

## 7. Lake Side Symposium des Lungenzentrums Hirslanden

# Pneumologie: Asthma, COPD und Lungenfibrose

Bereits zum 7. Mal fand das Lakeside Symposium über Pneumologie, organisiert durch den Gründer und Leiter des Lungenzentrums Hirslanden, Dr. med. Jürg Barandun, im Casino Lakeside am Zürichsee statt. Einmal mehr verstand es der Organisator wichtige Themen aus der Praxis auszuwählen und sie durch ausgezeichnete Referenten praxisgerecht präsentieren zu lassen. Der Anlass wurde durch die Firma Boehringer Ingelheim als Hauptsponsor unterstützt. Bei schönstem Frühlingwetter konnte Frau Dr. med. Jessica Graziano, die mit der Moderation betraut war, eine namhafte Anzahl von Ärzten begrüßen.

In der Einleitung zum Symposium ging Dr. med. Jürg Barandun auf neue Strategien und Medikamente bei Diagnose und Therapie von Asthma mit besonderer Berücksichtigung der Rolle des Hausarztes ein. Asthma stellt eine bedeutende chronische Erkrankung dar, die weltweit etwa 300 Mio. Personen betrifft und in den letzten 20 Jahren vor allem bei Kindern zunahm. In der Schweiz sind die Fallzahlen stabil, wie der Referent berichtete. Es handelt sich um eine chronische bronchiale Entzündung mit chronischer Hyperreagibilität, Obstruktion und zähem Schleim.

## Asthma-Phänotypen

Diagnose und Therapie von Asthma richtet sich nach den GINA Richtlinien, die laufend an den neuesten Stand der Kenntnisse adaptiert werden. In der neuen Definition orientiert man sich an den Symptomen und Risiken mit der Zielsetzung einer guten Symptomkontrolle und Reduktion des Risikos einer ungünstigen Entwicklung.

Die Risiken sind Exazerbationen und/oder fortschreitende Abnahme der Lungenfunktion. Asthma ist eine heterogene Erkrankung. Die respiratorischen Symptome, wie pfeifende Atmung, Atemnot, thorakale Enge und Husten, sind in ihrer Intensität über einen langen Zeitraum variabel, so wie auch die Atemwegsobstruktion, d.h. es existieren spezielle Phänotypen. Nicht immer eosinophil und allergisch, auch neutrophil durch Bakterien, Viren, Endotoxine und Schadstoffe ausgelöst. Ursachen für schlechte Symptomkontrolle sind schlechte Compliance, fehlerhafte Anwendung des Inhalers, Allergenexposition, Komorbiditäten, wie Reflux, chronische Rhinitis/Rhinosinusitis oder Medikamente (ASS, NSAR, Betablocker, ACE-Hemmer).

## Überlappung von Asthma und COPD

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die sich gewöhnlich durch eine Atemwegsinfektion (Vorhandensein von Atemwegssymptomen wie Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust und Husten, welche über die Zeit in der Intensität variieren können) manifestiert (GINA 2014).

COPD ist eine vermeidbare und behandelbare Krankheit, die durch eine persistierende Atemwegeinschränkung gekennzeichnet, die meistens progressiv und mit beschleunigter inflammatorischer Antwort auf Schadstoffe oder Gase in den Atemwegen und

der Lunge ist. Exazerbationen und Komorbiditäten tragen zur Schwere bei individuellen Patienten bei (GOLD 2014).

Das Asthma COPD Overlap-Syndrom (ACOS) ist charakterisiert durch anhaltende Atemwegsobstruktion mit mehreren Eigenschaften, die normalerweise mit Asthma und verschiedenen Eigenschaften und in der Regel auch mit COPD einhergehen. ACOS wird deshalb durch die Eigenschaften, die es mit beiden Erkrankungen teilt, identifiziert.

## Asthma-Diagnostik und Allergie-Diagnostik (Aufteilung zwischen Hausarzt und Pneumologen)

- ▶ Spirometrie: Hausarzt (HA)
  - FEV1 Anstieg : mind. 12% nach 2 Hüben Ventoli
  - Im Intervall oft normal!
- ▶ Bronchoprovokation : Pneumologe (PN)
  - Methacholin
  - Mannitol
  - Körperliche Anstrengung
- ▶ FeNO: Marker für die bronchiale eosinophile Entzündung: PN
- ▶ Allergietestung auf die häufigsten (inhalativen) Allergene: HA, PN, ALL
  - Hausstaubmilben
  - Tierhaare
  - Pollen
  - Pilzsporen
  - Mehlstäube
  - Latex

## Asthma-Therapie (Hausarzt)

Ziele sind eine gute Kontrolle von Asthma bei guter Lebensqualität, möglichst normale und stabile Lungenfunktion, Information über Wirkungen und Nebenwirkungen der gewählten Therapie (Asthma-Schulung), genaueste Instruktion und Überprüfung der Inhalations-Technik.

## GINA Guidelines (Anwendung durch Hausarzt)

Im Gegensatz zu den vorherigen GINA Guidelines wird in den Ende 2006 erschienen Guidelines Asthma nach Kontrollstufen eingeteilt. Von kontrolliertem Asthma spricht man, wenn der Patient keine Symptome verspürt, in seinen Aktivitäten nicht eingeschränkt ist, nicht unter nächtlichem Erwachen leidet und eine normale Lungenfunktion hat. Zudem soll er höchstens 2 Reliever- oder Notfall-Medikamente pro Woche einsetzen und er muss frei von Exazerbationen sein.

Teilweise kontrolliert ist Asthma, wenn ein oder zwei der in der Tabelle genannten Kriterien pro Woche erfüllt sind. Sind mehr als drei Kriterien pro Woche erfüllt oder erlitt der Patient unmittelbar eine Asthma-Exazerbation, dann ist das Asthma unkontrolliert.

## Prävention von Exazerbationen

- ▶ Niedrig dosierte ICS sind wirksamer als andere Einzelsubstanzen
- ▶ ICS/LABA zur Erhaltungstherapie sind signifikant wirksamer als niedrig dosierte ICS alleine
- ▶ Omalizumab ist nur für schweres allergisches Asthma empfohlen

**ABB. 3 Einteilung der Patientengruppen von A bis D aufgrund der Spirometrie, Exazerbationen & Symptome**

Patienten Gruppe	Charakteristik	Spirometrie Klassifikation*	Exazerbationen pro Jahr	mMRC $\leq 2$	CAT $\leq 10$
A	geringes Risiko wenig symptomatisch	GOLD Stadium 1 oder 2	$\leq 1$	wenig symptomatisch	
B	geringes Risiko mehr symptomatisch			Symptomatisch	
C	hohes Risiko wenig symptomatisch	GOLD Stadium 3 oder 4	$\geq 2$ oder $\geq 1$ Hosp.	wenig symptomatisch	
D	hohes Risiko mehr symptomatisch			Symptomatisch	

\*FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%; GOLD 1=FEV<sub>1</sub> ≥ 50%; 2=FEV<sub>1</sub> < 50%; 3=FEV<sub>1</sub> < 30%; 4=FEV<sub>1</sub> < 30%

wurde sie durch das FEV<sub>1</sub>-Stadium I-IV nach GOLD definiert, neu wird eine FEV<sub>1</sub>-Grad von 1–4 definiert (GOLD Update 2014). Pathophysiologisch kommt es bei der COPD zu einer Überblähung, die auf eine Behinderung der Ausatmung zurückzuführen ist.

**Multidimensionale Bewertung**

Ein Staging aufgrund des FEV<sub>1</sub> allein ist inadäquat, da weitere Faktoren für den Verlauf und die Prognose der COPD entscheidend sind. Die Bewertung der COPD erfolgt multidimensional:

1. Spirometrie
2. Symptome
3. Exazerbationen
4. Komorbiditäten

Die Symptomatik wird durch einen Fragebogen mit 8 Fragen, die mit jeweils 5 Punkten bewertet werden, erfasst. Das Maximum beträgt somit 40 Punkte,  $\leq 10$  = leicht, 11–20 mittel, 21–30 schwer, 31–40 sehr schwer.

**Exazerbationen**

Exazerbationen schränken die Lebensqualität ein und verringern das Überleben. Sie steigern die Hospitalisationsrate und die Kosten. Exazerbationen beschleunigen den Abfall des FEV<sub>1</sub>. Die Erholung benötigt Wochen, wobei das Vorniveau nicht erreicht wird. Mit jeder Exazerbation steigt die Wahrscheinlichkeit für weitere Exazerbationen. Die Zeit bis zur nächsten Exazerbation wird immer kürzer. Mit jeder schweren Exazerbation steigt die Mortalität.

**Therapie – Kombination von Bronchodilatoren besser**

Die Behandlung der Atemnot ist eines der wichtigsten Therapieziele bei COPD-Patienten. Dafür stehen langwirksame  $\beta$ -Mimetika wie Salmeterol oder langwirksame Anticholinergika wie Tiotropium-Bromid zur Verfügung. In der POET-COPD Studie eine signifikante Verzögerung der ersten Exazerbation wurde eine 17% Reduktion gegenüber Salmeterol ( $p < 0.001$ ). Die Kombination eines langwirksamen  $\beta$ 2-Agonisten und eines langwirksamen Anticholinergikums zeigte in Studien eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu den Einzelsubstanzen. Akute Exazerbationen einer COPD werden mit oralen Steroiden behandelt. In den Guidelines wird eine Steroidgabe von 10 bis 14 Tagen empfohlen. Ein systematischer Review hat gezeigt, dass sich der klinische Effekt bei Patienten mit einer Therapiedauer von 7 oder weniger Tagen nicht von einer Therapiedauer von mehr als 7 Tagen unterscheidet. Die REDUCE Studie hat gezeigt, dass eine 5-tägige Therapie genügt (Leuppi-JD et al. JAMA 2013;309(21):2223-31).

**Akute Bronchitis – Ätiologie/Pathogenese**

- > 90% Viren:
  - Kinder: RS-, Adeno-, Coxsackie-, Echo-Viren
  - Erwachsene: Influenza und Parainfluenza, Adenovirus

► MTX und Makrolide nicht mehr empfohlen  
**Asthmakontrolle (durch den Hausarzt)**

- Unkontrolliert : Step up
  - Falls keine Kontrolle innerhalb 1 Monats
  - Inhalationstechnik?
  - Compliance ?
  - Risikofaktoren ?
- Partiiell kontrolliert: eventuell Step up
  - Lebensqualität ?
- Kontrolliert für 3 Monate: Step down
  - Schrittweise

**Asthma-Medikamente**

- Neue Asthma-Medikamente:
  - Spiriva! Verminderte Exazerbationen und verbesserte Lungenfunktion bei Patienten mit Symptomen trotz ICS + LABA
  - Relvar Ellipta (Vilanterol + Fluticason Furoat)
  - Flutiform (Formoterol + Fluticason Propionat)
- Bekannte Asthma-Medikamente:
  - Ventolin, Bricanyl, Berotec (SABA)
  - Alvesco, Pulmicort, Axotide (ICS)
  - Symbicort, Seretide (Kombis)

**COPD-Exazerbationen: wie reduzieren, wie behandeln?**

Bei der COPD handelt es sich um eine expiratorische Atemwegsobstruktion, die mehrheitlich nicht reversibel ist. Die Obstruktion ist üblicherweise progredient. COPD ist eine Reaktion auf toxische Partikel oder Gase wie der Referent, Prof. Dr. med. Jörg Leuppi, Liestal, feststellte. Die COPD wird definiert durch die Klassifizierung der Atemflusslimitierung in der Spirometrie. Bisher

**TAB. 1 Therapie nach Gruppenzugehörigkeit (www.goldcopd.com)**

Gruppe	Spirometrie Gold Klassifizierung	Exazerbationen Pro Jahr	CAT Score/mMRC	Inhalative Therapie
A	1 oder 2	$\leq 1$	<10, 0-1	Kurzwirksame Bronchodilatoren (BD)
B	1 oder 2	$\leq 1$	$\geq 10, \geq 2$	Langwirksame BD (LAMA+LABA)
C	3 oder 4	$\geq 2$	<10, 0-1	Langwirksame BD (LAMA+LABA) plus inhalative Steroide («Kombipräparate»)
D	3 oder 4	$\geq 2$	$\geq 10, \geq 2$	Ev. PD <sub>4</sub> J

TAB. 2 Diagnostische Wertigkeit der Bronchiallavage bei interstitieller Lungenerkrankung		
Lymphozytär >15% Lymph	Eosinophi >1% Eos	Neutrophil >3% Neutro
Sarkoidose	Eosinophile Pneumonie	Infekt
NSIP	Medizinisch induziert	Konnektivitis
Hypersensitivitätspneumonitis	Churg-Strauss/Asthma	HP Akutstadium
Medizinisch induziert	Allergische bronchopulmonale Aspergillose ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose ABPA
Konnektivitis	Infekt	Idiopathische Lungenfibrose
Cryptogene organisierende Pneumonie	Hodgkin	Diffuse alveoläre Schädigung (DAD)/Akutes Respiratory Distress Syndrom (ARDS)

Die histologische Diagnostik kann durch transbronchiale Biopsien via Bronchoskopie oder durch thorakoskopische Wedge Biopsie erfolgen.

► < 10% Bakterien:

- primär selten, häufiger als bakterielle Superinfektion: H. influenzae und S. pneumoniae

► Andere Erreger:

- Mycoplasma pneumoniae vor allem bei jungen Erwachsenen
- Chlamydia pneumoniae
- Keuchhusten, Masern, Varizellen
- Pilzinfektionen

**Lungenfibrose in der Praxis**

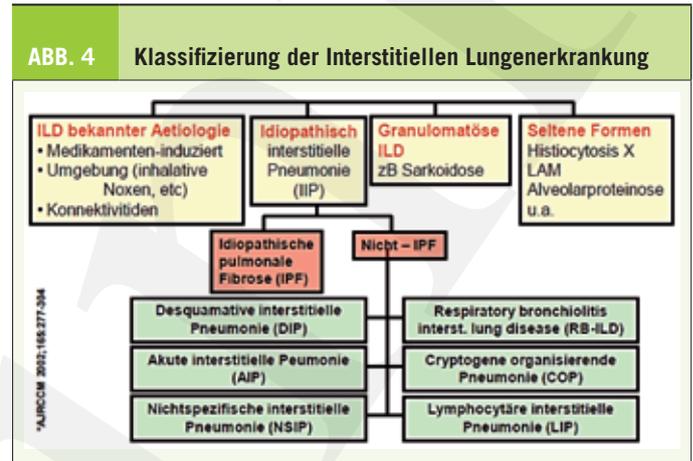
Die Lungenfibrose kann sehr viele Ursachen haben, wie Berufsexposition, Konnektivitäten, exogene allergische Alveolitis, Medikamente, Bestrahlung, verschiedene eosinophile Lungenerkrankungen (LAM etc.), Immunsuppression, infektiös, Sarkoidose, idiopathisch und Vaskulitis, wie der Referent **Prof. Dr. med. Thomas Geiser** einleitend feststellte. Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf interstitielle Lungenerkrankung besteht aus Anamnese, Status, Lungenfunktion, Labor und Thoraxröntgenbild. Anamnese und Klinik sind oft unspezifisch. Der Beginn der Symptomatik ist langsam mit zunehmender Anstrengungsdyspnoe, nicht produktivem Husten, Rasselgeräusche basal beidseitig, eventuell Trommelschlegelfinger.

Mögliche Hinweise aus der Anamnese sind Alter, Geschlecht, Raucher? Familienanamnese, Expositionen gegenüber inhalativen Noxen? Arbeitsplatzanamnese, Medikamente (www.pneumotox.com), akute Symptome, Fieber, rheumatologische Symptomatik (Arthralgien, Myalgien, Rash, Dysphagie, Sicca Symptome, Raynaud's Syndrom) und Hämoptysis. Mögliche Hinweise aus der klinischen Untersuchung sind Rasselgeräusche ohne kardiale Anamnese, Trommelschlegelfinger, Erythema nodosum, Hautveränderungen, Arthritis, Muskelschwäche, Uveitis, Konjunktivitis, Adenopathie, Hepatosplenomegalie und neurologische Auffälligkeiten.

Mögliche Hinweise können auch aus Laboruntersuchungen kommen. Das Routine Labor umfasst BSR, Hämatologie, Chemie (Ca, Leberwerte, Nierenwerte, CRP) und Urinstatus. Die Serologie bei klinischem Verdacht besteht aus ANA, Rheumafaktor, anti CCP, c/pANCA, Sci-70, anti-GBM, anti-Jo-1 und SSA/SSB.

Lungenfunktionelle Untersuchungen erlauben den Grad der bereits entstandenen Einschränkungen zu messen.

Das diagnostische Vorgehen umfasst neben Anamnese, Status, Lungenfunktion, Labor und Thoraxröntgenbild ein hochauflösendes Computertomogramm (HR-CT). Das HR-CT ist wichtig für die Differentialdiagnose respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung, die cryptogene organisierende Pneumonie, Sarkoidose, nicht-spezifische interstitielle Pneumonie, exogene allergische Alveoli-



tis, idiopathische Lungenfibrose und Lokalisation der Bronchiallavage/ Biopsie. Ein neues Verfahren ist der endobronchiale Ultraschall.

Interstitielle Lungenerkrankungen setzen eine multidisziplinäre Diagnostik und Therapie voraus. Die multidisziplinäre Diskussion mit Pneumologen, Radiologen, Pathologen/Zytologen führt zu einer Verbesserung der diagnostischen Sicherheit, zur Festlegung der Therapie. Es sollte eine frühe Zusammenarbeit mit einem Zentrum für interstitielle Lungenerkrankungen angestrebt werden. Exazerbationen bei idiopathischer Lungenfibrose sind unvorhersehbar und prognostisch schlecht.

**Therapiekonzepte bei interstitiellen Pneumopathien**

Zur Behandlung der entzündlichen Komponente werden Steroide, Azathioprin, Mycophenolat, Cyclosporin, Cyclophosphamid und Rituximab eingesetzt. Zur Behandlung der fibrotischen Komponente Pirfenidone (Esbriet) und Nintedanib (Tyrosinkinase-Inhibitor). Pirfenidone verlangsamt das Fortschreiten einer idiopathischen Lungenfibrose signifikant (Relative Differenz des FVX Sollwerts +23% (Noble PW et al, Lancet 2011;377:1760-1769). Auch Nintedanib zeigte einen signifikanten Nutzen gegenüber Placebo (Richeldi et al NEJM 2014).

Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie der IPF sind Pirfenidone und Nintedanib. Nicht empfohlen sind Corticosteroide + Azathioprin +NAC, NAC, Antikoagulantien, Etanercept, Corticosteroide mono, Corticosteroide + Azathioprin Cyclosporin A, Bosentan, Ambrisentan. Weitere empfohlene Therapieoptionen sind Sauerstofftherapie, pulmonale Rehabilitation, Lungentransplantation. Weniger empfohlen sind Behandlung der pulmonalen Hypertonie, Behandlung von asymptomatischer Refluxkrankheit und invasive Beatmung.

► Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen