

# Journal für Pneumologie

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

## Update Asthma und COPD

Buhl R

*Journal für Pneumologie 2016; 4 (Sonderheft 1), 6-9*

Homepage:

**[www.kup.at/pneumologie](http://www.kup.at/pneumologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

# Journal für Pneumologie

## e-Abo kostenlos

### Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal

#### Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Update Asthma und COPD\*



R. Buhl

## ■ Asthma bronchiale

2015 gab es erstmals seit langer Zeit eine Revision der „GINA-Strategien“ – so die nunmehr offizielle Bezeichnung

der Guidelines ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)). Asthma wird als heterogene Erkrankung definiert, meist charakterisiert durch eine chronische Entzündung der Atemwege. Des Weiteren ist Asthma durch in Verlauf und Intensität variable respiratorische Symptome definiert – vor allem Giemen, Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten sowie durch eine variable expiratorische Limitation des Atemflusses.

Neu hinzugekommen ist ein diagnostischer Algorithmus, der besagt, dass die Diagnose von Asthma auch ohne Lungenfunktionsuntersuchung nur auf Grundlage eines klaren klinischen Bildes gestellt werden kann. Es kann eine empirische Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (SABA) begonnen werden und auf Basis des Therapieansprechens die Diagnose verifiziert werden. Spricht der Patient nicht (ausreichend) auf die Therapie an, muss eine Differenzialdiagnose überlegt bzw. die Diagnostik wiederholt werden.

Für den niedergelassenen Arzt besteht ein großes Problem in der Unterscheidung zwischen Asthma und COPD. Diese Unterscheidung könnte in Zukunft einfacher werden, wie erste Studienergebnisse zeigen: Bei 110 Asthma- und 38 COPD-Patienten mit eindeutiger Diagnose wurde eine NMR-Urinspektroskopie durchgeführt [1]. Daraus wurde für 86 Metaboliten eine Diskriminanzanalyse erstellt, die für Asthma und COPD gut unterscheidbare metabolische Profile ergaben. Der positiv prädiktive Wert dieses Verfahrens liegt für

Asthma bei 90,9 %, der negativ prädiktive Wert für COPD bei 82,6 %. Allerdings ist diese Methode kostenintensiv und aufwendig und daher zurzeit klinisch noch nicht einsetzbar.

## Kleine Atemwege

Die kleinen Atemwege sind bei Asthma und bei COPD lange Zeit nicht im Fokus gestanden, da sie mittels bildgebender und funktioneller Methoden schlecht zu erfassen sind. Die asthmatische Entzündung betrifft jedoch sowohl große wie auch kleine Atemwege sowie das alveoläre Gewebe.

Mittlerweile gibt es neuere Verfahren wie etwa die Stickstoffauswaschmethode, mit der man auch kleine Atemwege erreicht. In einer mit dieser Methode durchgeführten Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass die Funktionseinschränkung der kleinen Atemwege mit schlechter Asthmakontrolle assoziiert ist [2].

Die ATLANTIS-Studie (AssessmenT of small Airways involvemeNT In aSthma) versucht, die Rolle der Erkrankung der kleinen Atemwege bei klinischen Manifestationen von Asthma zu determinieren [3]. Es soll evaluiert werden, welche (Kombination von) klinischen Methoden am besten geeignet sind, Abnormalitäten der kleinen Atemwege zu erfassen und welche am besten mit dem Schweregrad des Asthmas, der Asthmakontrolle und dem zukünftigen Risiko für Exazerbationen korrelieren. Auf Basis dieser Erkenntnisse ist die Entwicklung und Validierung eines „small airway dysfunction tool“ (SADT) geplant.

## Asthmakontrolle

Neu in der GINA-Definition 2015 ist darüber hinaus der Wegfall der Lungenfunktion aus den Kriterien der Asthmakontrolle. Dies deswegen, weil die Lungenfunktion – unabhängig vom Ergebnis – kein eigentlicher Risikoindikator ist. Kriterien für eine Asthmakontrolle konzentrieren sich nunmehr auf die Beschwerden bei Tag und bei Nacht und auf die Bedarfsmedikation.

Für eine Therapieentscheidung sind neben diesen Kontrollkriterien Risikofak-

toren für einen schlechten Outcome von Bedeutung. Diese umfassen zum einen die Kontrolle der Lungenfunktion alle drei bis sechs Monate bzw. die Erhebung des Risikos für Exazerbationen, fixierte Atemwegsobstruktion oder medikamentöse Nebenwirkungen. Risikofaktoren für Exazerbationen sind u.a. unkontrollierte Asthmasymptome, Exazerbationen innerhalb der letzten zwölf Monate, niedriger FEV1, inkorrekte Inhalation und/oder schlechte Adhärenz, Rauchen, Übergewicht, Schwangerschaft und Bluteosinophilie.

Risikofaktoren für irreversible (fixierte) Atemwegsobstruktion beinhalten keine ICS-Behandlung, Rauchen, Schleim-Hypersekretion und Blut-Eosinophilie. Risikofaktoren für medikamentöse Nebenwirkungen umfassen häufige Notwendigkeit für orale Steroide, hochdosierte/potente ICS, sowie P450-Inhibitoren.

Anhand der Einschätzung der Asthmakontrolle und der Risikofaktoren wird in Zukunft die Indikation für medikamentöse Therapien – beispielweise Biologika – gestellt werden.

## Neues in der Therapie

Die Gabe von niedrig dosiertem ICS ist nunmehr auch bei sehr milder Symptomatik (Stufe 1) in Erwägung zu ziehen. Neu aufgenommen in die GINA-Leitlinien wurde ICS/Formoterol bei Bedarf ab Stufe 3. Bei schwerem Asthma kann nun zusätzlich zu ICS/LABA (langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum) ein Anticholinergikum gegeben werden, wobei eine Zulassung derzeit nur für Tiotropium existiert. Darüber hinaus sind Anti-IgE bei schwerem Asthma nun in die Erstlinientherapie aufgenommen worden.

## Spezifische Immuntherapie

Zur spezifischen Immuntherapie bei Asthma existiert mittlerweile eine Leitlinie [4]. Bei Patienten mit leichtem, eventuell bis mittelgradigem Asthma kann neben Allergenkarenz und Pharmakotherapie eine spezifische subkutane Immuntherapie (SCIT) empfohlen werden, wenn ein eindeutiger kausaler Zusammenhang der Asthmabeschwer-

\*Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl, Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg Universität, Mainz, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

den und der Exposition gegen ein bestimmtes Allergen besteht. Gute Evidenz existiert bisher für Hausstaubmilben und Gräserpollen.

Die Studien zur Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie (SLIT) sind bisher begrenzt. Bei der Durchführung sowohl der SCIT als auch der SLIT sind nur Präparate einzusetzen, die einen Nachweis der klinischen Wirksamkeit in entsprechenden Studien geliefert haben.

### Mildes Asthma

Bisher wurde Patienten mit mildem Asthma (Stufe 1) nur ein SABA bei Bedarf empfohlen. Die nunmehrige Empfehlung, niedrigdosierte ICS bereits bei mildem Asthma einzusetzen, geht auf die Ergebnisse der START-Studie zurück [5]. Eine Gruppe von Patienten erhielt dabei die Asthma-Standardtherapie. Eine zweite Gruppe erhielt zusätzlich zu der Standardtherapie ein ICS in relativ niedriger Dosis (Budesonid  $1 \times 400 \mu\text{g}$ ). Die Patienten, die zusätzlich ICS erhielten, wiesen im Vergleich zu den Patienten mit der üblichen Therapie weniger Exazerbationen sowie einen geringeren Verlust der Lungenfunktion auf [6].

Bei leicht- bis mittelgradigem Asthma (Stufe 1–4) sind ICS Therapie der ersten Wahl. Als Add-on-Therapie sind LABA die Medikamente der ersten Wahl. Wenn mit dieser Medikation keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann, muss die Therapie optimiert werden. Dies kann mit einer Titration der ICS- und/oder LABA-Dosis geschehen, mit ICS/Formoterol als MART-Konzept oder mittels alternativer/additiver Therapieoptionen.

### ICS/Formoterol nur bei Bedarf

Eine italienische Studie untersuchte Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Asthma mit einer Fixkombination von Budesonid/Formoterol zweimal täglich plus Terbutalin bei Bedarf oder nur die Fixkombination bei Bedarf [7]. Ein Outcome-Parameter war die Zeit bis zum ersten Therapieversagen (z. B. Asthmaanfall, Infekt). Dabei erwies sich bei ungenügender Asthma-Kontrolle die regelmäßige einer bedarfsorientierten ICS/LABA-Gabe als überlegen. Allerdings konnte mit beiden Therapiealternativen das Asthma kontrolliert werden. Die Unterschiede zwischen den Thera-

pien waren so gering, dass die Therapieentscheidung individuell getroffen werden kann.

### ICS via Vernebler

Hohe Dosen von ICS können mittels Vernebler verabreicht werden. Diese Methode führt allerdings häufig zu lokalen Nebenwirkungen. Ein neuartiger Vernebler, mit dem hohe Dosen von ICS bis in die kleinen Atemwege transportiert werden kann, wurde in einer Studie bei Patienten mit oral Kortikosteroid-pflichtigem Asthma untersucht. Dabei wurden zweimal tägliche Dosen Budesonid oder Placebo mit zweimal täglichem Budesonid über einen konventionellen Vernebler verglichen [8]. Mittels des ICS-Hochdosis-Verneblers konnte im Vergleich zum konventionellen Vernebler nicht nur eine Reduktion der oralen Kortikosteroide erzielt werden, sondern auch eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Reduktion von Exazerbationen.

Tiotropium ist nunmehr für schweres Asthma (Stufe 4 und 5) zugelassen. Der offizielle Text der EMA ([www.medicines.org.uk/emc/medicine/20134](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20134)) lautet: „*Tiotropium-Respiat ist als Add-on-Erhaltungstherapie bei Patienten indiziert, die aktuell eine Erhaltungstherapie-Kombination mit ICS ( $\geq 800 \mu\text{g}$  Budesonid/Tag oder Äquivalent) und ein LABA erhalten und die eine oder mehr schwere Exazerbationen im vergangenen Jahr erlitten haben.*“

### Schweres Asthma

Schweres Asthma liegt nach der Definition der ERS/ATS dann vor, wenn unter Hochdosis-ICS-Therapie plus zumindest einem zusätzlichen Reliever (LABA oder Montelukast oder Theophyllin) oder unter oralen Kortikosteroiden das Asthma nicht kontrolliert ist und häufige Exazerbationen auftreten oder eine schlechte Lungenfunktion ( $\text{FEV}_1 < 80 \%$ ) besteht. Als hohe Dosen ICS gelten beispielsweise Beclometason  $\geq 2.000 \mu\text{g}$  (Pulverinhalator), Beclometason  $\geq 1.000 \mu\text{g}$  (HFA-Dosieraerosole),  $\geq 1.600 \mu\text{g}$  Budesonid oder  $\geq 1.000 \mu\text{g}$  Fluticasonpropionat [9].

Schweres Asthma sollte vom Pneumologen behandelt werden. Wenn Faktoren wie persistierende Trigger, Komorbiditäten und Probleme des Patienten mit der Therapie (dem Inhalator) ausgeschlossen bzw. behoben sind und der

Patient sich dennoch nicht bessert, kann ohne Phänotypisierung eine Rehabilitation angeschlossen werden – oder Tiotropium zusätzlich gegeben werden.

Mit Phänotypisierung kann bei IgE-vermitteltem Asthma Omalizumab gegeben werden, bei eosinophilem Asthma eine Anti-Interleukin-5-Therapie und bei nicht eosinophilem Asthma Azithromycin [9].

### Phänotypisierung

In Zukunft wird eine Phänotyp-spezifische Therapie für Patienten der Stufe 5 von zunehmender Bedeutung sein. Im Zentrum des klassischen allergischen Asthmas steht die Th2-Zelle. Bei diesem zeigt der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab gute Wirkung.

Erst seit zwei bis drei Jahren ist eine zweite Schiene bekannt, die für die Entstehung des nicht allergischen eosinophilen Asthmas von Bedeutung ist. Diese läuft über die sogenannten Typ-2-lymphoiden Zellen („type 2 innate lymphoid cells“, ILC2). Dabei handelt es sich um lymphozytenähnliche Zellen, die Teil des angeborenen Immunsystems sind. Diese Zellen produzieren u.a. die Interleukine IL-5 und IL-13, die Angriffspunkte für Biologika darstellen.

2015 wurde mit Mepolizumab der erste Anti-IL-5-Antikörper zugelassen. Ein weiterer Anti-IL-5-Antikörper ist Reslizumab, der in der Wirkung identisch mit Mepolizumab sein dürfte. In Studien kam es bei unkontrolliertem eosinophilem Asthma ( $\geq 400$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  Blut) unter einer Therapie mit Reslizumab zu einer Reduktion der Exazerbationsraten um 40 bis 60 Prozent [10]. Darüber hinaus verbesserte sich die Lungenfunktion und der Bedarf an ICS nahm ab.

Der Antikörper Benralizumab bindet an  $\text{IL-5R}\alpha$  und führt zu einer konsekutiven Eosinophilen-Depletion durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität [11]. In einer Studie bei unkontrolliertem eosinophilem Asthma ( $\geq 400$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  Blut) im Vergleich zu Placebo kam es unter Benralizumab zu einer Reduktion von Exazerbationen/Jahr um etwa 70 Prozent [12].

Unter einer Therapie mit dem Anti-IL-13-Antikörper Tralokinumab fand sich



in einer Studie bei schwerem unkontrolliertem eosinophilem Asthma zwar im Vergleich zu Placebo insgesamt kein Unterschied in der Exazerbationsrate [13]. Eine Stratifizierung nach dem Periostinspiegel ergab jedoch in der Untergruppe mit hohem Periostinspiegel ein besseres Ergebnis im Hinblick auf FEV1 verglichen mit Placebo.

### Eosinophiles Asthma

Eosinophiles Asthma ist charakterisiert durch eher späten Erkrankungsbeginn, hoch symptomatische Patienten mit häufigen Exazerbationen, Eosinophilie im Blut (ev.  $\geq 300$  Eosinophile/ $\mu$ l Blut, ein valider Grenzwert existiert derzeit nicht), häufig hohes NO (FeNO  $> 50$  ppb) im Exhalat, eventuell bestehende Polyposis nasi. Diese Patienten benötigen häufig orale Glukokortikoide und sprechen gut auf Anti-IL5-Antikörper an.

Biomarker für Typ-2-Asthma sind Eosinophile im Blut für IL-5, FeNO als besser und Periostin als zweitbesten Biomarker für IL-13. Darüber hinaus stellt die Zahl der Eosinophilen im peripheren Blut einen Prädiktor für die Asthmamortalität dar [14].

### ■ COPD

Auch bei (noch) normaler Lungenfunktion kann eine COPD vorliegen. Dies zeigte eine Studie mit über 4.300 aktuellen oder ehemaligen Rauchern mit normaler Lungenfunktion (FEV1  $\geq 80$  %, FEV1/FVC  $> 0,7$ ) [15]. Diese Patienten hatten im Vergleich zu Nichtrauchern häufiger eine chronische Bronchitis, Exazerbationen, verminderte Lebensqualität, eine deutlich reduzierte 6-Minuten-Gehstrecke und Belastungsdyspnoe. Mit zunehmendem Alter wiesen im Vergleich zu Nichtrauchern mehr Raucher ein Emphysem oder eine Überblähung auf. Dieses Ergebnis stellt die derzeitige Klassifikation der COPD in gewisser Weise infrage.

### Bronchodilatation bei COPD

Für viele Patienten mit COPD ist eine Bronchodilatation sinnvoll, wie eine Studie bestätigt. Die effiziente Bronchodilatation mittels der Fixkombination von Tiotropium und Olodaterol führte zu mehr inspiratorischer Kapazität und weniger Überblähung im Vergleich zur Gabe der einzelnen Substanzen bzw. Placebo [16].

Auch die QUANTIFY-Studie bestätigte dies. Dabei wurde die Effizienz und Sicherheit der Fixkombination des LABA Indacaterol mit Glycopyrronium (QVA149) mit einzeln verabreichten Dosen von Tiotropium einmal täglich plus Formoterol zweimal täglich verglichen [17]. Während beide Regime die Lebensqualität der Patienten verbesserten, führte die Fixkombination QVA149 im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion.

### Welche Therapie für welchen Patienten?

Bei COPD-Patienten, die neu diagnostiziert sind, bei therapienaiven Patienten sowie bei geringerer Symptomlast reicht es, entweder ein LAMA oder ein LABA zu geben. Eine Kombination von LAMA und LABA ist angezeigt, wenn die Patienten trotz LABA oder LAMA symptomatisch bleiben bzw. bei Patienten, die von vornherein eine hohe Symptomlast aufweisen.

Eine freie Kombination ermöglicht Flexibilität und individualisierte Therapie und darüber hinaus eine feinere Einstellung bei ganz schwerer COPD. Fixkombination vereinfachen die Therapie für den Patienten, führen zu höherer Therapietreue und beschränken die Kosten. Wichtig dabei ist, insgesamt die Art und Zahl der Inhalatoren zu limitieren.

### Eosinophile bei der COPD

Auch bei der COPD sind Eosinophile im Sputum mit Exazerbationen assoziiert [18]. Es existiert eine Assoziation zwischen Eosinophilie der Atemwege und Ansprechen auf systemische Glukokortikoide [19]. Diese sind bei Exazerbation wirksamer bei Patienten mit Eosinophilie im Blut [20]. Darüber hinaus gibt es eine gute Korrelation zwischen Sputum-Eosinophilie und dem Ansprechen auf ICS-Therapie [19].

Der Effekt von ICS konnte auch in der FORWARD-Studie für die Kombination Beclometason/Formoterol (BDP/FOR) nachgewiesen werden [21]. Im Vergleich zu Formoterol allein konnte die Kombination BDP/FOR die Exazerbationsrate nach 48 Wochen um 28 Prozent senken. Dieser Effekt vergrößerte sich zunehmend mit steigender Zahl der Eosinophilen im Blut [22].

Eine COPD hat nicht nur einen negativen Einfluss auf Asthma, sondern es erkranken auch Raucher, die eine asthmatische Disposition aufweisen, eher an einer COPD. So belegt eine Studie, dass eine Typ-2-Disposition mit verminderter Lungenfunktion assoziiert ist [23]. Dieses Erkenntnis zieht therapeutische Konsequenzen nach sich. So verschlechterte sich in der GLUCOLD-Studie die Lungenfunktion von mit Placebo behandelten COPD-Patienten umso mehr, je größer die Typ-2-Disposition war. Umgekehrt verbesserte sich die Lungenfunktion unter einer Therapie mit ICS umso mehr, je größer die Typ-2-Disposition war. Den besten Marker für das Vorhandensein einer Typ-2-Disposition stellen Eosinophile im Blut (und Sputum) dar.

### Alpha-1-Antitrypsinmangel

Erstmalig wurde eine Studie (RAPID) bei Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel in der Messung der Lungendichte in der Computertomografie durchgeführt [24]. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die mit Alpha-1-Antitrypsin substituiert werden, im Vergleich zu nicht substituierten Patienten weniger Lungengewebe verlieren. Nach zwei Jahren wurden Patienten aus der Placebophase in eine offene Extensionsstudie aufgenommen. Auch bei diesen nunmehr behandelten Patienten verlangsamte sich in der Folge die Reduktion des Lungengewebes [25]. Diese Ergebnisse zeigen klar, dass Patienten mit Alpha-1-Antitrypsinmangel mit Alpha-1-Antitrypsin behandelt werden sollten.

### Literatur:

1. Adamko DJ, Nair P, Mayers I et al. Metabolomic profiling of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study differentiating diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 571–80 (e573).
2. Bourdin A, Paganin F, Prefaut C et al. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006; 61: 85–9.
3. Schiphof-Godart L, van der Wiel E, Ten Hacken NH et al. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 155.
4. Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282–319.

5. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–6.
6. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 19–24.
7. Papi A, Marku B, Scichilone N et al. Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 109–19.
8. Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2015; 45: 1273–82.
9. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 847–55.
10. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355–66.
11. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab—a humanized mAb to IL-5R $\alpha$  with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity—a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 113–8.
12. Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–90.
13. Brightling CE, Chané P, Leigh R et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692–701.
14. Ali Z, Dirks CG, Ulrik CS. Long-term mortality among adults with asthma: a 25-year follow-up of 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 2013; 143: 1649–55.
15. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1539–49.
16. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 53–9.
17. Buhl R, Gessner C, Schuermann W et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. *Thorax* 2015; 70: 311–9.
18. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646–52.
19. Brightling CE, Monteiro W, Ward R et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480–5.
20. Bafadhel M, McKenna S, Terry S et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 48–55.
21. Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014; 108: 1153–62.
22. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 523–5.
23. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 758–66.
24. Chapman KR, Burdon JG, Pitulainen E et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 360–8.
25. Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *Eur Respir J* 2016; 47: 35–8.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)