunden Bevölkerung aller Altersschichten die Zahl der Eosinophilen im Blut nicht über $100/\mu\text{l}$ liegt [7].

Bisher fand diese Typisierung des Asthmas nur beim schweren Asthma Eingang in die Praxis. Dass Typ-2-Asthma auch bei mildem Asthma relevant ist, konnte in einer Studie nachgewiesen werden, die ICS mit einem LAMA bei Asthma ohne Blut-Eosinophilie und bei eosinophilem Asthma verglich [8]. Während sich beim nicht-eosinophilen Asthma keine signifikante Differenz im Therapieansprechen zwischen den beiden Gruppen zeigte, sprachen beim milden eosinophilen Asthma mehr Patienten besser auf ICS als auf LAMA an.

■ DP2-Rezeptor-Antagonisten

Prostaglandine vom Typ D2 werden von aktivierten Mastzellen produziert und stehen bei Allergie und Asthma im Zentrum des Geschehens. Prostaglandin D2 setzt sowohl an der glatten Atemwegsmuskulatur als auch am Lungenepithel, an den Th2-Lymphozyten – bei allergischem Asthma –, an ILC2 und am eosinophilen Granulozyten an. Die Blockierung von Prostaglandin D2 durch einen Antagonisten stellt damit einen Ansatzpunkt für eine potente neue Therapie dar [9–11]. Der entscheidende Punkt wird sein, ob DP2-Rezeptor-Antagonisten Exazerbationen verhindern können. Positive Ergebnisse dazu lieferte u.a. eine Phase-II-Studie mit Timapiprant bei schwerem eosinophilem Asthma [12]. Diese Hoffnungen wurden allerdings durch zwei Phase-III-Studien mit Fevipiprant relativiert, die keinen signifikanten Effekt auf moderate bis schwere Exazerbationen nachweisen konnten. Weitere Studien mit Fevipiprant wurden daraufhin nicht mehr initiiert.

■ Schweres Asthma

Bei Asthma, das schwierig zu behandeln ist, sollte in erster Linie das Management optimiert werden. Dies beinhaltet Asthaschulung, Optimierung der Therapie – beispielsweise durch Überprüfung der Inhalationstechnik oder Umstellung auf die Formoterol/ICS-Erhaltungs- und Bedarfstherapie –, Behandlung von Komorbiditäten, Erwägung einer zusätzlichen Therapie mit Nicht-Biologika und nicht-medikamentöse Interventionen wie beispielsweise Rauchstopp, Bewegung und Grippeimpfung. Wenn nach optimiertem Management und unter optimierter Therapie das Asthma nach drei bis sechs Monaten immer noch unkontrolliert bleibt, wird von „schwerem Asthma“ gesprochen.

Eine deutsche Untersuchung hat gezeigt, dass in dieser Gruppe nach wie vor zu viele Patienten dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden [13]. Die Patienten wurden aus knapp 1.300 allgemeinmedizinischen Praxen und aus 28 pneumologischen Praxen rekrutiert. Etwa sechs Prozent der Patienten in allgemeinmedizinischen Praxen und neun Prozent der Patienten in pneumologischen Praxen er-

hielten systemische Kortikosteroide an mehr als 30 Tagen pro Jahr. Bei Patienten mit schwerem Asthma aus dem deutschen Asthmaregister lag der Anteil der Patienten mit systemischen Kortikosteroiden sogar bei knapp 40 Prozent [14]. Für diese Patienten existieren mit den Biologika wirksame Therapiealternativen.

Zunächst muss jedoch noch einmal die Diagnose schweres Asthma überprüft werden, der Patient muss eine adäquate Therapie erhalten (Hochdosis-ICS + LABA + LAMA) und eine Phänotypisierung des Asthmas ist vorzunehmen. Insbesondere muss die Gabe einer ausreichend hohen Dosis an ICS gewährleistet sein, bevor an den Einsatz von Biologika gedacht wird. In einer kleinen Untersuchung wurden zum Nachweis des Effekts der Steigerung der ICS-Dosis die Eosinophilenzahl im Blut herangezogen [15]. Bei elf Asthmapatienten, die trotz einer Therapie mit ICS + LABA ± LAMA unkontrolliert waren, wurde die ICS-Dosis auf $2.000 \mu\text{g}$ Beclometason oder ein Äquivalent pro Tag gesteigert. Diese Steigerung führte zu einer Senkung der Bluteosinophilen von $560/\mu\text{l}$ auf $320/\mu\text{l}$. Obwohl nicht publiziert, darf vermutet werden, dass mit dieser Senkung der Bluteosinophilen auch eine klinische Besserung einhergegangen ist.

■ Biologika

Bezüglich der Diagnose eines allergischen Asthmas kann es manchmal hilfreich sein, den Patienten einer erweiterten Allergietestung zu unterziehen. Dies geschah in der Studie IDENTIFY, in der 362 Patienten mit schwerem „nicht allergischen“ Asthma auf 35 Aeroallergene untersucht wurden [16]. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten wurde eine Sensibilisierung gegen ein oder mehrere Aeroallergene gefunden.

Patienten, auf die die Einschlusskriterien nicht korrekt zutreffen, profitieren weniger von einer Biologikatherapie. Eine belgische Studie untersuchte über 2.000 Patienten, bei denen eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab initialisiert wurde [17]. Es wurden die Verordungskriterien für die Zeit vor Therapiebeginn erhoben und es stellte sich heraus, dass lediglich knapp ein Viertel der Patienten die notwendigen Kriterien (ICS/LABA ≥ 75 % der Tage und ≥ 2 Exazerbationen) erfüllten. Dies waren aber auch jene Patienten, die von der Therapie mit Omalizumab am meisten im Hinblick auf Reduktion von Hospitalisationen und oralen Kortikosteroiden profitierten. Bei den Patienten, auf die die Einschlusskriterien nicht zutrafen – die also leichter krank waren –, ließen sich nur geringe Effekte nachweisen. Biologika sollten daher nur Patienten erhalten, die die Verordungskriterien erfüllen.

In der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper sind derzeit drei Substanzen verfügbar, nämlich Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab (ein Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper). Mittlerweile ist für diese Antikörpergruppe eine lang dauernde Wirksamkeit nachgewiesen (COLUMBA-Studie mit Mepolizumab [18]). Aber nicht nur im Studiensetting, sondern auch in der täglichen Praxis konnte die Wirkung von Mepolizumab mittlerweile gezeigt werden [19]. Den besten Effekt erzielten Anti-IL-5-Antikörper bei Patienten mit hohen Werten an Eosinophilen und FeNO. Allerdings spricht nicht jeder Patient

auf jeden Antikörper gleich gut an [20]. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Diagnose nicht korrekt gestellt wurde.

Der Anti-IL-4-Rezeptor-Antikörper Dupilumab hat nun auch eine Zulassung zur Therapie der schwergradigen chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi erhalten [21]. Bei diesen Erkrankungen kann Dupilumab auch dann eingesetzt werden, wenn schweres oder sogar nur mildes Asthma vorliegt.

Das Therapieansprechen von Biologika bei schwerem Asthma sollte nach vier bis sechs Monaten evaluiert werden und bei ungenügendem Ansprechen auf ein anderes Biologikum umgestellt werden, sofern die Verordnungs-kriterien erfüllt sind [22]. Der Therapieeffekt hält an, solange die Therapie verabreicht wird.

Literatur:

1. O'Byrne PM et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–76.
2. Bateman ED et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877–87.
3. Beasley R et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–30.
4. Beasley R. et al. Pragmatic randomized controlled trial of budesonide/formoterol reliever therapy in adults with mild asthma. *ATS* 2019; D101: P525, p A7477.
5. Nwaru BI et al. Overuse of short-acting beta2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55: pii 1901872.
6. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57–65.
7. Hartl S et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; pii: 1901874.
8. Lazarus SC et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019; 380: 2009–19.
9. Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D(2) and T(H)2 inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 8–18.
10. Townley RG, Agrawal S. CRTH2 antagonists in the treatment of allergic responses involving TH2 cells, basophils, and eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 365–74.
11. Xue L et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1184–94.
12. Shrimanker R et al. Effect of timapirant, a DP2 antagonist, on airway inflammation in severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J* 2019; 54: RCT3784. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT3784
13. Lommatzsch M et al. Prevalence of the use of oral corticosteroids in asthma – a 3-year analysis in Germany. *Eur Respir J* 2019; 54: PA2556. doi: 10.1183/13993003.congress-2019
14. Buhl R et al. Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in severe asthma type 2-high and type 2-low airway inflammation in severe asthma. *AJRCCM* 2019; 199: A1332.
15. Lommatzsch M et al. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74: 417–8.
16. Schreiber J et al. Nonatopic severe asthma might still be atopic: Sensitization toward *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 2279–80 e2.
17. Verhamme KMC et al. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. *ERJ Open Res* 2019; DOI: 10.1183/23120541.00253-2018.
18. Khatri S et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742–51.
19. Harrison T et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITY-A study. *Europ Respir J* 2019; 54: OA2104. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2104
20. Bagnasco D et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real-life observation. *Allergy* 2019; 74: 2539–41.
21. Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638–50.
22. Holguin F et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: pii 1900588.

Update COPD*

C. F. Vogelmeier

Die GOLD-Empfehlungen 2019 unterteilen die Patienten in Bezug auf Therapie und Follow-up in die beiden Gruppen mit dem vorherrschenden Symptom „Dyspnoe“ bzw. dem Symptom „Exazerbationen“ [1].

■ Dyspnoe im Vordergrund

Für die Patienten mit vorwiegend Dyspnoe existieren relativ wenige medikamentöse Therapieoptionen: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA), langwirksame Anticholinergika (LAMA) oder eine Kombination beider. Sollte ein Patient initial mit einer LABA/ICS-Kombination behandelt worden sein, ist eine Eskalation zu LAMA/LABA/ICS möglich. Bei mangelndem Therapieerfolg sollte der Wechsel auf einen anderen Inhalator oder auf ein potenziell besser wirkendes Molekül überlegt werden, wofür es jedoch keine Evidenz gibt. Zudem sollte nach anderen Ursachen für Dyspnoe gefahndet werden.

Letzteres wird zum einen durch die zunehmende Multimorbidität der Patienten notwendig, zum anderen durch die geringe Spezifität des Symptoms Dyspnoe. Bei stabilen Patienten kann grundsätzlich nicht nur eine COPD, sondern eine kardiale Erkrankung oder beide Erkrankungen gleichzeitig vorliegen. Analog beim instabilen Patienten: Entweder handelt es sich um eine COPD-Exazerbation oder dekompensierte Herzinsuffizienz oder eine COPD-Exazerbation plus dekompensierte Herzinsuffizienz.

Eine Studie untersuchte Nichtraucher mit Herzinsuffizienz (NYHA II–IV, 33 % Auswurfraction, 32 % diastolische Dysfunktion) [2]. Nicht unerwartet fand sich bei Untersuchung der Lungenfunktion bei 39 Prozent der Patienten eine Restriktion, überraschenderweise jedoch auch bei 22 Prozent eine – der COPD sehr ähnliche – Obstruktion und bei 14 Prozent lag ein gemischtes Bild vor. Als wichtigster Risikofaktor für das Vorliegen einer Obstruktion erwies sich die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels (OR 4,5; $p = 0,047$).

Einen einfachen Maßstab für die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HfPEF) stellt der H2FPEF-Score dar [3]. Dieser setzt sich aus den klinischen Variablen BMI, Hypertonie, Vorhofflimmern, pulmonale Hypertension, Alter und Füllungsdruck in der Echokardiografie zusammen.

■ Exazerbationen im Vordergrund

Für die Entscheidung über die Verwendung von ICS bei COPD-Patienten, bei denen Exazerbationen im Vordergrund stehen, spielt die Zahl der Eosinophilen eine bedeutende Rolle. GOLD



C. F. Vogelmeier

gibt dazu folgende Empfehlung: Bei einer Bluteosinophilie > 300 Zellen/ μL werden ICS empfohlen, bei 100–300 Zellen/ μL kann der Einsatz von ICS in Erwägung gezogen werden und bei einer Eosinophilenzahl < 100 Zellen/ μL wird von ICS abgeraten.

Die Rationale für diese Empfehlung haben mehrere Analysen bzw. Studien gebildet, in denen jeweils der Therapiearm mit einem ICS einer Therapie ohne ICS im Hinblick auf Exazerbationsraten signifikant überlegen war [4, 5]. Die Wahrscheinlichkeit, dass ICS Exazerbationen verhindern können, steigt mit der Eosinophilenzahl [6]. Dieser Effekt stellt ein Kontinuum dar, sodass Grenzwerte etwas Artefizielles haben.

Von zentraler Bedeutung für den Einsatz von ICS ist auch die Exazerbationshistorie (zumeist im Jahr vor Einschluss in eine Studie). Zunächst überraschend zeigte sich in der IMPACT-Studie die Überlegenheit einer Therapie mit LABA/ICS über eine Therapie mit LABA/LAMA [7]. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu den Ergebnissen der FLAME-Studie [8]. Eine Subgruppenanalyse der IMPACT-Studie ergab jedoch, dass bei einer Historie von einer moderaten und keiner schweren Exazerbation (GOLD B) die beiden Therapiearme (LABA/LAMA versus LABA/ICS) gleichwertig waren, während bei einer Historie von ≥ 2 moderaten oder ≥ 1 schweren Exazerbation (GOLD D) die Therapie mit LABA/ICS der Therapie mit LABA/LAMA signifikant überlegen war [9].

Das bedeutet, dass sich die Effektivität von ICS ganz entscheidend über die Exazerbationshistorie definiert. Dies gilt auch für das Absetzen von ICS, wie die WISDOM-Studie zeigte [10]. Dort war bei Absetzen von ICS das Risiko für ein neuerliches Auftreten von Exazerbationen nur bei jenen Patienten erhöht, die eine Historie von ≥ 2 Exazerbationen und zusätzlich eine Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/ μL aufwiesen. Somit kann die Exazerbationshistorie die Grundlage einer Überlegung zum Einsatz von ICS bilden, auf Basis derer die Eosinophilenzahl als Entscheidungshilfe herangezogen werden kann.

■ Triple-Therapie bei COPD

Die TRIBUTE-Studie verglich eine Triple-Therapie bestehend aus ICS/LABA/LAMA mit Beclometason-Dipropionat (BDP), Formoterolfumarat (FF) und Glycopyrronium (GLY) mit einer LABA/LAMA-Therapie (Indacaterol/GLY) [11]. Im primären Endpunkt – der Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen – erwies sich die Triple-Therapie gegenüber der dualen Therapie als signifikant überlegen.

In der IMPACT-Studie zeigte sich eine graduelle Reduktion der Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen, am höchsten durch eine Triple-Therapie (FF/Umeclidinium/Vilanterol), gefolgt von einer LABA/ICS-Therapie (FF/Vilanterol), und am niedrigsten mit einer dualen Therapie mit LABA/LAMA (Umeclidinium/Vilanterol).

* Vortrag von Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier, Direktor der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie der Philipps-Universität Marburg. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

In einer Real-World-Studie in UK wurden Patienten mit gesicherter COPD-Diagnose aus britischen Praxen untersucht [12]. Die Patienten erhielten entweder eine Triple-Therapie mit LABA/LAMA/ICS oder eine duale Therapie mit LABA/LAMA. Auch bei diesen Patienten zeigte sich, dass die Triple-Therapie umso wirksamer war, je mehr Exazerbationen die Patienten in der Anamnese hatten. Ein analoges Ergebnis erbrachte die Eosinophilenzahl – je höher die Zahl der Bluteosinophilen, desto wirksamer die Triple-Therapie. Zusammengefasst heißt das, dass auch für die Triple-Therapie sowohl die Exazerbationshistorie als auch die Eosinophilenzahl von Relevanz ist und in der Praxis daher beide Parameter erhoben werden sollten.

■ Management der stabilen COPD

Bei der stabilen COPD verdienen nicht-pharmakologische Maßnahmen zusätzliches Augenmerk. Zu diesen gehören Impfungen, Anleitung zum Selbstmanagement der Erkrankung, Reduktion von Risikofaktoren wie etwa Rauchstopp oder Verminderung schädlicher Umwelteinflüsse und pulmonale Rehabilitation. Die Wirksamkeit der Rehabilitation ist eindrücklich belegt. So beträgt gemäß einer Cochrane-Analyse im Hinblick auf Rehospitalisierung die NNT 4, im Hinblick auf Mortalität ist die NNT 6 [13]. Allerdings besteht ein ausgeprägter Selektionsbias, da viele Patienten eine Rehabilitation von vornherein ablehnen und damit jene Patienten, die die Rehabilitation in Anspruch nehmen, höher motiviert sind als der Durchschnittspatient.

Zukünftig mehr Aufmerksamkeit erfordert die Palliation, die nicht nur das Management am Lebensende meint, sondern grundsätzlich die Linderung von Symptomen. Maßnahmen dafür stellen beispielsweise Opiate, neuromuskuläre Elektrostimulation, Sauerstoffgabe, Ernährungsergänzung etc. dar.

■ Definition der Exazerbation

Nach wie vor existiert keine zufriedenstellende Definition einer Exazerbation. Umso mehr Beachtung verdienen die Differenzialdiagnosen, wie beispielsweise Pneumonie, Pneumothorax, Pulmonalembolie, kardiale Arrhythmien etc. Zunehmend gelangen Labor-Schnelltests (Point of care testing, POCT) für die Differenzialdiagnostik zur Anwendung.

Die praktische Bedeutung wurde durch eine Untersuchung untermauert, in der Patienten mit akuter Exazerbation und mit im Röntgen nachgewiesenem pulmonalem Infiltrat im Vergleich zu Patienten ohne Infiltrat eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen [14].

Auch eine Post-hoc-Analyse der SUMMIT-Studie unterstrich die Bedeutung der Differenzialdiagnosen [15]. Kardiovaskuläre Risikopatienten, die aufgrund einer akuten Exazerbation hospitalisiert werden mussten, wiesen im Vergleich zu späteren Zeitpunkten in den ersten 30 Tagen ein eklatant erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis auf. Offen bleibt in dieser Analyse allerdings die Frage, ob die Patienten tatsächlich initial eine Exazerbation erlitten oder ob nicht von Beginn an ein kardiovaskuläres Ereignis vorlag.

■ COPD in der Zukunft

Bereits länger bekannt ist, dass Raucher mit normaler Lungenfunktion im Vergleich zu Exrauchern mit zunehmendem Alter in der Computertomografie deutlich mehr Lungenpathologien entwickeln (COPD-Gene) [16]. Relativ rezent wurde der Begriff der Prä-COPD geschaffen, der das Vorhandensein von Risikofaktoren und Symptomen sowie gewisse Veränderungen der Lungenfunktion und strukturelle Pathologien umfasst [17]. Ob diese Klassifikation sinnvoll ist, sei dahingestellt. Denn es ist völlig unklar, wie diese Patienten zu behandeln sind bzw. in welche Richtung sich eine mögliche Erkrankung entwickeln wird.

Dennoch bleibt die möglichst frühe Diagnose der COPD von Bedeutung. Als Hilfestellung dazu wurde von der Initiative CAPTURE ein Fragebogen mit fünf Fragen entwickelt [18]. Bei Erreichen einer bestimmten Punktezahl erfolgt eine Peak-Flow-Messung. Erst wenn diese ein pathologisches Resultat ergibt, wird der Patient in einen diagnostischen Algorithmus eingeschleust. Ziel dieser Vorgangsweise ist eine Erhöhung der Vortestwahrscheinlichkeit.

Mittlerweile hat sich herausgestellt, dass die Lungenfunktion aufgrund einer Reihe von Faktoren bereits von Geburt nicht nur an einem unterschiedlich hohen Niveau ansetzt, sondern sehr unterschiedlich verläuft und zum Teil in frühzeitige Mortalität mündet [19]. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zur konventionellen Ansicht des Verlaufs der Lungenfunktion als Abbild des Krankheitsverlaufs. Umso wichtiger wäre unter diesem Aspekt eine möglichst frühe Gewinnung von Daten, etwa mittels Spirometrie im Rahmen von Schuluntersuchungen oder Führerscheinprüfungen. Dies setzt allerdings die Definition von Modalitäten voraus, die später klinisch eine Rolle spielen.

Darüber hinaus sollten zukünftig die Patienten, die primär eine Emphysemproblematik aufweisen, von jenen mit primären Pathologien der Atemwege besser differenziert werden.

Nicht zuletzt wurde von GOLD der Begriff Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS) fallen gelassen, da mittlerweile gut definiert ist, welche Patienten mit „Asthma-artiger“ Therapie versorgt werden sollen und der Begriff mehr Schaden als Nutzen zu bringen scheint.

Einen immensen Stellenwert wird in Zukunft die Bildgebung erhalten, da diese in Zukunft nicht nur qualitative, sondern auch quantitative Aussagen über die Struktur von Lunge und Atemwegen erlauben wird.

Literatur:

1. Singh D et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53: pii 1900164.
2. Ahmad D et al. Pulmonary function abnormalities in non-smokers with congestive heart failure. *AJRCCM* 2018; 197: A1716.
3. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M et al. A Simple, Evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138: 861–70.
4. Bafadhel M et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 117–26.
5. Pascoe S et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 745–56.

6. Gaduzo et al. When to use single-inhaler triple therapy in COPD: a practical approach for primary care health care professionals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 391–401.
7. Lipson DA et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–80.
8. Wedzicha JA et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222–34.
9. Lipson DA et al. Exacerbation outcomes with LAMA/LABA and ICS/LABA in high risk COPD patients in the IMPACT trial. *Eur Respir J* 2018; 52: PA4384. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4384.
10. Calverley PMA et al. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1219–21.
11. 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.
12. Vorhaam J et al. Comparative effectiveness of triple therapy versus dual bronchodilation in COPD. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00106-2019.

13. Puhan MA et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD005305.
14. Steer J et al. Dyspnoea severity and pneumonia as predictors of in-hospital mortality and early readmission in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2012; 67: 117–21.
15. Kunisaki KM et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 51–7.
16. Regan EA et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1539–49.
17. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1257–66.
18. Martinez FJ et al. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 748–56.
19. Agusti A, Hogg JC. update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1248–56.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit in der Pulmologie & Kardiologie*

M. Idzko, G. Delle Karth

■ Aus Sicht des Pulmologen

Die enge Beziehung zwischen Herz und Lunge wurde schon vor einigen Jahrhunderten erkannt. Aus Sicht des Pulmologen haben 20 bis 30 Prozent der Patienten mit einer stabilen COPD eine linksventrikuläre Dysfunktion. Aus Sicht des Kardiologen haben etwa zehn bis 33 Prozent der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine COPD.

2013 konnte eine Studie aufzeigen, dass praktisch alle Patienten mit COPD zumindest eine Komorbidität aufweisen, wovon der größte Anteil auf kardiovaskuläre Erkrankungen fällt [1]. Darüber hinaus liegt bei den meisten COPD-Patienten mehr als eine Begleiterkrankung vor [2]. Eine weitere Studie fand bei Patienten mit COPD GOLD III–IV im Vergleich zu Patienten ohne COPD ein 2,4-mal häufigeres Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung [3]. COPD stellt sogar einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität dar (z. B. Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, akuter Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall) [4].

Kardiovaskuläre Komorbiditäten beeinflussen darüber hinaus das Auftreten von akuten Exazerbationen bei COPD-Patienten [5]. So korreliert die Zahl der Komorbiditäten mit der Häufigkeit von Exazerbationen. Patienten der COPD-Gruppe A und B ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten exazerbieren weniger häufig als Patienten der Gruppe C und D mit kardiovaskulären Komorbiditäten. COPD-Patienten der Gruppe A und B



M. Idzko



G. Delle Karth

mit kardiovaskulären Komorbiditäten hingegen weisen etwa die gleiche Rate an Exazerbationen auf wie Patienten der Gruppe C und D. Die Behandlung der kardiovaskulären Komorbiditäten spielt daher bei der Therapie der COPD eine große Rolle.

Zwei wesentliche gemeinsame Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und COPD stellen Alter und Rauchen dar. Allerdings weisen Patienten mit COPD ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko auch unabhängig vom Rauchen auf [6]. Bereits vor über 20 Jahren wurde die entscheidende Bedeutung der Atherosklerose – eine chronische systemische Inflammation – als Bindeglied zwischen Herzkreislauf-Erkrankungen, COPD, wie auch Typ-2-Diabetes und Insulinresistenz erkannt [7]. Folgerichtig konnte nachgewiesen werden, dass COPD-Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern (z. B. IL-6, TNF- α) im Vergleich zu Patienten ohne Entzündungsparameter häufiger an kardiovaskulären oder metabolischen Komorbiditäten litten [1]. Diese Ergebnisse wurden in einer groß angelegten dänischen Studie mit über 8.600 Patienten bestätigt [8]. Dieser zufolge wiesen COPD-Patienten mit einer gleichzeitigen Erhöhung von CRP, Fibrinogen und Leukozytenzahl ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko für chronische Herzinsuffizienz, KHK und Herzinfarkt auf. Bei COPD-Patienten mit solchen „inflammatorischen Komorbiditäten“ besteht im Vergleich zu anderen COPD-Typen (z. B. Emphysem-Typ) eine deutlich höhere Mortalität – eine Tatsache, die die klinische Relevanz dieser Komorbiditäten unterstreicht [9].

Andere Mechanismen, wie die bereits erwähnte Überblähung durch Emphysem, können auf mechanischem Weg die Herzleistung beeinträchtigen. Dies bestätigte eine Studie an COPD-Patienten, die mit zunehmendem Ausmaß des Emphysems eine kontinuierliche Abnahme der Gesamt-Herzleistung fand [10]. Diese Erkenntnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass

* Vorträge von Univ.-Prof. Dr. Marco Idzko, Leiter der Klinischen Abteilung für Pulmologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität/AKH Wien, und Priv.-Doz. Dr. Georg Delle Karth, Vorstand der Abteilung für Kardiologie, Krankenhaus Nord/Klinik Floridsdorf, Wien. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

mit der Behandlung der Überblähung ein Anstieg der Herzleistung verbunden ist. Tatsächlich konnte in einer offenen Studie mit kleiner Fallzahl durch chirurgische Reduktion des Lungenvolumens eine Zunahme des Chest-Index (CI) und des Schlagvolumens erzielt werden [11]. Aber auch die medikamentöse Therapie zeigt Effekte auf die kardiale Funktion. So konnte in der CLAIM-Studie mittels dualer Bronchodilatation die Herzleistung verbessert werden [12].

Umgekehrt verschlechtert eine kardiale Dysfunktion die Prognose der COPD. In einer Studie führte erhöhtes NT-proBNP, das im Rahmen einer akuten Exazerbation festgestellt wurde, im Vergleich zu nicht erhöhtem NT-proBNP zu einer Steigerung der 30-Tage-Mortalität um etwa 16 Prozent [13]. Bei Patienten mit akuter Exazerbation ist das Risiko eines kardialen Ereignisses nicht nur in den ersten 30 Tagen um das knapp Zehnfache erhöht, sondern bleibt bis zum dritten Monat um das knapp Vierfache erhöht und erweist sich am Ende eines Jahres immer noch als erhöht (SUMMIT-Studie) [14]. Daher sind bei Patienten mit Exazerbationen nicht nur diese zu behandeln, sondern auch das kardiale Risiko zu evaluieren und bei Bedarf zu therapieren.

■ Aus Sicht des Kardiologen

Kardiovaskuläre Erkrankungen bilden mit 52 Prozent bei Frauen und 42 Prozent bei Männern immer noch die häufigste Todesursache in Europa – unter ihnen führend die KHK [15]. Die KHK stellt bei Patienten mit fortgeschrittener COPD insofern ein Problem dar, als sie in mehr als der Hälfte der Fälle okkult verläuft [16]. Mitursache dafür ist die COPD-bedingte eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Patienten.

Die KHK verläuft daher oft jahrelang asymptomatisch – bis zum Eintritt des ersten Ereignisses, wie das eines akuten Koronarsyndroms, welches mit einer relativ hohen Sterblichkeit assoziiert ist [17]. Positiv anzumerken ist, dass heute das Risikoprofil der meisten Patienten durch Lebensstiladaptation und durch potente sekundärpräventive Möglichkeiten deutlich verbessert werden kann.

Nach der derzeitigen Definition wird der Herzinfarkt in fünf Typen eingeteilt, wobei Typ 1 und Typ 2 für die COPD relevant sind [18]. Typ 1 bezeichnet den klassischen spontanen Myokardinfarkt, also die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque. Zum Typ-2-Myokardinfarkt kommt es bei ischämischer Imbalance, also einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch, häufig bei bestehender fixierter KHK. COPD-Patienten mit einer Exazerbation erleiden häufiger einen Typ-2-Myokardinfarkt. Kriterium für die Diagnose des Typ-2-Myokardinfarkts stellt ein erhöhter Troponinwert dar, der bei zumindest einem gemessenen Wert über der 99. Perzentile liegen muss und zumindest ein Kriterium wie Symptome einer akuten myokardialen Ischämie, neue ischämische EKG-Veränderungen, eine pathologische Q-Welle im EKG oder eine Wandbewegungsstörung in der Bildgebung vorliegt. Von Bedeutung ist, dass Troponinauslenkungen immer im Zusammenhang mit dem klinischen Ereignis zu bewerten sind.

COPD-Patienten, die einen Myokardinfarkt erleiden, weisen laut einer Metaanalyse im Vergleich zu Patienten ohne COPD

ein um 26 Prozent erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [19]. Die COPD zeigt auch Auswirkungen auf die Therapie: Bei Myokardinfarkt erhalten Patienten mit COPD im Vergleich zu Patienten ohne COPD weniger oft eine PCI und weniger häufig Statine [20–22].

Die Fakten zusammengefasst: Patienten mit COPD haben Tage bis Wochen nach einer Exazerbation ein erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt und Schlaganfall zu erleiden [23]. Jede zehnprozentige Reduktion der FEV1 steigert die kardiovaskuläre Mortalität um nahezu ein Drittel [24]. COPD stellt bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten einen signifikanten unabhängigen Prädiktor für Tod und kardiogenen Schock dar [25]. Bei PCI-Patienten erhöht eine COPD signifikant das Risiko für Tod, kardialen Tod und Myokardinfarkt [26]. Darüber hinaus stellt COPD auch einen Risikofaktor für supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien dar [27].

Die Herausforderung bei Patienten mit COPD und akutem Myokardinfarkt besteht in den atypischen Präsentationsformen und konsekutiv häufigeren Fehldiagnosen sowie mangelndem Verständnis für die Benefits und Risiken einer Sekundärprävention [19]. Dies kann zu einer verspäteten Behandlung mit allen negativen Folgen wie die Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen.

Als problematisch erweist sich die Zuordnung eines Brustschmerzes mit und ohne Dyspnoe im Hinblick auf eine suszipierte KHK. Insgesamt sinkt in Europa die Vortest-Wahrscheinlichkeit für KHK über die Zeit. So liegt derzeit bei einem 70-jährigen Mann mit einem typischen Brustschmerz die Wahrscheinlichkeit, dass eine signifikante KHK besteht, lediglich bei etwa 50 Prozent [17]. Mittlerweile wurde das Symptom Dyspnoe in die Bestimmung der Vortest-Wahrscheinlichkeit aufgenommen. Bei einem 70-jährigen Mann mit Dyspnoe liegt die Wahrscheinlichkeit für eine signifikante KHK bei etwa 30 Prozent.

Von der Vortest-Wahrscheinlichkeit hängt die weitere diagnostische Vorgangsweise ab. Ist diese niedrig, wird als Untersuchungsmethode eher eine kardiale Computertomographie angewendet, bei hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit eher ein Ischämietest wie beispielsweise die Szintigraphie oder gleich eine Angiographie. Bei der Diagnostik ergeben sich bei COPD-Patienten einige spezielle Probleme: Die häufig nicht durchzuführende Ergometrie hat in der Ischämiediagnostik ohnehin deutlich an Stellenwert eingebüßt. Aber auch die Sensitivität und Spezifität der Stressechokardiographie oder SPECT ist bei COPD-Patienten eingeschränkt. Bei COPD-Patienten sollte daher – falls eine Koronar-CT nicht zielführend scheint – eher eine invasive Diagnostik angestrebt werden. Die prognostische Rolle der Koronar-CT konnte rezent bestätigt werden (SCOT-HEART Investigators) [28].

Gesichert ist, dass Patienten mit COPD, die einer interventionellen Therapie unterzogen werden, ein schlechteres Outcome haben [29]. Darüber hinaus erhalten diese Patienten weniger häufig Betablocker [21]. Allerdings konnte mittlerweile die BLOCK-COPD-Studie nachweisen, dass der Betablocker Metoprolol die Rate der akuten Exazerbationen bei COPD nicht reduzierte, sondern im Gegenteil schwere und sehr schwere

Exazerbationen unter dem Betablocker häufiger auftraten [30]. Der Einsatz von Betablockern ist bei COPD-Patienten daher sehr individuell und eher zurückhaltend zu bewerten.

Literatur:

1. Vanfleteren LE et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 728–35.
2. Garcia-Olmos L et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2013; DOI: 10.1186/1471-2296-14-11.
3. Mannino DM et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–9.
4. Curkendall SM et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63–70.
5. Papaioannou AI et al. Cardiovascular comorbidities in hospitalised COPD patients: a determinant of future risk? *Eur Respir J* 2015; 46: 846–9.
6. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337–49.
7. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
8. Thomsen M et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 982–8.
9. Rennard SI et al. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 303–12.
10. Barr RG et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217–27.
11. Jorgensen K et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest* 2003; 124: 1863–70.
12. 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.
13. Chang AB et al. Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 225–42.
14. Kunisaki KM et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 51–7.
15. Nichols M et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–34.
16. Reed RM et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am J Med* 2012; 125: 1228 e13–1228 e22.
17. Knuuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
18. Thygesen K et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 2018; 138: e618–e651.
19. Rothnie KJ, Quint JK. Chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction: effects on presentation, management, and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016; 2: 81–90.
20. Andell P et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* 2014; 1: e000002.
21. Enriquez JR et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest* 2011; 140: 604–10.
22. Rothnie KJ et al. Closing the mortality gap after a myocardial infarction in people with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2015; 101: 1103–10.
23. Donaldson GC et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137: 1091–7.
24. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 8–11.
25. Wakabayashi K et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 305–9.
26. Konecny T et al. Interactions between COPD and outcomes after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2010; 138: 621–7.
27. Shih HT et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988; 94: 44–8.
28. Investigators S-H et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–33.
29. Gao D et al. Variation in mortality risk factors with time after coronary artery bypass graft operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 74–81.
30. Dransfield MT et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381: 2304–14.

Die Triple-Therapie in der Asthmabehandlung*

C. Virchow

■ Rationale für eine Triple-Therapie

Die Rationale für die Triple-Therapie zur Behandlung des Asthmas leitet sich von unterschiedlichen Fakten ab. So ist bekannt, dass eine Mono-Inhalationstherapie mit Beta-2-Agonisten bei Asthma gefährlich ist. Mit einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) erreichen nicht alle Patienten eine normale Lungenfunktion. Dazu kommt, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für ICS im Hinblick auf Bronchodilatation in höheren Dosierungen flach ist, während eine höhere Dosierung von LABA Nebenwirkungen mit sich bringt.

Bereits 1969 erkannte man, dass zunehmend höhere Verschreibungsraten und Mehrverkäufe von – damals wenig selektiven – Beta-2-Agonisten für Asthma mit einer ansteigenden Mortalitätsrate assoziiert war [1]. Die abnehmende Wirkung der Beta-2-Agonisten wurde mit großzügiger Gabe von oralen Kortikosteroiden (OCS) aufgefangen. Erst in den späten 1980er-Jahren wurden hochdosierte ICS verfügbar. Diese zeigten eine beeindruckende Wirkung und ermöglichten zum Teil ein Ersetzen der OCS.

Die erste berühmt gewordene Untersuchung zur dualen Therapie bei mittelschwerem Asthma stellte 1997 die FACET-Studie dar [2]. Dabei zeigte eine Kombination von Budesonid und Formoterol eine Verbesserung der Lungenfunktion, mit steigender Dosis des ICS kam es zusätzlich auch zu einer zunehmenden Reduktion der Rate an schweren Exazerbationen.

Eine Reihe von Studien untersuchte danach unterschiedliche Kombinationen und Dosierungen von ICS und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) zur bedarfsweisen Behandlung des Asthmas. Generell zeigte sich, dass eine Reduktion der Exazerbationsraten sehr eng mit der Dosierung des ICS vergesellschaftet war [3]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass zur Erzielung derselben guten Asthmakontrolle im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von ICS bei kombinierter ICS/SABA-Gabe die ICS-Dosis eingespart werden konnte [4].

■ Wirksamkeit der Multi-device-Triple-Therapie

Eine der ersten Studien bezüglich einer Triple-Therapie bei unkontrolliertem Asthma untersuchte Tiotropium, das mit ICS in einer doppelten Dosis und mit Salmeterol verglichen wurde [5]. Die Studienresultate wurden jedoch aufgrund des durch-



C. Virchow

schnittlich sehr hohen BMIs von 31,4 der Patienten zu Recht infrage gestellt [6]. Eine weitere Studie konnte jedoch einwandfrei nachweisen, dass die Rate von Exazerbationen durch eine Zugabe von Tiotropium zu einer Therapie mit ICS und LABA signifikant gesenkt wurde [7]. Die Zugabe von Tiotropium zu ICS/LABA wurde daher in die GINA-Empfehlungen 2015 aufgenommen, erforderte aber damit immer die Verwendung von zwei verschiedenen Inhalatoren.

■ TRIMARAN- und TRIGGER-Studie

TRIMARAN und TRIGGER sind zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studien, in denen eine extrafeine Triple-Therapie aus einem einzigen Dosieraerosol bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma untersucht wurde [8]. Alle Patienten waren mit ICS und einem LABA vorbehandelt. Die Patienten in der TRIMARAN-Studie erhielten ICS in mittlerer Dosierung, während in der TRIGGER-Studie das ICS hochdosiert war. Bereits vor Studienbeginn wurde eine gepoolte Datenanalyse beider Studien festgelegt.

In einer zweiwöchigen Einleitungsphase erhielten alle Patienten eine Kombination aus dem ICS Beclometasondipropionat (BDP) und dem LABA Formoterolfumarat (FF) (TRIMARAN 100 µg BDP und 6 µg FF; TRIGGER 200 µg BDP und 6 µg FF). Anschließend erhielten die Patienten für 52 Wochen eine zweimal tägliche Inhalation in TRIMARAN einer fixen Triplekombination von BDP/FF und dem LAMA Glycopyrronium (G) (100 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder die Kombination BDP/FF (100 µg BDP und 6 µg FF). In TRIGGER erhielten die Patienten eine zweimal tägliche Inhalation mit der fixen Triple-Kombination BDP/FF/G (200 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder der Kombination BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF) oder als dritten Arm „open-label“ BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF) plus Tiotropium 2,5 µg zwei Inhalationen einmal täglich.

Bemerkenswerterweise – auch im Vergleich zu anderen Studien – fand sich bei allen Patientengruppen eine relativ ausgeprägte Reversibilität auf Beta-2-Agonisten von etwa 30 bis 35 Prozent.

Ko-primäre Endpunkte waren in beiden Studien die FEV₁ (vor Medikation) nach 46 Wochen und die Häufigkeit von mittelschweren und schweren Exazerbationen über die Zeit von 52 Wochen.

In TRIMARAN wurden insgesamt 1.155 Patienten eingeschlossen, in TRIGGER 1.437. Die Baseline-Charakteristika waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich die FEV₁ nach 26 Wochen in TRIMARAN unter der Fixkombination BDP/FF/G um signifikante 57 ml (95 % CI 15–99; p = 0,0080) und in TRIGGER um signifikante 73 ml (95 % CI 26–120; p = 0,0025).

* Vortrag von Univ.-Prof. Dr. J. Christian Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI, Direktor der Abteilung Pneumologie und Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Klinik I, Universitätsmedizin Rostock. „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

Die Zahl der mittelschweren und schweren Exazerbationen über 52 Wochen reduzierte sich in TRIMARAN um signifikante 15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,73–0,99; $p = 0,033$) und in TRIGGER um 12 % (RR 0,88; 95 % CI 0,75–1,03; $p = 0,11$). Die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation war in der BDP/FF/G-Gruppe länger als in der BDP/FF-Gruppe, und zwar sowohl in TRIMARAN (HR 0,84, 95 % CI 0,73–0,98; $p = 0,022$) als auch in TRIGGER (HR 0,80, 95 % CI 0,69–0,93; $p = 0,0035$).

Darüber hinaus wurde die Hypothese aufgestellt, dass von einer zusätzlichen Gabe eines LAMA insbesondere jene Patienten profitieren könnten, die trotz einer hochdosierten ICS/LABA-Gabe eine persistierende Atemwegsobstruktion („persistent airflow limitation“, PAL) aufweisen. Dies wurde in einer Post-hoc-Analyse der beiden Studien erhoben. Die Post-hoc-Analyse der TRIMARAN-Studie zeigte bei den Patienten mit PAL eine der gesamten Studienpopulation vergleichbare Reduktion von mittelschweren und schweren Exazerbationen durch die Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, jedoch eine deutlichere Reduktion von schweren Exazerbationen [9]. Eine analoge Analyse wurde für die TRIGGER-Studie durchgeführt [10]; hier zeigte sich für die Patienten mit PAL im Vergleich zur gesamten Patientenpopulation eine deutlichere Reduktion durch die Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie sowohl von mittelschweren bis schweren als auch von schweren Exazerbationen.

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Studiendaten implizieren also, dass bei Erwachsenen mit unkontrolliertem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes ICS plus LABA erhalten, die Zugabe eines LAMA als Triple-Therapie von BDP/FF/G in einem einzelnen Inhalator vor allem die Lungenfunktion verbessert, zusätzlich mit einem positiven Effekt auf schwere Exazerbationen assoziiert ist und einen Vorteil bei Asthmasymptomen und Asthmakontrolle aufweist.

Die nicht publizierte Phase-III-Studie CAPTAIN mit einer einmal täglichen Verabreichung von FF/Umeclidinium/Vilan-

terol führte zwar zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, zeigte aber keine signifikante Reduktion der Exazerbationen (<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/phase-iii-captain-study-of-trelegy-ellipta-in-patients-with-asthma-meets-primary-endpoint>).

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend darf gesagt werden, dass die Triple-Inhalationstherapie für Asthma aus einem einzelnen Inhalator bei Patienten mit mittelhoch dosierter ICS/LABA-Therapie die Lungenfunktion verbessert und die Exazerbationen verringert. Als besonders wirksam erweist sich die Triple-Therapie bei Patienten mit persistierender Atemwegsobstruktion trotz mittel- bis hochdosierter ICS/LABA-Therapie. Die Triple-Therapie sollte in GINA Stufe 4 und 5 vor der Gabe von Biologika eingesetzt werden. Die Einzelinhalator-Triple-Therapie als neue Option führt zu einer Vereinfachung der Behandlung und möglicherweise zu einer Optimierung der Adhärenz.

Literatur:

1. Inman WH, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 1969; 2: 279–85.
2. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–11.
3. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129–36.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–44.
5. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715–26.
6. Lommatzsch M, Julius P, Virchow JC. Tiotropium step-up therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 578; author reply 578–9.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–207.
8. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737–49.
9. Virchow JC et al. Effect of extrafine medium strength (MS) ICS-containing triple therapy on exacerbations in asthmatics with persistent airflow limitation: A post-hoc analysis of the TRIMARAN study. *Eur Respir J* 2019; 54: PA3719. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3719
10. Canonica WG et al. Effect of high extrafine strength (HS) ICS-containing triple therapy on exacerbations in patients with severe asthma and persistent airflow limitation: Post-hoc analysis of the TRIGGER study. *Eur Respir J* 2019; 54: OA5339. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5339

SARS-CoV-2 – Relevante Themen, Facts & Fake News

R. Buhl

Das Coronavirus (SARS-CoV-2) wird hauptsächlich durch Aerosolbildung übertragen. Dies geschieht in erster Linie durch Husten und Niesen, aber auch durch medizinische Maßnahmen, die zu einer Aerosolbildung führen. Eine indirekte Übertragung kann über Hände oder kontaminierte Oberflächen erfolgen.

COVID-19 – Risiko und Symptome

Ein begründeter Krankheitsverdacht besteht bei Auftreten von akuten respiratorischen Symptomen nach Kontakt mit positiv getesteten COVID-19-Patienten bis zu ca. 14 Tage vor Erkrankungsbeginn. Dies gilt insbesondere auch bei klinischen oder radiologischen Hinweisen auf das Vorliegen einer viralen Pneumonie, vor allem bei Häufungen in Pflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern.

Differenzialdiagnostischer Verdacht besteht auch bei klinischen oder radiologischen Hinweisen auf eine virale Pneumonie ohne Alternativdiagnose auch ohne Kontakt zu einem bestätigten COVID-19-Fall. Verdacht besteht darüber hinaus bei akuten respiratorischen Symptomen jeder Schwere ohne Kontakt zu einem bestätigten COVID-19-Fall bei Personen, die in Pflege, Ordinationen oder Krankenhaus tätig sind oder einer Risikogruppe angehören.

Risikofaktoren für schwerere Verläufe sind zunehmendes Alter (ab etwa 50 bis 60 Jahre), Zigarettenrauchen und Vorerkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, chronische Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen, Immundefizienz).

Das häufigste Symptom stellt Fieber dar, gefolgt von Husten, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, weniger häufig verstopfte Nase, Hyposmie, Durchfall. Eine Lungenbeteiligung kann in Form einer viralen Pneumonie/Pneumonitis auftreten. Hinweise darauf bieten eine fortschreitende Abnahme der Sauerstoffsättigung bzw. ein erhöhter Sauerstoffbedarf sowie radiologische Infiltrate in der Lunge.

Allergien

Derzeit hat der „Heuschnupfen“ Hochsaison. Auch dieser geht mit Niesen, nasalem Juckreiz, Rhinorrhoe, nasaler Obstruktion und eventuell Begleitkonjunktivitis einher. Es stellt sich bei diesen Symptomen also die Frage, ob es sich um eine Al-



R. Buhl

lergie oder vielleicht doch um COVID-19 handelt. Symptome wie nasaler Juckreiz oder Konjunktivitis sprechen eher gegen COVID-19.

Die Therapie der allergischen Rhinitis betreffend gibt es entgegen kursierender Fake News keinen Hinweis darauf, dass intranasal verabreichtes Kortikosteroid die Empfindlichkeit der Nasenschleimhaut für das Coronavirus erhöht. Vielmehr dürfte mit hoher Wahrscheinlichkeit die regelrechte Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden die

Intaktheit der Nasenschleimhaut fördern und diese damit für eine Virusinfektion weniger empfänglich machen. Daher lautet die klare Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), die Behandlung der allergischen Rhinokonjunktivitis mit topischen und oralen antiallergischen Medikamenten unverändert fortzuführen. Weiterhin wird die Verabreichung von nasalen Alpha-Sympathomimetika und intramuskulären Depot-Kortikosteroiden nicht empfohlen [1].

In gleicher Weise sollte nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) die Allergen-Immuntherapie, die den allergischen Marsch modifiziert, den Etagenwechsel verhindert und die Immuntoleranz induziert, bei beschwerdefreien und ansonsten gesunden Personen ohne Unterbrechung weitergeführt werden [2]. Dies gilt gleichermaßen für die subkutane (SCIT) und die sublinguale Therapie in Form von Tropfen oder Tabletten (SLIT). Bei Infektzeichen wie Fieber, unklarem Husten oder reduziertem Allgemeinzustand sollte die Therapie pausiert und zu einem späteren (beschwerdefreien) Zeitpunkt fortgeführt werden. Bei einer Unterbrechung der SCIT erfolgt die Dosisanpassung der SCIT durch den behandelnden Arzt und gemäß den Empfehlungen des Herstellers. Die Wiederaufnahme der SLIT sollte unter ärztlicher Kontrolle erfolgen.

Der DGAKI zufolge stellen Allergien kein Risiko für eine Coronavirus-Infektion dar. Treten anfallsartiger Niesreiz, Fließschnupfen, Augenjucken und ähnliche Beschwerden zur gleichen Zeit wie im Vorjahr auf und besteht kein Fieber, spricht dies für eine Allergie. Antiallergische Medikamente (Kortison-Nasensprays, Antihistaminika als Tabletten, Augentropfen und Nasensprays) sind wichtig für Betroffene und überwiegend rezeptfrei erhältlich (kein Arztbesuch erforderlich). In diesem Sinn sind sämtliche antiallergische Therapien einschließlich der Allergen-Immuntherapie fortzusetzen.

Asthma

Auch Asthma-Patienten sollten ihre bewährte Therapie beibehalten und die Therapie mit inhalierbaren und ggf. oralen

Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl, Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg Universität, Mainz. Webinar „Brennpunkt Lunge & COVID-19“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 27.03.2020

Steroiden unverändert fortführen, so verordnet. Vor allem die Therapie mit inhalierbaren Steroiden (ICS), dem Kernelement der Asthma-Therapie, wurde vor dem Hintergrund der aktuellen Coronavirus-Pandemie in Frage gestellt. Die österreichischen und deutschen Asthma-Spezialisten empfehlen eindeutig, bei Kindern und Erwachsenen mit Asthma eine adäquate und individuell eingestellte antiasthmatische Inhalations-Therapie (insbesondere auch eine ICS-Therapie) nicht aus diesem Grund zu ändern oder gar zu beenden. Die Gefahr, dass sich das Asthma dadurch in bedrohlicher Weise verschlechtert und (ansonsten unnötige) Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte erforderlich macht, ist für den einzelnen Asthma-Patienten wesentlich bedrohlicher als ein mögliches, gleichwohl unbelegtes Risiko einer Förderung der Ansteckung mit SARS-CoV-2. Wichtig ist in diesem Kontext auch ein schriftlicher Therapieplan für alle Patienten [3].

■ Asthma-Exazerbationen

Für die Unterscheidung zwischen einer Asthma-bzw. COPD-Exazerbation und Atemwegsinfektion existieren drei Faustregeln:

- Fieber ist kein typisches Symptom einer Exazerbation.
- Die typischen Symptome einer Exazerbation sprechen gut auf Bronchodilatoren an.
- Hals-, Kopf- und Gliederschmerzen sind bei Exazerbationen untypisch.

Die GINA-Empfehlungen halten den kurzfristigen Einsatz eines oralen Kortikosteroids bei einer Asthma-Exazerbation für unbedenklich [4]. Allerdings sollten Vernebler aufgrund des erhöhten Risikos der Verteilung von SARS-CoV-2 auf andere Patienten und Personal möglichst vermieden werden. Bevorzugt sollten Dosieraerosole mit einer Inhalationshilfe (Spacer) verwendet werden.

■ ACE-Hemmer und Angiotensin-Antagonisten

Weitere Fake News besagen, dass ACE-Hemmer und Angiotensin-Antagonisten unverzüglich abzusetzen seien. Der Hintergrund:

SARS-CoV und SARS-CoV-2 binden an Zielzellen über das Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). Die Expression dieses Enzyms wird durch ACE-Hemmer und Angiotensin-Antagonisten erhöht. Dies hat die Hypothese generiert, dass für das Virus mehr Zielstrukturen zur Verfügung stünden und dadurch die Infektionsgefahr erhöht sei. Die Deutsche Hochdruckliga äußert dazu, dass die derzeitige Datenlage kein Absetzen der Medikamente rechtfertigt [5]. Die Medikamente können sogar vor Lungenversagen schützen, und das Absetzen von Blutdrucksenkern kann zudem zu hohen Gesundheitsrisiken führen. Daher sollte aus Angst vor Corona die Blutdruckmedikation nicht leichtfertig abgesetzt werden.

■ Eosinophile, Biologika und Pneumokokkenimpfung

In einer chinesischen Studie fiel auf, dass alle SARS-CoV-2-Patienten eine extrem niedrige Eosinophilenzahl im Blut

aufwiesen [6]. Daraus wurde die Hypothese generiert, dass eine niedrige Eosinophilenzahl bzw. eine Verminderung der Eosinophilenzahl – wie etwa durch Biologika – das Risiko einer COVID-19-Infektion und eines schwereren Krankheitsverlaufs erhöhen würde. Faktum ist jedoch, dass eine niedrige Eosinophilenzahl die Schwere der Infektion, also der Entzündung, widerspiegelt. Das heißt, ein prognostischer Biomarker – wie die Eosinophilenzahl – ist nicht zwingend auch pathogenetisch relevant.

Die DGAKI rät daher nachzeitigem Kenntnisstand zur Fortführung der Therapie mit Biologika. Dass Biologika nicht zu einer erhöhten Rate an Infektionen führen, wurde bereits in einer früheren Studie nachgewiesen [7].

Eine Pneumokokkenimpfung kann derzeit durchgeführt werden. Das Impfschema besteht in einer sequenziellen Impfung. Zunächst sollte ein 13-valenter Konjugatimpfstoff (PCV13) verabreicht werden, dann im Abstand von zumindest acht Wochen (Empfehlung des Advisory Committee on Immunization Practices) die 23-valente Polysaccharidvakzine (PPV23). Ein längerer Impfabstand führt zu einer besseren Impfantwort, bei kürzerem Abstand ist ein geringeres Risiko einer Infektion mit durch PCV13 nicht abgedecktem Serotyp gegeben.

■ SARS-CoV-2 und Tumorerkrankungen [8], Bluttransfusionen

Besonders gefährdet sind Patienten mit einem insuffizienten Immunsystem. Dies betrifft Patienten mit beispielsweise Leukämien, Lymphomen bei aktiver Erkrankung, niedriger Leukozytenzahl, Immunglobulin-Mangel, immunsuppressive Therapien. Von wesentlicher Bedeutung ist, dass die Angst vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 die Therapie einer Tumorerkrankung nicht beeinträchtigen darf. Derzeit gilt, dass bei den meisten Tumorerkrankungen der Nutzen einer sinnvollen Therapie das Risiko einer möglichen COVID-19-Infektion überwiegt. Allerdings kann bei chronischen und gut kontrollierten Tumorerkrankungen individuell über eine Therapieverschiebung entschieden werden. Diese Entscheidung sollte mit dem Patienten gemeinsam getroffen werden.

Bezüglich des Übertragungsweges von SARS-CoV-2 liegen derzeit keine Hinweise darauf vor, dass eine Infektion durch Bluttransfusionen erfolgen kann.

Literatur:

1. Klimek L, Bachert C, Pfaar O et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select* 2019; 3: 22–50.
2. <https://dgaki.de>
3. www.ogp.at/stellungnahme-asthma-patienten-und-covid-19/
4. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
5. www.hochdruckliga.de
6. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; DOI: 10.1111/all.14238
7. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128–41.
8. www.onkopedia.com

COVID-19 und COPD

B. Lamprecht

Bei SARS-CoV-2 handelt es sich nicht um ein gänzlich neues Virus, sondern es sind bereits viele ähnliche Viren bekannt. Insbesondere mit dem SARS- und dem MERS-Virus wurden im Hinblick auf chronische Atemwegserkrankungen bereits Erfahrungen gesammelt. Dennoch verhält sich dieses Coronavirus völlig anders, was Kontagiosität und die Mortalität betrifft.

■ Epidemiologische Daten

Während bei SARS und bei MERS deutlich weniger Personen betroffen waren, lag die Mortalität bei SARS bei 9,6 Prozent (www.statista.de) und bei MERS bei 34,4 Prozent (www.who.int/emergencies/mers-cov/en/). Die Mortalität bei COVID-19 liegt zwischen 0,7 und etwa 15,7 Prozent (www.statista.de). Die meisten Erkrankungsfälle verlaufen mild oder überhaupt asymptomatisch, ein kleiner Teil verläuft schwer und nur ein sehr kleiner Teil weist einen fatalen Verlauf auf.

Laut chinesischen Daten verlaufen über 80 Prozent der Fälle mild. Die Mortalität korreliert stark mit dem Alter und nimmt ab dem 60. Lebensjahr stark zu¹). Diese Altersgruppe macht auch den großen Teil der COPD-Patienten aus.

Einer von mehreren Faktoren, die die hohe Mortalität der COVID-19 in Italien begründen, liegt in der Tatsache, dass nahezu die Hälfte der betreuten und hospitalisierten Patienten drei oder mehr Komorbiditäten aufwiesen. Zu den wesentlichen und häufigeren Komorbiditäten zählt auch die COPD.

■ Symptome und Risiko

Die häufigsten Symptome der COVID-19, nämlich Husten und Atemnot, stellen bei COPD ein gängiges und dauerhaftes Problem dar. Die Differenzierung zwischen den beiden Erkrankungen kann diesbezüglich schwierig sein. Fieber hingegen ist ein eindeutiges Symptom, das typischerweise nicht mit COPD oder herkömmlichen COPD-Exazerbationen vereinbar ist.

Zwei chinesische Studien zur COVID-19 fanden eine sehr niedrige Prävalenz von COPD in ihrer Kohorte [1, 2]. Diese lag bei 1,4 bzw. bei etwa ein Prozent, mit geringem Unterschied zwischen milden und schweren Verläufen (eine Einschränkung beider Studien liegt in der insgesamt niedrigen Patientenzahl). Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass COPD, aber auch Asthma keinen Risikofaktor für eine COVID-19 darstellt.



B. Lamprecht

■ COVID-19 – komplikationsreicher Verlauf

Dennoch stellt sich die Frage, ob COPD nicht als Risikofaktor für einen komplikationsreichen Verlauf gelten kann, wenn es zu einer Infektion gekommen ist. Dies nicht zuletzt deswegen, weil ein typischerweise mit COPD assoziierter Risikofaktor das Rauchen darstellt. Rauchen kann ein unabhängiger Risikofaktor für zumindest eine Verschlechterung der COVID-19-Erkrankung sein und es kann in einem höheren Prozentsatz ein Übergang zu einer Pneumonie entstehen.

Für Raucher wurde ein ca. 14-fach erhöhtes Risiko für einen progredienten komplikationsbehafteten Verlauf der COVID-19 beschrieben [3]. „Komplikationsbehaftet“ meint beispielsweise sogenannte typische „Milchglasveränderungen“ im Thoraxröntgen bei einer durch SARS-CoV-2 verursachten Viruspneumonie. Diese Veränderungen stellen zumeist ein prognostisch ungünstiges Zeichen dar.

Üblicherweise besteht die Tendenz, solche Veränderungen mit Kortikosteroiden zu behandeln. Davon ist jedoch abzuraten. Es gibt klare Empfehlungen, systemisches Kortison zur Behandlung solcher Komplikationen bei COVID-19-Infektion nicht bzw. nur im Rahmen klinischer Studien einzusetzen [4]. Die Behandlung mit Kortikosteroiden kann jedoch sehr wohl bei einer Exazerbation der COPD in Betracht gezogen werden.

■ Möglichst gute Krankheitskontrolle

Die einzige Möglichkeit, einen möglichen komplikationsbehafteten Verlauf einer COPD abzuwenden, besteht darin, im Vorfeld eine bestmögliche Krankheitskontrolle herzustellen bzw. bei stattgefundener Infektion die Behandlung mit geeigneten Medikamenten fortzuführen. Es muss versucht werden, die COPD bestmöglich zu kontrollieren, also die Symptome, wie z. B. Atemnot, aber auch Exazerbationen zu reduzieren. Dazu bedarf es einer guten Therapieadhärenz. Dafür ist es wichtig, Patienten gerade jetzt dazu zu animieren, Medikamente konsequent und auch korrekt weiter einzunehmen. Nur wenn durch diese Maßnahmen alleine keine ausreichende Kontrolle möglich ist, sollte an der Therapie etwas verändert werden.

Die Basistherapie orientiert sich nicht nur an der Lungenfunktion (FEV1), sondern insbesondere an den Symptomen. Sie besteht bei allen Patienten in einer Bronchodilatation. Bei hoher Symptomlast und gehäuftten Exazerbationen (vor allem bei der Gruppe GOLD D) kann auch eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) erforderlich sein. Diese sollte, wenn sie indiziert ist, auch jetzt unbedingt fortgeführt werden. Nur dann, wenn mit einer dieser Behandlungen keine Krankheitsstabilität erreicht werden kann, sollte die Therapie verändert und gegebenenfalls eine Therapieeskalation erwogen werden.

Vortrag von Prim. Priv.-Doz. Dr. Bernd Lamprecht, Vorstand der Klinik für Lungenheilkunde, Kepler Universitätsklinikum Linz. Webinar „Brennpunkt Lunge & COVID-19“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 27.03.2020.

¹<http://www.chinacdc.cn/en/>

Dabei sollte nach den Algorithmen der GOLD-Empfehlungen vorgegangen werden [5]. Bei Überwiegen von Dyspnoe sollte die Bronchodilatation verstärkt werden, bei Auftreten von Exazerbationen sollte eine Evaluierung der ICS-Anwendung durchgeführt werden. ICS werden jedenfalls empfohlen bei:

- häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit,
- Eosinophilie (> 300 Zellen/ μ l Blut) und
- zusätzlichen Merkmalen einer Asthmaerkrankung.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

- Abstand halten („Social Distancing“) gilt insbesondere für Patienten mit chronischen Erkrankungen.
- Eine möglichst gute Krankheitskontrolle ist anzustreben.
- Die Basistherapie stellt die Bronchodilatation dar.
- ICS sind differenziert einzusetzen. Eine laufende Therapie mit ICS ist keineswegs abzusetzen. Wenn sie zu einer guten Krankheitskontrolle beiträgt, muss die Therapie mit ICS konsequent fortgeführt werden.

- An Hygienemaßnahmen gelten für COPD-Patienten dieselben wie für gesunde Menschen, nämlich Händehygiene, Hände aus dem Gesicht fernhalten, Husten und Niesen in die Ellenbeuge und Abstand halten.

Literatur:

1. Zhou Z et al. Effect of gastrointestinal symptoms on patients infected with COVID-19. *Gastroenterology* 2020; DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.020
2. Zhang JJ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; DOI: 10.1111/all.14238
3. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020; DOI: 10.18332/tid/119324
4. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–5.
5. Singh D et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900164.

Asthma bronchiale – Corona und inhalative Kortikosteroide (ICS)

W. Pohl

In Zeiten von COVID-19 wurde wiederholt die Frage gestellt, ob Patienten mit Asthma ICS weiter nehmen können oder ob sie diese aufgrund möglicher Risiken absetzen sollten. Inzwischen gibt es Statements einer ganzen Reihe von Gesellschaften, wie des American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI), der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) und die GINA-Empfehlung, die darauf hinweisen, dass Patienten ihre Medikamente unbedingt weiternehmen sollen [1–3]. Dies gilt insbesondere auch für ICS, die eine Verschlechterung der Erkrankung verhindern bzw. Exazerbationen vorbeugen sollen. Es darf angenommen werden, dass ICS die Entzündung der Atemwege – auch im Rahmen von viralen Infekten – hinunterregulieren.

In den Empfehlungen von GINA 2020 ist die Anwendung von ICS bei der Asthmatherapie von Beginn an vorgesehen, zunächst niedrig dosiert, bevorzugt in einer Kombination mit einem lang wirksamen Beta2-Sympathomimetikum (LABA) bei Bedarf [3]. Je weiter fortgeschritten und je schwerer die Erkrankung wird, desto höhere Dosen von ICS werden verabreicht. Bei sehr schwerem Asthma (GINA-Stufe 5) kommen darüber hinaus Biologika zum Einsatz.

■ Unterschiedliche Phänotypen

So kommt es beim klassischen allergischen Asthma nach einem Asthmaanfall zu keinem Anstieg von IgG, die für respiratorische Viren spezifisch sind. Therapeutisch erhalten diese Patienten neben ICS Allergen-Immuntherapie, antiallergische Medikamente, die Empfehlung einer Allergenvermeidung und letztendlich Biologika [4].

Anders das nicht allergische, Virus-getriggerte Asthma: Hier kommt es nach einer Asthmaattacke zu einer charakteristischen rapiden Erhöhung spezifischer Immunglobuline. Hier könnten neben der leitliniengerechten Therapie anderen Maßnahmen, wie Infektionen zu vermeiden (Tragen von Masken, Händedesinfektion), Impfungen zu erhalten und möglicherweise ICS zu vermeiden, von Bedeutung sein.

Eine Studie untersuchte die Bildung spezifischer Antikörper gegen verschiedene Rhinoviren bei gesunden Kindern und bei Kindern mit Asthma [5]. Dazu wurde ein neuartiger Mikrochip verwendet, mit dessen Hilfe 130 unterschiedliche Proteine und Peptide von Rhinoviren gemessen werden konnten.



W. Pohl

Das Ergebnis zeigte, dass bei gesunden Kindern die spezifischen Antikörper vorangegangene Infekte des oberen Respirationstraktes reflektierten, während bei Kindern mit Asthma die Antikörper mit vorangegangenen Wheezing-Episoden und mit der Schwere des Asthmas assoziiert waren.

■ ICS als Schutzfaktor

Die Epithelzellschicht stellt eine Außenbarriere dar, die kontinuierlich von Pathogenen und Allergenen attackiert wird. Eine Studie untersuchte, ob die Integrität dieser Barriere durch Kortikosteroide geschützt werden kann [6]. Dafür wurde die Epithelzellschicht Extrakten von Zigarettenrauch, Hausstaubmilben, Interferon-Gamma oder eine Infektion mit Rhinoviren – jeweils einzeln oder in Kombination – ausgesetzt. Das Ergebnis zeigte, dass Betamethason die Epithelzellschicht gegen Rhinoviren-bedingten Schaden schützt – eine Tatsache, die für Patienten mit Asthma und COPD von Bedeutung sein könnte.

Bei SARS 2003 und bei MERS 2013 konnte eine erhöhte Mortalität durch eine Behandlung vor allem mit systemischen Kortikosteroiden festgestellt werden. Diese verursachten eine Unterdrückung des angeborenen Immunsystems und führten so zu einer erhöhten Virusreplikation. Eine rezente japanische Studie untersuchte den Effekt verschiedener ICS auf eine experimentelle SARS-CoV-2 [7]. Am wirksamsten erwies sich Ciclesonid, das zu einer potenten Suppression der Replikation des humanen Coronavirus führte. Für andere Kortikosteroide wie Prednisolon oder Dexamethason konnte kein solcher Effekt nachgewiesen werden. Die suppressive Wirkung des Ciclesonid wurde allerdings durch herbeigeführte Mutation des Coronavirus deutlich abgeschwächt.

Unklar ist, inwiefern beim derzeit kursierenden Coronavirus Mutationen auftreten werden und ob diese bei Ciclesonid beschriebenen Effekte dann noch von Relevanz sein werden.

Ebenso weist das ACAAI in einem Statement darauf hin, dass ICS einen günstigen Effekt auf die Replikation des Coronavirus durch Inhibition der Rezeptorexpression und der endosomalen Funktion haben und auf diese Weise die infektierte Atemwegsinfektion modulieren.

■ LABA, LAMA, ICS und Virusreplikation

Eine weitere aktuelle Studie erforschte die Schutzwirkung von LABA, von langwirksamen Anticholinergika (LAMA) und von ICS auf Asthma-Exazerbationen, die durch Viren inklusive dem Coronavirus 229E (HCoV-229E, ein potenter Verursacher von Asthma-Exazerbationen) verursacht wurden. Untersucht wurden Formoterol, Glycopyrronium und Budesonid.

Vortrag von Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Pohl, Vorstand der Abteilung für Atemwegs- und Lungenerkrankungen, Krankenhaus Hietzing, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische und Experimentelle Pneumologie, Wien. Webinar „Brennpunkt Lunge & COVID-19“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, 27.03.2020.

Alle drei führten zu einer substanziellen Verminderung der Replikation von HCoV-229E. Der größte Effekt konnte jedoch mit einer Kombination aller drei Substanzen nachgewiesen werden.

■ Biologika nicht absetzen

Ein weiteres Statement des ACAAI besagt, eine laufende Therapie mit Biologika bei schwerem Asthma (GINA-Stufe 5) keinesfalls zu stoppen. Denn diese Patienten stehen unter einem erhöhten Risiko einer COVID-19-Infektion und benötigen dringend eine optimale Kontrolle ihrer Erkrankung. Zudem würde die einzige Therapiealternative – die es jedoch unbedingt zu vermeiden gilt – die Verabreichung von systemischen Kortikosteroiden darstellen. Diese können durchaus als gefährlich bezeichnet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

- Die Therapie mit ICS bei Patienten mit Asthma bronchiale ist nicht mit einer herabgesetzten Immunabwehr assoziiert, da Patienten mit dieser Basis-Medikation nicht häufiger Exazerbationen haben.

- Es gibt Hinweise darauf, dass ICS die Virusreplikation behindern können.
- Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte die Therapie mit ICS nicht abgesetzt werden. Eine optimale Asthmakontrolle ist in jedem Fall anzustreben, denn so können Exazerbationen und Hospitalisierungen vermieden werden.
- Eine Therapie mit Antikörpern sollte nicht beendet bzw. kann bei Bedarf begonnen werden!

Literatur:

1. <https://acaai.org/>
2. <https://www.ogp.at/stellungnahme-asthma-patienten-und-covid-19/>
3. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
4. Niespodziana K, Borochova K, Pazderova P et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. J Allergy Clin Immunol 2020; DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.001
5. Megremis S, Niespodziana K, Cabauatan C et al. Rhinovirus species-specific antibodies differentially reflect clinical outcomes in health and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 1490–9.
6. Walt EE, Selb R, Eckl-Dorna J et al. Betamethasone prevents human rhinovirus- and cigarette smoke- induced loss of respiratory epithelial barrier function. Sci Rep 2018; 8: 9688. DOI: 10.1038/s41598-018-27022-y
7. Matsuyama S et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 2

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). 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 28

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

Nur die Inhalation zählt*



ASTHMA



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

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