

1. Frühjahrsversammlung der SGAIM, Basel

## Zwei Workshops zu Atemwegserkrankungen

Der erste Jahreskongress der neuen Grossgesellschaft für Allgemeine Innere Medizin SGAIM hat der Grösse der Gesellschaft alle Ehre gemacht mit ungezählten Parallelveranstaltungen, die den Vorteil haben, dass eine wirklich breite Palette an Themen zur Sprache kommen konnte, aber den Nachteil, dass ein einzelner Besucher nur an einem Bruchteil der Veranstaltungen teilnehmen konnte. Um hier allfällige Lücken zu stopfen, folgen in lockeren Abständen Zusammenfassungen von für Hausärzte wichtigen Vorträgen und Workshops.

In zwei Workshops gelang es Prof. Jörg Leuppi, Liestal, den Teilnehmern alle relevanten Aspekte zu den Themen COPD und neue Inhalativa sowie chronischer Husten spannend auseinander zu setzen.

### COPD

Im Zusammenhang mit COPD stellt sich der Referent die Aufgabe, Fragen nach Beeinflussbarkeit der Mortalität, der Symptome, der Häufigkeit von Exazerbationen anhand der aktuellen Datenlage zu beantworten und die neuen Kombinationspräparate vorzustellen, wobei er gleich zu Beginn darauf hinweist, dass keine Vergleichsstudien zur Beurteilung deren relativen Stellenwerts bestehen.

In diagnostischer Hinsicht wird lungenfunktionell wird gemäss Leitlinien bei einem Tiffeneau, dem Verhältnis des Erstsekunden volumens zur Vitalkapazität,  $<70\%$  von einer Obstruktion gesprochen, wobei diese Aussage wohl für das Gross der Patienten im Alter von 45 bis 70 Jahre richtig ist, bei sturer Verwendung können aber junge Patienten, die 80 bis 85% haben müssten, fälschlicherweise als gesund und alte Patienten als krank taxiert werden. Mit Patienten zwischen 55 bis 70 Jahre, die einen Nikotinkonsum von mindes-



Prof. Jörg Leuppi

tens 35 Packyears haben, kann die Indikation zu eines Bronchus-Karzinom-Screening mittels low-dose CT besprochen werden. Die Einteilung in Gold Gruppen A bis D erfolgt anhand der spirometrischen GOLD-Klasse (1 oder 2 FEV1/FVC  $<70\%$ ,  $\geq 50\%$ , 3 oder 4 FEV1/FVC  $<50\%$ ), der Häufigkeit von Exazerbationen pro Jahr als unabhängiger Mortalitätsprädiktor ( $\leq 1$  A, B vs.  $\geq 2$  C, D) und dem Vorhandensein von Symptomen (B, D). De facto und in Übereinstimmung mit grossen Studien werden Fälle praktisch ausschliesslich den Gruppen B und D zugeordnet. Therapieziele sind Beeinflussung der Mortalität, des Verlusts an Lungenfunktion, der Atemnot und der Exazerbationshäufigkeit.

**Mortalität:** Der beste Effekt auf die Mortalität hat der Rauchstopp, nicht nur bei COPD sondern auch bei anderen Nikotin-induzierten Krankheiten wie koronarer Herzkrankheit (Anthonisen NR et al. Ann Intern Med 2005). Weiter ist die Langzeit-Sauerstoff-Therapie bei Patienten mit einem  $pO_2 < 55$  mm Hg oder 7.4 kPa während mindestens 14 Stunden pro Tag via Reduktion des pulmonal arteriellen Druckes signifikant mit verbessertem Überleben assoziiert (MRC Working Report, Lancet 1981). Von inhalativen Medikamenten konnte bisher kein lebensverlängernder Effekt nachgewiesen werden (TORCH Study, Calverley et al. NEJM 2007).

**Lungenfunktion:** Ein Drittel der Raucher entwickeln eine COPD. Bei diesen führt Nikotinkonsum zu einem beschleunigten Verlust an Lungenfunktion verglichen mit Nichtraucher und unempfindlichen Rauchern und ebenso ein Rauchstopp speziell im Alter zwischen 40 und 60 Jahren zur Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung (Fletcher und Pietto, Br Med J 1977). Kann die Progression der Krankheit durch inhalative Therapie beeinflusst werden? In

der UPLIFT Studie wurde der Einfluss von Tiotropium vs. Placebo auf die Progression des Krankheitsverlaufs untersucht, dabei wurde in der Gesamtstudie unter dem aktiven Medikament zwar die Lungenfunktion verbessert, nicht aber der Krankheitsverlauf. Einzig in einer Subgruppenanalyse konnte in Frühstadien, die einzig mit Tiotropium respektive Placebo behandelt wurden, eine geringe Verlangsamung der Progression gefunden werden (Troosters T et al. ERJ 2010).

**Atemnot:** Der Schweregrad von Atemnot kann mit Hilfe des Transient Dyspnea Index (TDI), welcher Arbeitsfähigkeit in Abhängigkeit von Atemnot berücksichtigt, objektiviert werden, wobei eine Verbesserung zu positiven und eine Verschlechterung zu negativen Punkten führt. (Mahler DA et al. Chest 1984). Sowohl inhalierte Beta-2-Mimetica wie auch in einem etwas geringeren Ausmass Anticholinergica steigern den TDI und reduzieren die pulmonale Überblähung, wobei eine Kombination der beiden beide Parameter stärker beeinflusst (Mahler DA et al. ERJ 2014, Beeh KM et al. Pulm Pharmacol Ther 2015). Generell soll bei symptomatischen Patienten eine Therapie mit einem Bronchodilatator eingesetzt werden, initial als Monotherapie, bei ungenügender Wirkung als Kombinationstherapie im Sinne einer dualen Bronchodilatation.

**Exazerbationen:** Mit jeder Exazerbation steigt die Wahrscheinlichkeit für weitere Exazerbationen. Mit der POET-COPD Studie sollte nachgewiesen werden, mit welcher Erstmedikation die Wahrscheinlichkeit einer ersten Exazerbation besser gesenkt werden kann, dabei lag sie unter Tiotropium um 17% tiefer als unter Salmeterol (Vogelmeier C et al. NEJM 2011). Anticholinergica scheinen also die Exazerbationshäufigkeit und Beta-2-Mimetica die Atemnot und pulmonale Überblähung etwas besser zu beeinflussen, was eine Individualisierung der Erstmedikation auf die Bedürfnisse des Patienten erlaubt. Die Kombination eines Beta-2-Mimeticums mit einem inhalativen Steroid, also eigentlich eine Asthma-Therapie, ist einer Kombination Anticholinergicum/Beta-2-Mimeticum bezüglich COPD-Exazerbationen unterlegen, was darauf hinweist, dass die Gruppe der Asthmatiker (eher jüngeres Lebensalter, Allergiker, eher Nichtraucher, Bronchoobstruktion reversibel, eher erhöhtes FeNO) im Hinblick auf die Therapie von den «COPDisten» diagnostisch sauber abgetrennt werden muss. Bei den Asthmatikern stellt eine reine bronchodilatatorische Therapie einen Kunstfehler dar.

**Therapie:** Ein kardiovaskuläres Sicherheitsproblem für die inhalativen Anticholinergica und Beta-2-Mimetica scheint bei COPD-Patienten nicht zu bestehen. Bei ungenügender Wirkung einer Monotherapie kommt eine duale Bronchodilatation zum Einsatz. Derzeit sind in der Schweiz 3 fixe Kombinationen von über 24 Stunden wirksamen Beta-2-Mimetica (LABA) und Anticholinergica (LAMA) zugelassen: Ultibro® von Novartis als Kombination von Indacaterol/Glycopyrronium, in einem Kapselsystem. Anoro® von Glaxo als Kombination von Umeclidinium/Vilanterol in einem automatischen Pulverinhalator. Spiolto Respimat® als Kombination von Olodaterol/Tiotropium in einem Apparat, der eine lang anhaltende, feine Sprühwolke verströmt. Für alle drei liegen Daten vor, die zeigen, dass sie symptomatisch helfen und die Exazerbationshäufigkeit reduzieren. Jedoch liegen keine Daten bezüglich Mortalitätsreduktion vor und keine Head-to-Head Vergleiche. Die Wahl des Präparates wird deshalb für jeden Patienten individuell anhand seines Umgangs mit dem Inhalationsapparat erfolgen müssen.

Zusammenfassend kann fest gehalten werden, dass die wichtigste Massnahme zur Therapie der COPD ist, den Zigarettenkonsum zu sistieren. Zusätzlich sind Impfungen empfohlen, mindestens jährliche Grippeimpfung, der Referent empfiehlt auch eine Pneumokokkenimpfung. Je nach Risikokonstellation kardiologische Abklärung v.a. mit Frage nach koronarer Herzkrankheit.

## Chronischer Husten

Chronischer Husten ist eine Crux, mit der alle Ärzte immer und immer wieder konfrontiert werden. Von einem chronischen Husten spricht man bei einer Dauer über 8 Wochen, von einem akuten unter 4 Wochen, dazwischen subakuter Husten. Laut SAPALDIA Studie leiden 3.3 resp. 9.2% der Nichtraucher resp. Raucher an chronischem trockenem Husten (Zemp et al. Am J Respir Crit Care Med 1999) und 7.0 resp. 16.7 an Husten mit und ohne Auswurf. In amerikanischen Hausarztpraxen gehört Husten zu den häufigsten Konsultationsgründen überhaupt mit 3.2 resp. 4.2% bei Männern resp. Frauen. Husten beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität sondern stellt auch einen Risikofaktor dar für Rippenfrakturen, Hustensynkopen mit Verletzungsfolgen, Muskelläsionen, interstitielles Emphysem mit Pneumothorax, Gefässrupturen, Urininkontinenz oder gastro-ösophagealen Reflux (GER). Man unterscheidet häufige (<80%) und seltene Ursachen, beim Nichtraucher sind upper-airway-cough Syndrom (UACS), Asthma und GER und beim Raucher chronische Bronchitis/COPD und Tracheobronchialkollaps häufig. Selten sind ACE-Hemmer, Aspiration, Bronchiektasen, Bronchuskarzinom, Herzinsuffizienz, interstitielle Pneumopathie, eosinophile Bronchitis, postinfektiöser Husten und psychogener Husten. Eine Kombination von mehreren Ursachen ist häufig, in einer Studie von Pratter et al. (Chest 1999) wurde das UACS in 36% als alleinige Ursache identifiziert, Asthma in 14% und GER in 3%, in allen übrigen Fällen lagen Kombinationen vor. Im Rahmen der Abklärung ist eine Bildgebung angezeigt.

Das upper-airway-cough Syndrome, auch bekannt als «postnasal drip syndrome» oder «syndrome descendant» umfasst eine Vielfalt von Erkrankungen der oberen Atemwege wie allergische und nicht-allergische Rhinitis, chronische Sinusitis, postinfektiöse Rhinitis oder Rhinitis medicamentosa. Die chronische Rhinitis wird mit inhalativen nasalen Steroiden über mindestens 8 Wochen behandelt (Nasonex® 2 x 1 Hub, Rhinocort® 2 x 2 Hübe, Avamys® 1 x 1 Hub), abschwellende Nasentropfen sollen zurückhaltend und maximal während eine Woche eingesetzt werden. Eine Sinusitis, insbesondere chronischer Art, wird primär mit NaCl Nasenspülungen zur physikalischen Reinigung und inhalativen nasalen Steroiden über mindestens 8 Wochen behandelt werden, auch hier zurückhaltend abschwellende Nasentropfen. Antibiotica bei therapierefraktärer klarer Sinusitis mit Fieber aber zurückhaltend bei chronischem Zustand. Bei allergischer Rhinitis Antihistaminica und inhalative nasale Steroide. Diese können Nasenblutung verursachen aber nur sehr selten einen Durchbruch der Nasenschleimhaut. Wegen Möglichkeit der Austrocknung der Schleimhäute Nasenpflege mit fetthaltiger Nasensalbe.

**Asthma bronchiale:** Beim Vorhandensein typischer Symptome (Kombination verschiedener Typen von Symptomen wie Keuchen, Dyspnoe, Husten, Engegefühl der Brust, pfeifende Atmung. Symptome oft schlechter in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden, in der Zeit und Intensität variable Symp-

tome, Provokation der Symptome durch Infekte, Wetterwechsel, Bewegung, Lachen, Reizstoffe, Allergene) und spirometrischem Nachweis einer reversiblen Bronchoobstruktion ist die Diagnose gestellt, jedoch sind bei normaler Lungenfunktion weitere Abklärungsschritte notwendig. Eine Erhöhung der fraktionierten NO Exhalation (FeNO), einem Parameter für Eosinophilie der Bronchialschleimhaut, ist ein Baustein, der für ein Asthma bronchiale sprechen kann. Durch Inhalation von Methacholin in steigender Dosierung kann durch einen Abfall des FEV1 um mehr als 20% eine bronchiale Hyperreaktivität nachgewiesen werden, was bei 14% der Bevölkerung der Fall ist. Sie beweist ein Asthma nicht, das nur bei 6% der Bevölkerung besteht, aber ist ein weiterer Baustein in der Diagnostik, wie auch eine hohe Variabilität des Peak-Flow. Hingegen schliesst ein negativer Test ein Asthma bronchiale mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Rund ein Drittel der Asthmatiker leiden an Husten als einzigem Symptom, an einem sogenannten Husten-Varianten-Asthma mit den Kardinalsymptomen Husten bei Anstrengung und nachts, das gehäuft bei Kindern besteht. Eine Behandlung mit «controller-Medikamenten» soll erst erfolgen, nachdem die Asthma-Diagnose gesichert und die Diagnosebestätigung in der Patientenakte dokumentiert ist.

Gastro-ösophagealer Reflux (GER): Häufig co-existent, ursächliche Bedeutung manchmal schwierig zu fassen, da GER nicht nur

Ursache sondern auch Folge von Husten sein kann. Diskutiert werden Aspiration und vagaler Reflex als Mechanismen, klinisch werden typische Symptome oft vermisst. Abklärung mittels Endoskopie und pH-Metrie oder aber probatorischer Therapie mit Protonenpumpenblocker in Standarddosis über genügend lange Zeit.

**Eosinophile Bronchitis:** Eine nach neuerer Literatur mit bis zu 13% nicht so seltene Ursache chronischen Hustens in Form einer eosinophilen Atemwegsentszündung ohne Atemwegsobstruktion oder bronchiale Hyperreagibilität. Diagnostisch ist Eosinophilie im Sputum oder in der Bronchialschleimhaut, spricht therapeutisch auf inhalative Steroide an.

**Psychogener Husten:** Seltene Ausschlussdiagnose nach sorgfältigem Ausschluss auch seltener Hustenursachen mit schlechter Definition und Datenlage, v.a. bei Kindern und Jugendlichen beschrieben.

Zusammenfassend erklären das UACS, ein Asthmaäquivalent, der GER und die eosinophile Bronchitis 99% der Fälle von chronischem Husten beim Nichtraucher ohne ACE-Hemmer. Beim Raucher wird diese Palette von Differentialdiagnosen um die COPD ergänzt.

▼ Dr. med. Hans Kaspar Schulthess

Quelle: 1. Frühjahrsversammlung der SGAIM, 25.–27. Mail 2016, Basel