

Asthma-COPD-Overlap: Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Dr. Justus de Zeeuw

Pneumologische Praxis am MVZ Gysan/Heinzler/May, Köln

VNR: 2760909008578120018

Gültigkeitsdauer: 02.05.2019 – 02.05.2020

1. Einleitung

Asthma bronchiale und die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) werden typischerweise als separate Entitäten mit eigenständigen epidemiologischen Merkmalen und pathophysiologischen Mechanismen beschrieben. Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch häufig eine Überlapung bzw. Koexistenz der beiden Krankheiten: das Asthma-COPD-Overlap (ACO) [Alshabanat et al. 2015]. In Abhängigkeit von diagnostischen Kriterien, Alter und Geschlecht zeigen die Schätzungen für die Prävalenz eines ACO eine hohe Varianz. Auf Basis der vorliegenden Symptome wird bei etwa 15 bis 20% der COPD-Patienten über 40 Jahre ein ACO diagnostiziert. Basiert die Diagnose ACO hingegen auf der Lungenfunktion, schwanken die Angaben zur Prävalenz bei Nichtrauchern mit schwerem Asthma zwischen 17 und 60% [Bateman et al. 2015]. Insgesamt wird die Prävalenz des ACO auf 2% der erwachsenen Gesamtbevölkerung geschätzt [Gibson und McDonald 2015] und nimmt mit steigendem Alter zu [de Marco et al. 2013, Fu et al. 2014]. Neben einer erheblichen Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes ist ein ACO mit häufigen Exazerbationen [Menezes et al. 2014] und daraus resultierenden Hospitalisierungen [Rhee et al. 2014], einer erhöhten Mortalität [Diaz-Guzman et al. 2011] sowie einer großen sozioökonomischen Belastung verbunden [Kim et al. 2017]. Die frühzeitige Diagnose eines ACO ist daher essenziell für eine optimierte Be-

handlung zur Exazerbationsprävention und zur Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. In der klinischen Praxis gestaltet sich die Differenzialdiagnose ACO jedoch besonders bei Rauchern oder älteren Patienten häufig sehr schwierig [GINA/GOLD 2018]. Wird ein koexistierendes Asthma bei einem COPD-Patienten nicht erkannt, besteht bei Monotherapie mit langwirksamen Beta-2-adrenergen Bronchodilatoren (LABA) ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen und Toxizität. Andererseits zeigen inhalative Kortikosteroide (ICS) bei COPD-Patienten mit Asthma-Komponente eine bessere Wirksamkeit als bei einer alleinigen COPD [Gibson und McDonald 2015]. Da ACO-Patienten zudem häufig therapierefraktär sind [Bateman et al. 2015], ist neben einer zukünftigen Erforschung des Krankheitsbildes zur Erstellung klarer diagnostischer Kriterien die Durchführung von Studien zur Festlegung einer optimalen Therapiestrategie unbedingt notwendig.

Ziel dieser zertifizierten Fortbildung ist es, die behandelnden Ärzte durch die Darstellung der spezifischen Charakteristika von Asthma, COPD und ACO bei der Diagnostik zu unterstützen. Weiterhin werden die pathologischen Grundlagen der Erkrankungen erläutert und die aktuellen Therapieempfehlungen vorgestellt.

2. Definitionen und Beschreibung von Asthma, COPD und ACO

Ebenso wie Asthma und COPD eine große Heterogenität in Bezug auf die zugrunde liegenden Ursachen und Krankheitsverläufe aufweisen, repräsentiert auch ein ACO ein heterogenes Krankheitsbild mit bisher noch weitestgehend unbekanntem Pathomechanismen [GINA/GOLD 2018]. Eine COPD ist durch persistierende respiratorische Symptome und eine meist dauerhafte Atemflusslimitierung charakterisiert. Dieser Limitierung liegen abnorme strukturelle Veränderungen der Atemwege und/oder des Lungenparenchyms mit einer Zerstörung der Alveolen zugrunde [GOLD 2018]. Im Unterschied dazu zeichnet sich ein Asthma per Definition durch eine chronische Inflammation der Atemwege aus, deren Symptome in Zeit und Intensität variieren und von einer variablen Atem-

flusslimitierung begleitet werden [GINA 2018]. Ein ACO vereint nun beide Entitäten und ist als ein Syndrom mit persistierender Atemwegsobstruktion und gleichzeitigem Auftreten von Asthma- bzw. COPD-typischen Merkmalen beschrieben (Tabelle 1, Seite 4) [Gibson und McDonald 2015, GINA/GOLD 2018]. Diese Beschreibung umfasst Patienten mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern (Phänotypen), die von einer Vielzahl möglicher zugrunde liegender Mechanismen verursacht werden. Im Rahmen zukünftiger Forschung können durch detaillierte Charakterisierungen auf klinischer, pathophysiologischer und genetischer Ebene die klinischen Phänotypen identifiziert und so eine konkrete Definition des ACO ermöglicht werden [GINA/GOLD 2018].

3. Pathophysiologie

Obwohl Asthma und COPD gemeinsame Merkmale wie die Entzündung der Atemwege und die Begrenzung des Luftstroms aufweisen, unterscheiden sie sich deutlich in Ätiologie, Pathophysiologie, Prognose und Therapie.

Asthma basiert auf einer Entzündung der großen und kleinen Atemwege, die sich in einer Hyperreagibilität der Bronchien gegenüber direkten oder indirekten Stimuli äußert [Postma und Rabe 2015]. Solche Stimuli sind z. B. Allergene (Pollen, Tierhaare), Abgase [Sokol et al. 2014], virale Infektionen der oberen Atemwege [Papadopoulos et al. 2007] oder intrinsische Faktoren wie körperliche Anstrengung oder Stress [GINA 2018]. Üblicherweise setzt die Erkrankung in der Kindheit ein, kann jedoch auch im Erwachsenenalter zum ersten Mal auftreten [GINA 2018]. Die Obstruktion der Atemwege resultiert überwiegend aus einer Kontraktion der glatten Muskulatur und kann durch eine erhöhte Mukusproduktion oder entzündliche Infiltrate verstärkt werden [Postma und Rabe 2015]. In der Regel wird die Entzündung der Atemwege durch eine Allergen-abhängige Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren aus Mastzellen und einer anschließenden Infiltration von Lymphozyten (insbesondere TH₂-Helfer-Zellen) und eosinophilen Granulozyten in die Atemwege initiiert [McCracken et al. 2017]. Dabei nimmt das Immunglobulin E (IgE) eine besondere Rolle in der Pathogenese des allergischen Asthmas ein, wobei auch erhöhte Spiegel der proinflammatorischen Zytokine IL(Interleukin)-4, IL-5, IL-13 und Eotaxin beobachtet werden [Louie et al. 2013]. Im Rahmen

einer persistierenden bronchialen Entzündung können sich die Atemwege dauerhaft strukturell verändern (Atemwegsremodeling) [Gillissen 2012].

Die Hauptursache einer COPD ist die Aufnahme von schädlichen inhalativen Noxen wie z. B. Tabakrauch. Dieser führt zu einer Aktivierung von Makrophagen in den kleinen Atemwegen, dem Lungenparenchym und den Alveolen, was eine Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren wie den Zytokinen IL-1B, IL-8, IL-6 und TNF- α (Tumornekrose-Faktor α) bedingt [Louie et al. 2013]. Weiterhin werden Proteasen freigesetzt, die durch eine Zerstörung der Alveolen die Entstehung eines Emphysems verursachen und die Mukussekretion stimulieren [Barnes 2000]. Die erhöhte Mukusproduktion, die Gewebeschädigungen durch Fibrosen und der Verlust der Elastizität durch den emphysematösen Umbau tragen zusammen mit einer Kontraktion der glatten Muskulatur zu einer persistierenden, meist progressiven Atemflusslimitierung bei, die für eine COPD typisch ist [Postma und Rabe 2015].

Während bei einer COPD zusätzlich zur lokalen Entzündung auch eine geringgradige systemische Inflammation vorliegen kann [Barnes und Celli 2009], ist deren Rolle bei Asthma weniger definiert, aber vermutlich bei schwerem Asthma oder bei Asthma mit Komorbiditäten wichtig [Gibson und McDonald 2015]. In mehreren Studien konnte auch bei ACO eine systemische Inflammation festgestellt werden [Fu et al. 2014, Iwamoto et al. 2014, Miravittles et al. 2013], deren inflamma-

torisches Profil einer COPD ähnelt [Gibson und McDonald 2015]. Auf den ersten Blick scheinen die Entzündungsprozesse bei Asthma bzw. COPD durch unterschiedliche Zelltypen vermittelt zu werden. Während bei einer COPD neben Makrophagen hauptsächlich Neutrophile und CD8⁺-T-Lymphozyten involviert sind, beruht die Entzündung bei einem Asthma meist auf Eosinophilen und TH₂-Lymphozyten [Sin 2017]. Jedoch trifft eine solch strikte Trennung nicht immer zu und es zeigen sich Überlappungen, die als mögliche Phänotypen eines ACO beschrieben werden können. So findet sich z. B. in Fällen von schwerem oder unkontrolliertem Asthma häufig eine Beteiligung von Neutrophilen [Hosoki et al. 2016] und in ca. 30 – 40 % der COPD-Patienten können erhöhte Eosinophilenzahlen in Blut und Sputum nachgewiesen werden [Singh et al. 2014]. Die Ursache für diese erhöhten Werte liegt möglicherweise in einem Heuschnupfen oder einem koexistierenden

Asthma [DiSantostefano et al. 2016]. Diese Faktoren können zudem zu einer Hyperreagibilität der Bronchien führen, was typischerweise bei Asthma auftritt, jedoch auch bei einem ACO beobachtet werden kann [Tashkin et al. 1992]. Weitere Beispiele für mögliche ACO-Phänotypen sind der rauchende Asthmatiker oder Asthma-Patienten mit irreversibler Atemwegsobstruktion [Bateman et al. 2015].

Es ist unklar, ob solche Fälle eine Überlappung von Asthma und COPD beinhalten oder ob sie Ausdruck eines Kontinuums der obstruktiven Atemwegserkrankungen sind und damit ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen [Drug and Therapeutics Bulletin 2017]. Wichtig ist, dass die betroffenen Patienten mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht werden, da die symptomatische Therapie sowohl der Asthma- als auch der COPD-Komponente gerecht werden muss.

4. Symptome, klinische Charakteristika und Risikofaktoren

Durch die Vereinigung der Symptome eines Asthmas und einer COPD sind ACO-Patienten von einer höheren Krankheitslast und einer stark reduzierten Lebensqualität betroffen. Typisch für beide Entitäten sind Keuchen und häufige Hustenreize, die mit Atembeschwerden einhergehen. Besonders im fortgeschrittenen Stadium wird eine COPD zusätzlich von einem schleimigen Auswurf begleitet und die Beschwerden können sich zu einem ständigen Wegbegleiter entwickeln, wohingegen die Symptome bei Asthma meist nur während eines Anfalls als Reaktion auf bestimmte Reize auftreten [Nielsen et al. 2015]. In den GINA/GOLD-Empfehlungen [GINA/GOLD 2018] sind einige Merkmale und Symptome aufgelistet, die auf ein ACO hinweisen und die Differenzialdiagnose erleichtern (Tabelle 1, Seite 4).

Patienten mit ACO scheinen – trotz einer gewissen Heterogenität innerhalb verschiedener Studien – symptomatischer als jene mit einem alleinigen Asthma oder einer alleinigen COPD zu sein und zeigen einen schlechteren Allgemeinzustand [Sin 2017]. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass ACO-Patienten im Vergleich zu Asthma- oder COPD-Patienten unter einem signifikant schnelleren Verlust der Lungenfunktion leiden [Chung et al. 2014, Menezes et al. 2014]. Chung und Kollegen berichten, dass 61% der ACO-Patienten nur eine Lungenfunktion von 50 – 80 %

des Sollwerts aufweisen, 12% haben sogar eine Lungenfunktion von weniger als 50% des Sollwerts. Der Anteil an Patienten mit einer geringen Lungenfunktion ist damit bei einem ACO deutlich höher als bei einer alleinigen COPD (4%) oder Asthma (<1%) [Chung et al. 2014].

Mehrere Studien analysierten die Häufigkeit und den Schweregrad von Exazerbationen bei Patienten mit ACO und konnten eine erhöhte Exazerbationsrate verglichen mit einer alleinigen COPD [Hardin et al. 2014, Miravittles et al. 2013] bzw. einem alleinigen Asthma [Menezes et al. 2014] bestätigen. So treten Exazerbationen bei Patienten mit ACO etwa dreimal häufiger auf als bei anderen obstruktiven Lungenerkrankungen: fast 70% der ACO-Patienten erleiden durchschnittlich 2,1±1,8 Exazerbationen pro Jahr [Brzostek und Kokot 2014]. Gleichzeitig ist die Hospitalisierungsrate aufgrund von Exazerbationen deutlich erhöht (5,6% ACO, 1,2% COPD, 0% Asthma, p < 0,003), während Exazerbationen, die einen Arztbesuch erfordern, bei ACO und Asthma mit ähnlicher Häufigkeit vorkommen [Menezes et al. 2014]. Neben einer reduzierten Lebensqualität [Kauppi et al. 2011] ist die Präsenz von häufigen Exazerbationen auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden [Diaz-Guzman et al. 2011]. Es wird spekuliert, dass die hohe Exazerbationsrate auf der hohen Prävalenz von Komorbiditäten basiert [Milanese et al. 2014]. Wäh-

Tabelle 1: Typische Merkmale von Asthma, COPD und ACO im Vergleich; modifiziert nach [GINA/GOLD 2018].

Merkmals	Asthma	COPD	ACO
Alter bei Beginn	<ul style="list-style-type: none"> Erstes Auftreten in der Regel in der Kindheit, jedoch auch in höherem Alter möglich 	<ul style="list-style-type: none"> In der Regel > 40 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> In der Regel ≥ 40 Jahre, aber möglicherweise auch schon Symptome in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter
Muster der respiratorischen Symptome	<ul style="list-style-type: none"> Symptome können im Tagesverlauf variieren (von Tag zu Tag oder über längere Perioden) Offt eingeschränkte Aktivität Häufige Auslöser sind Anstrengung, Emotionen inklusive Lachen, Staub oder Allergenexposition 	<ul style="list-style-type: none"> Chronische, meist kontinuierliche Symptome Besonders während einer körperlichen Anstrengung Mit „besseren“ oder „schlechteren“ Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> Meist persistierende respiratorische Symptome inklusive anstrengungsinduzierter Atemnot, aber auch hohe Variabilität
Lungenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> Aktuelle und/oder vergangene variable Atemwegsobstruktion, z. B. bronchodilatatorische Reversibilität, Atemwegshyperreagibilität 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ kann durch Therapie verbessert werden, aber auch nach einer Bronchodilatation bleibt ein Tiffneu-Index (FEV₁/FVC) < 0,7 bestehen 	<ul style="list-style-type: none"> Atemstrombegrenzung nicht vollständig reversibel, aber oft aktuelle oder vergangene Variabilität
Lungenfunktion zwischen Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> Lungenfunktion kann normal sein 	<ul style="list-style-type: none"> Persistierende Atemstrombegrenzung 	<ul style="list-style-type: none"> Persistierende Atemstrombegrenzung
Patienten- und/oder Familienanamnese	<ul style="list-style-type: none"> Häufiges Vorliegen von Allergien Asthma-Vorgeschichte in der Kindheit und/oder Asthma in der Familie bekannt 	<ul style="list-style-type: none"> Vergangene Exposition gegenüber schädlichen Partikeln oder Gasen (hauptsächlich Tabakrauch oder Abgase) 	<ul style="list-style-type: none"> Häufig eine Asthma-Vorgeschichte Allergien und Asthma in der Familie bekannt und/oder eine vergangene Exposition gegenüber schädlichen Partikeln oder Gasen
Krankheitsverlauf	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung häufig spontan oder unter Therapie Allerdings kann die Atemwegsobstruktion fortbestehen 	<ul style="list-style-type: none"> In den meisten Fällen langsame Progression trotz Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> Symptome werden teilweise durch Therapie reduziert Häufige Progression und hoher Behandlungsbedarf
Röntgenbild des Brustkorbs	<ul style="list-style-type: none"> Meistens unauffällig 	<ul style="list-style-type: none"> Schwere Hyperinflation und andere COPD-typische Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> Ähnlich COPD
Exazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> Exazerbationen kommen vor, sind jedoch durch die Therapie vermeidbar 	<ul style="list-style-type: none"> Exazerbationen können durch die Therapie reduziert werden Falls vorhanden, tragen Komorbiditäten zu einer Verschlechterung bei 	<ul style="list-style-type: none"> Exazerbationen können häufiger als bei alleiniger COPD vorkommen, aber eine Reduktion durch eine Therapie ist möglich Komorbiditäten können zu einer Verschlechterung beitragen
Atemwegsinfektion	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophilie und/oder Neutrophilie 	<ul style="list-style-type: none"> Neutrophilie \pm Eosinophilie im Sputum, Lymphozyten in den Atemwegen Systemische Inflammation kann vorliegen 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophilie und/oder Neutrophilie im Sputum

FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde; **FVC:** forcierte Vitalkapazität

rend Komorbiditäten bei Asthma nur in schweren Fällen [McDonald und Gibson 2012] oder bei älteren Patienten [Gibson et al. 2010] problematisch sind, treten sie bei einer COPD sehr häufig auf und tragen zur Krankheitslast bei [McDonald et al. 2013]. In einer Studie von Brzostek und Kokot wurden bei 86% der ACO-Patienten Komorbiditäten diagnostiziert. Die Mehrheit der Patienten litt an mehr als einer zusätzlichen Krankheit wie arteriellem Bluthochdruck, allergischer Rhinitis, ischämischer Herzkrankheit, Refluxkrankheiten, Typ-2-Diabetes, Herzinsuffizienz, Übergewicht, Osteoporose oder metabolischem Syndrom [Brzostek und Kokot 2014].

5. Diagnostik

Die frühzeitige Diagnose eines ACO ist essenziell, um eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, eine Vermeidung von Exazerbationen sowie das Erreichen einer optimalen pharmakologischen Therapie zu erzielen und ebenso hinsichtlich der sozioökonomischen Belastung eine Verbesserung zu bewirken. Zur Diagnosestellung muss der zuständige Arzt die vorliegenden Merkmale als Asthma- oder COPD-typisch einordnen, was im klinischen Alltag allerdings durch einen Mangel an diagnostischen Werkzeugen und Schwierigkeiten bei der Analyse der Spirometrie-Daten erschwert wird. In der Vergangenheit wurde daher eine Vielzahl von symptom-basierten Fragebögen entwickelt, um Fehl Diagnosen zu vermeiden sowie einem schlechten Therapieansprechen und hohem Nebenwirkungsrisiko durch eine unpassende Therapie vorzubeugen [Lee et al. 2015]. Die GINA/GOLD-Empfehlungen für ACO dienen insbesondere zur Unterstützung der nicht-spezialisierten Kliniker und beinhalten einen Leitfaden, der fünf Schritte umfasst: Identifizierung der Patienten mit einer chronischen Atemwegserkrankung, Bewertung der Symptome als Asthma-, COPD- oder ACO-typisch, eine möglichst frühe Diagnoseabsicherung und Bestimmung des Schweregrades durch Spirometrie, Einleitung der Therapie und, falls erforderlich, die Überweisung an spezialisierte Zentren für weiterführende Untersuchungen (Abbildung 1, Seite 6) [GINA/GOLD 2018].

Der erste Schritt zu einer Diagnose führt über die Identifikation der Risikopatienten bzw. der Patienten mit einer chronischen Atemwegserkrankung sowie den gleichzeitigen Ausschluss von Differenzialdiagnosen, die respiratorische Symptome verursachen können [GINA/GOLD 2018] (z. B. akute

Zahlreiche Risikofaktoren können die Auftretenswahrscheinlichkeit eines ACO erhöhen. Dazu gehören u. a. eine Asthma-Diagnose im Kindes- oder Erwachsenenalter, Atopie, Eosinophile im Sputum oder Blut bei einem frühen Asthma, das Vorliegen einer Atemwegshyperreagibilität, eine Aspirin-Unverträglichkeit oder Tabakkonsum (auch wenige Packungsjahre) [Bateman et al. 2015]. Weiterhin ist bekannt, dass sich die Lungenfunktion mit steigendem Alter im natürlichen Verlauf vermindert, sodass ältere Patienten mit vorliegendem Asthma eine höhere Tendenz für eine persistierende Obstruktion und schwerere Symptome aufweisen als jüngere Patienten [Burrows et al. 1991, Lindner et al. 2007].

Infektionen, Aspiration von Fremdkörpern [GINA 2018]). Neben einer gründlichen Patientenanamnese, die u. a. eine Erfassung der Symptome und die Erfragung von bestehenden Allergien, bisheriger Medikation und Tabakkonsum miteinschließt, sollte eine körperliche und radiologische Untersuchung durchgeführt werden. Fragebögen zu klinischen Merkmalen und Risikofaktoren können den behandelnden Arzt in diesem Schritt unterstützen [GINA/GOLD 2018].

Zur Erleichterung der spezifischen Diagnose wird für den **zweiten Schritt** ein Vorgehen nach Checkliste empfohlen, mittels derer die vorliegenden Merkmale als typisch für Asthma oder COPD kategorisiert werden können. Werden mindestens drei Merkmale zweifelsfrei einem Asthma oder einer COPD zugeordnet, gilt die Diagnose der jeweiligen Entität. Die Diagnose ACO sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die eine gleiche Anzahl COPD- bzw. Asthma-typischer Merkmale aufweisen [GINA/GOLD 2018].

Ein ähnliches System zur Diagnosestellung entwickelten auch Lee und Kollegen in Form eines Scores, der bei der Differenzierung zwischen Asthma und COPD unterstützen kann und auf vier Parametern basiert: Alter beim ersten Auftreten der Atemnot, Präsenz von kontinuierlicher Atemnot, tagesabhängige Schwankungen der Atemnot und radiologisch sichtbare Veränderungen in Form von Emphysemzeichen. Durch gezielte Fragen (**»In welchem Alter litten Sie zum ersten Mal an Atemnot?«, »Leiden Sie an mehr als fünf Tagen pro Woche an Atemnot?«, »Spüren Sie Unterschiede in der Schwere der Atemnot am Morgen oder am Abend?«**) und die Erfassung emphysemtypischer

1. Diagnose: Chronische Atemwegserkrankung

Lassen die Symptome eine chronische Atemwegserkrankung vermuten?



2. Spezifische Diagnose bei Erwachsenen

a) Kreuzen Sie die für den Patienten typischen Merkmale an

b) Vergleichen Sie die Anzahl der Merkmale für die beiden Entitäten und wählen Sie eine Diagnose aus

Merkmale*	Asthma	COPD
Alter bei Auftreten	<input type="checkbox"/> < 20 Jahre	<input type="checkbox"/> > 40 Jahre
Muster der Symptome	<input type="checkbox"/> Zeitliche Variation zwischen Minuten-Stunden-Tagen <input type="checkbox"/> Verschlechterung in der Nacht oder am frühen Morgen <input type="checkbox"/> Auslöser: Sport, Emotionen inklusive Lachen, Staub oder Allergenexposition	<input type="checkbox"/> Trotz Behandlung persistierende Symptome <input type="checkbox"/> Gute und schlechte Tage, aber immer Symptome während des Tages und anstrengungsinduzierte Dyspnoe <input type="checkbox"/> Chronischer Husten und Sputum als Vorboten einer Atemnot, unabhängig von Auslösern
Lungenfunktion	<input type="checkbox"/> Variable Atemflusslimitierung (Spirometrie oder Peak-Flow)	<input type="checkbox"/> Persistierende Atemflusslimitierung (FEV ₁ /FVC < 0,7 post BD)
Lungenfunktion zwischen den Symptomen	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Unnormal
Patienten- / Familienanamnese	<input type="checkbox"/> Bestehende Asthma-Diagnose <input type="checkbox"/> Asthma oder andere allergische Erkrankungen (allergische Rhinitis oder Ekzeme) in der Familie bekannt	<input type="checkbox"/> Bestehende Diagnose einer COPD, chronischen Bronchitis oder von Emphysemen <input type="checkbox"/> Hohe Exposition gegenüber Risikofaktoren: Tabakrauch, Abgase
Verlauf	<input type="checkbox"/> Keine Verschlechterung im Verlauf. Jahreszeitenbedingte Variationen oder von Jahr zu Jahr <input type="checkbox"/> Spontane Verbesserung möglich oder sofortiges Ansprechen auf Bronchodilatoren oder nach einigen Wochen auf ICS	<input type="checkbox"/> Progressive Verschlechterung im Laufe der Jahre <input type="checkbox"/> Nur bedingte Verbesserung durch schnellwirksame Bronchodilatoren
Röntgenbild der Lunge	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Schwere Hyperinflation

* Anmerkung: Diese Merkmale geben einige, aber nicht alle Merkmale von Asthma und COPD wieder. Drei oder mehr Merkmale für entweder Asthma oder COPD bestätigen die entsprechende Diagnose. Bei einer gleichen Anzahl für COPD- oder Asthma-typische Merkmale ACO in Betracht ziehen.

Diagnose	Asthma	Einige Asthma-Merkmale	Merkmale von beiden Entitäten	Einige COPD-Merkmale	COPD
Sicherheit der Diagnose	Asthma	Wahrscheinlich Asthma	Möglicherweise ACO	Wahrscheinlich COPD	COPD

3. Spirometrie	Reversible Atemwegslimitation (prä-post Bronchodilatator) oder andere Atemflusslimitation					FEV ₁ /FVC < 0,7 post BD
4. Initiale Therapie Siehe GINA/GOLD-Leitlinien für die empfohlene Strategie	Asthma-Medikamente Keine LABA-Monotherapie	Asthma-Medikamente Keine LABA-Monotherapie	ICS und meist LABA und / oder LAMA	COPD-Medikamente	COPD-Medikamente	
5. Weiterführende Behandlung empfohlen, wenn ...	<ul style="list-style-type: none"> trotz Behandlung persistierende Symptome oder Exazerbationen vorhanden sind. diagnostische Unsicherheit (z. B. Verdacht auf pulmonare Hypertension, kardiovaskuläre Erkrankungen und andere respiratorische Symptome) besteht. Verdacht auf Asthma oder COPD mit atypischen oder zusätzlichen Symptomen (z. B. Hämoptyse, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber, Verdacht auf Bronchiektasie oder andere strukturelle Erkrankungen) vorhanden ist. weder für Asthma noch COPD genügend Merkmale bestehen. Komorbiditäten vorliegen. Gründe für weiterführende Untersuchungen entsprechend der GINA- oder GOLD-Leitlinien vorhanden sind. 					

Abbildung 1: Leitfaden zur Diagnose und Behandlung von ACO; modifiziert nach [GINA/GOLD 2018]. FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde; FVC: forcierte Vitalkapazität; post-BD: post-Bronchodilatator; ICS: inhalative Kortikosteroide

Tabelle 2: Scoring-System zur Differenzierung zwischen Asthma und COPD; modifiziert nach [Lee et al. 2015].

Parameter	Kategorie	Punktzahl
Alter beim ersten Auftreten der Atemnot	< 40 Jahre	0
	40–60 Jahre	2
	> 60 Jahre	4
Kontinuierliche Atemnot	Nein	0
	Ja	1
Tagesabhängige Variabilität der Atemnot	Ja	0
	Nein	1
Emphysematische Veränderungen im Röntgenbild der Lunge	Nein	0
	Ja	1
Gesamtpunktzahl		0–7
Gesamtpunktzahl		Diagnose
0–2		Wahrscheinlich Asthma
3–4		Schwierige Differenzierung
5–7		Wahrscheinlich COPD

Veränderungen mittels Röntgenbild werden Punkte vergeben. Durch die Aufsummierung aller Punkte ergibt sich eine Gesamtpunktzahl zwischen null und sieben, wobei bis zu zwei Punkte für ein Asthma sprechen und bei mehr als fünf Punkten eine COPD wahrscheinlich ist (Tabelle 2). Da der Score nur aus drei Fragen und einer körperlichen Untersuchung besteht, liegen seine Vorteile in der simplen Handhabung, einem geringen Kostenaufwand sowie einer großen Genauigkeit. Die Autoren heben jedoch hervor, dass auch dieses System durch nachfolgende klinische Untersuchungen ergänzt werden sollte, bevor eine definitive Diagnose gestellt werden kann [Lee et al. 2015].

Die Messung der Lungenfunktion mittels Spirometrie stellt den **dritten Schritt** des Diagnosepfads dar. Neben der Diagnoseabsicherung und zur Bestimmung des Schweregrades gilt sie als fester Bestandteil der Diagnostik und sollte vor Einleitung sowie auch während einer Therapie zur Kontrolle regelmäßig durchgeführt werden. Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses mittels Peak-Flow-Meter gilt nicht als Alternative zur Spirometrie, kann aber zur Diagnosebestätigung bei einem Verdacht auf Asthma verwendet werden, indem über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen die Variabilität der Atemflusslimitation erfasst wird. Es ist jedoch zu beachten, dass auch bei Patienten mit ACO eine gewisse Variabilität in der Lungenfunktion vorliegen kann [GINA/GOLD 2018]. So ist nach GINA/GOLD im Rahmen eines Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren bei Patienten mit ACO eine Zunahme des FEV₁

um >12% und 200 ml bis 400 ml zu verzeichnen. Eine solche Verbesserung der Lungenfunktion ist bei Asthma fast immer (>12% und >200 ml) bzw. recht häufig (>12% und >400 ml) zu finden, bei COPD fällt die Reversibilität meist geringer aus [GINA/GOLD 2018].

Bei persistierenden Symptomen und/oder Exazerbationen trotz medikamentöser Therapie, Unsicherheiten bei der Diagnosestellung, wenn eine chronische Atemwegserkrankung vermutet wird, aber atypische Symptome für Asthma oder COPD oder Komorbiditäten vorliegen, können weiterführende Untersuchungen hilfreich sein. Dies gilt auch für Asthma- oder COPD-Patienten mit weiteren atypischen Symptomen (z. B. Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber, Hämoptyse oder Anzeichen einer Bronchiektasie oder anderer Lungenerkrankungen) [GINA/GOLD 2018]. Zu den Untersuchungen gehören erweiterte Lungenfunktionstests wie eine Bodyplethysmographie zur Feststellung einer Lungenüberblähung als Hinweis auf eine COPD, die Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid (DLCO) als Hinweis auf ein Emphysem, die Bestimmung von inflammatorischen Biomarkern (u. a. Eosinophilenzahlen in Blut und Sputum), eine Allergiediagnostik sowie weiterführende radiologische Untersuchungen z. B. mittels Computertomographie [GINA/GOLD 2018, Watz 2016].

6. Therapie

Obwohl die Überlappung bzw. Koexistenz der beiden Entitäten Asthma und COPD in Form des ACO auch in den kürzlich aktualisierten GINA- und GOLD-Empfehlungen beschrieben wird, liegen kaum klinische Daten vor, auf deren Basis eine Behandlungsstrategie entwickelt werden könnte. Grund dafür ist, dass das Vorliegen eines ACO in Studien zu COPD bzw. Asthma bisher als Ausschlusskriterium galt. So wurden in Untersuchungen zu COPD neben Patienten mit Asthma auch Patienten mit einer gewissen Reversibilität der Atemwegsobstruktion bzw. in Studien zu Asthma Raucher oder auch ehemalige Raucher routinemäßig ausgeschlossen [Sin 2017]. Infolgedessen wurde verhindert, dass Patienten mit überlappenden Merkmalen untersucht wurden, wodurch die Frage nach einer optimalen Therapiestrategie für diese Patienten bislang weitestgehend ungeklärt bleibt.

Liegt gemäß der Checkliste der GINA/GOLD-Empfehlungen eher ein Asthma vor, ist eine Behandlung entsprechend des Schweregrades nach aktuellen GINA-Empfehlungen indiziert. Primäres Ziel ist dabei das Erreichen einer vollständigen Symptomkontrolle und eine Reduktion des Exazerbationsrisikos. Neben einer Bedarfstherapie mit einem schnellwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) bildet die kontinuierliche Gabe von ICS die Basis der Therapie. Je nach Schweregrad des Asthmas kann eine Ergänzung durch ein LABA erfolgen und die Dosierung ggf. erhöht werden. Grundsätzlich sollte jedoch sorgfältig die geringste noch wirksame ICS-Dosis austitriert werden [GINA 2018]. Bei Patienten mit schweren Exazerbationen kann eine Add-on-Therapie mit Tiotropium die Lungenfunktion verbessern und weitere Anfälle hinauszögern [Rodrigo und Castro-Rodriguez 2015]. Liegt indes ein schweres allergisches Asthma mit erhöhten IgE-Spiegeln vor, kann eine Phänotyp-spezifische Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern (Omalizumab) oder bei schwerem eosinophilem Asthma eine Therapie mit Anti-IL-5-Antikörpern (Mepolizumab, Reslizumab) sowie Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörpern (Benralizumab) in Betracht gezogen werden [GINA 2018].

Bei Diagnose einer COPD wird ebenfalls eine schrittweise Behandlungsstrategie nach Schweregrad (Gruppe A bis D) empfohlen, deren Schwerpunkte in der Symptomkontrolle sowie in der Prävention von Exazerbationen liegen. Neben einer Tabakentwöhnung basiert die Therapie auf einer medikamentösen Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (Beta-2-Agonisten, LABA und/

oder Anticholinergika, LAMA). Aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos (insbesondere für Pneumonien) ist eine Ergänzung der Therapie mittels ICS nur bei Patienten mit schweren Verläufen und häufigen Exazerbationen vorgesehen [GOLD 2018].

Angesichts des Mangels an randomisierten Interventionsstudien zur Behandlung eines ACO ist es schwierig, eine evidenzbasierte Empfehlung für eine Therapie dieser Patienten auszusprechen [Postma und Rabe 2015]. Im Folgenden werden nun die Ergebnisse verschiedener Studien diskutiert, die Anhaltspunkte für mögliche Therapieoptionen bieten.

Während die Rolle von ICS in der COPD-Therapie noch Bestandteil aktueller Diskussionen ist [Postma und Rabe 2015], kann aufgrund der Asthma-Komponente bei einem ACO eine gute Wirksamkeit prognostiziert werden [Hines und Peebles 2017]. So konnte in einer Fall-Kontroll-Studie die Wirksamkeit der Kombination von ICS/LABA gegenüber einer LABA-Monotherapie bei Asthma-Patienten mit neudiagnostizierter COPD hinsichtlich eines reduzierten Risikos für exazerbationsbedingte Hospitalisierungen gezeigt werden [Gershon et al. 2014]. Im Rahmen einer Cluster-Analyse mit unterschiedlichen Phänotypen der chronischen Atemwegserkrankungen zeigte sich, dass ACO-Patienten ein ebenso gutes Ansprechen auf ICS zeigen wie z. B. Kinder mit atopischem Asthma und somit die Lebensqualität deutlich verbessert werden kann [Fingleton et al. 2015]. Ein ähnliches Ergebnis konnte auch bei Patienten mit COPD mit TH₂-Inflammation beobachtet werden. Typischerweise sind TH₂-Lymphozyten zwar eher mit einem Asthma assoziiert, jedoch konnte nachgewiesen werden, dass hohe TH₂-Lymphozyten-Werte bei einer COPD mit einer erhöhten Bronchodilatation und einer Verbesserung der Lungenüberblähung unter Fluticason gegenüber Placebo korrelieren können [Christenson et al. 2015]. Eine besondere und viel diskutierte Rolle im Hinblick auf die Wirksamkeit von ICS bei einer COPD nehmen zudem eosinophile Begleitentzündungen ein. So konnten Post-hoc-Analysen von zwei großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit schwerer COPD und hohem Exazerbationsrisiko zeigen, dass erst ab einer gewissen Anzahl von Eosinophilen im Blut eine bessere Wirksamkeit von ICS/LABA gegenüber einer LABA-Monotherapie nachgewiesen werden kann [Pascoe et al. 2015, Siddiqui et al. 2015]. Pascoe und Kollegen untersuchten die Eosinophilenzahl als Biomarker

für das Ansprechen auf eine ICS-Therapie und konnten feststellen, dass bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD unter Behandlung mit ICS/LABA eine höhere Eosinophilenzahl ($\geq 2\%$) mit einem besseren Therapieansprechen und einer verbesserten Lebensqualität korreliert [Pascoe et al. 2015]. Ein ähnliches Ergebnis ergab auch die Post-hoc-Analyse der FORWARD-Studie. Hier konnte bei Patienten mit den höchsten Eosinophilenzahlen ($> 279,8/\mu\text{l}$) die höchste Exazerbationsrate unter LABA-Monotherapie nachgewiesen werden. Wurde die Therapie um Beclometason ergänzt, konnten die Patienten dieser Gruppe am meisten profitieren [Siddiqui et al. 2015, Wedzicha et al. 2014]. Auch in einer Post-hoc-Analyse der WISDOM-Studie zeigte sich ein Therapieansprechen auf ICS (zusätzlich zu LABA/LAMA) erst ab einer höheren Eosinophilenzahl. Der Grenzwert lag hier bei 4% Eosinophilen bzw. $300/\mu\text{l}$ im peripheren Blut. Bezogen auf die Exazerbationsrate war ab diesen Werten ein Therapieansprechen zugunsten der Dreifach-Therapie versus der dualen Therapie mit LABA/LAMA zu verzeichnen [Watz et al. 2016]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den genannten Studien um retrospektive Analysen handelt, deren Einschlusskriterien die bisherige Indikation für eine ICS-Therapie (schwere COPD, häufige Exazerbationen trotz LAMA/LABA-Monotherapie) beinhalten, während leichte Krankheitsverläufe bisher nicht untersucht wurden und prospektive Daten weiterhin fehlen. Gleichzeitig wird in anderen Studien der Nutzen der Eosinophilenzahl als Biomarker für die Wirksamkeit von ICS bei COPD angezweifelt. Calverley und Kollegen evaluierten in einer retrospektiven Analyse die Eosinophilenzahl und ihre Beziehung zur Wirkung des LABA Tiotropium auf das Exazerbationsrisiko bei Patienten mit und ohne gleichzeitige ICS-Behandlung. Hier konnte eine gute Wirksamkeit von Tiotropium hinsichtlich des Exazerbationsrisikos unabhängig von der Eosinophilenzahl nachgewiesen werden. Weiterhin wurde festgestellt, dass eine ICS-Behandlung zu Studienbeginn mit einer höheren Exazerbationsrate im Jahr vor der Studie und auch während der Untersuchung korrelierte. Die Exazerbationsrate war dabei ebenfalls unabhängig von der Eosinophilenzahl, sodass der Eosinophilenzahl offenbar keine Bedeutung hinsichtlich eines ICS-Ansprechens zukommt [Calverley et al. 2015].

LAMA wie Tiotropium bilden die Grundlage einer COPD-Therapie, während ihre Rolle in der Asthma-Therapie eher limitiert ist und bisher nur wenige

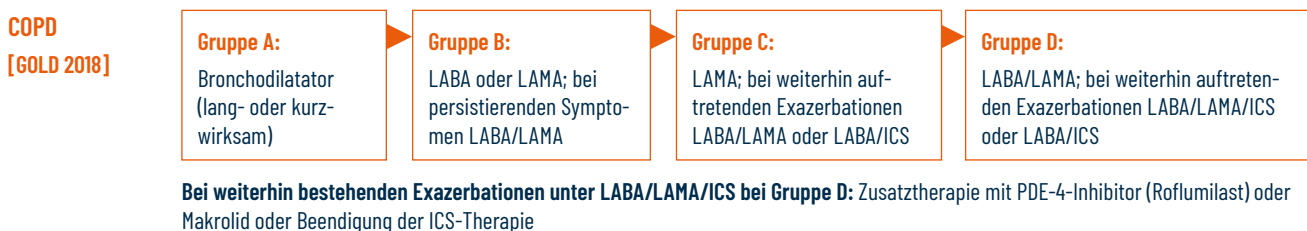
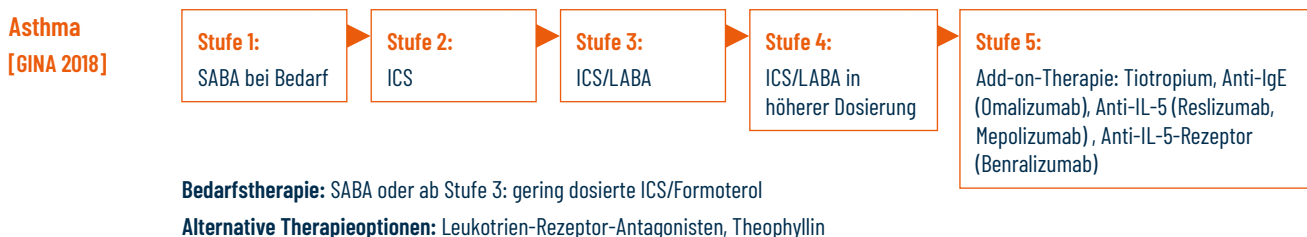
Daten zu einer Therapie bei ACO-Patienten vorliegen. Im Rahmen einer dreimonatigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Magnussen und Kollegen zeigte Tiotropium eine gute Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit COPD und koexistierendem Asthma. Neben einer Verbesserung der Lungenfunktion konnte eine signifikante Reduktion der Symptome, gemessen an der Nutzung der Bedarfsmedikation, sowie der Exazerbationshäufigkeit verzeichnet werden [Magnussen et al. 2008]. Auch im Rahmen einer weiteren doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie konnte die gute Wirksamkeit von Tiotropium bei ACO bestätigt werden. Im Vergleich zu Placebo war bei ICS-behandelten Asthma-Patienten mit Emphysem eine Verbesserung des FEV_1 nach 60 Minuten um 12,6%-Punkte (173 ml) zu verzeichnen, während sich bei ICS-behandelten Patienten ohne Emphysem das FEV_1 nach 60 Minuten nur um 5,4%-Punkte verbesserte [Yoshida et al. 2013]. Diese Ergebnisse unterstützen die Verwendung einer anticholinergen Therapie bei ACO-Patienten, vermutlich in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Es besteht jedoch auch hier ein weiterer Bedarf an Studien [Hines und Peebles 2017].

Beim schweren allergischen Asthma hat sich die Phänotyp-spezifische Therapie in Form des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab bereits gut etabliert und zeigt auch in schweren Fällen eines ACO eine gute Wirksamkeit. In einer kleinen Studie wurde bei zehn Patienten aufgrund einer geringen Lungenfunktion, einer geringen Reversibilität der Atemwegsobstruktion, einer Lungenüberblähung sowie Dyspnoe ein ACO diagnostiziert. Nach einer zwölfmonatigen Therapie mit Omalizumab konnten neben einer Reduktion der allergischen pulmonalen Symptome (Dyspnoe, Keuchen und bronchiale Hyperreagibilität) auch verminderte Werte für Eosinophile, Neutrophile und den proinflammatorischen Marker IL-4 festgestellt werden [Yalcin et al. 2016]. Auch Maltby und Kollegen konnten kürzlich im Rahmen einer retrospektiven Studie nach sechsmonatiger Therapie mit Omalizumab eine Verbesserung von Asthma-Kontrolle und Lebensqualität bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma und überlappendem COPD feststellen. Eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion wurde in dieser Patientengruppe zwar nicht beobachtet, dennoch könnte Omalizumab eine nützliche Therapieoption bei Patienten mit ACO darstellen [Maltby et al. 2017].

Neben Phänotyp-spezifischen Therapieoptionen, die sich auf IgE oder Eosinophile beziehen, könnten auch Medikamente, die auf die neutrophile Entzündung zielen, bei ACO erfolgreich sein [Bateman et al. 2015]. Die aktuell einzige Phänotyp-spezifische Therapieoption bei einer COPD ist der PDE-4-Inhibitor Roflumilast, dessen gute Wirksamkeit bei COPD [Calverley et al. 2009], aber auch bei einigen Patienten mit Asthma nachgewiesen werden konnte [Bateman et al. 2006]. Ob die Kombination mit dem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast auch bei schwerem Asthma eine Therapiestrategie darstellt, wird derzeit untersucht. Ein positives Ergebnis könnte dann auf einen Nutzen von Montelukast/Roflumilast bei der ACO-Therapie hinweisen [Bateman et al. 2015]. Für eine Monotherapie mit Montelukast konnten bereits erste Hinweise zu einer guten Wirksamkeit bei rauchenden Patienten mit Asthma erzielt werden [Lazarus et al. 2007]. Auch im Mausmodell (Asthma mit Emphysemen) konnte durch Montelukast die Hyperreagibilität der Bronchien sowie die neutrophile und eosinophile Entzündung reduziert werden [Ikeda et al. 2014]. Weitere randomisierte, kontrollierte Studien zur Überprüfung des Stellenwerts von Montelukast in der Therapie eines ACO sind darüber hinaus aber erforderlich [Hines und Peebles 2017].

Mit einem zunehmenden Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen eröffnen sich womöglich auch bei Patienten mit ACO in Zukunft neue angepasste, spezifische und personalisierte Therapieoptionen. Die Erkenntnisse sind bisher jedoch noch unvollständig und basieren auf nur wenigen Studien. Daher empfehlen die GINA/GOLD-Strategien bei den Patienten, bei denen gemäß der Checkliste vermutlich ein ACO vorliegt, vorerst eine Therapie wie bei einem schweren Asthma bis weitere Untersuchungen abgeschlossen sind. Die Therapie beinhaltet dabei geringe bis moderate Dosen ICS in Kombination mit LABA und/oder LAMA [GINA/GOLD 2018]. Eine LABA-Monotherapie sollte aufgrund des vermehrten Exazerbationsrisikos und der erhöhten Asthma-Mortalität vermieden werden [Chowdhury und Dal Pan 2010]. Im Hinblick auf die COPD-Komponente eines ACO ist eine ICS-Monotherapie aufgrund mangelnder Sicherheit und fehlender Wirksamkeit ebenfalls nicht angezeigt [GINA/GOLD 2018] (Abbildung 2).

Neben einer medikamentösen Therapie spielen auch die nicht-medikamentösen Therapieformen eine wichtige Rolle. Dazu gehören neben einer ausführlichen Einweisung in die Inhalationstechnik eine Tabakentwöhnung, Schutzimpfungen gegen Infektionskrankheiten, körperliche Aktivität in



- ACO**
- ICS plus LABA und/oder LAMA
 - LABA-Monotherapie und ICS-Monotherapie vermeiden
- Fortführung der Therapie entsprechend klinischer Kriterien.** Bei führender Luftnot maximale Bronchodilatation (LAMA, LABA), bei führendem Exazerbationsrisiko antiinflammatorische Therapie (ICS, Roflumilast)
- Mögliche Therapieoptionen (bisher keine Empfehlung nach GINA/GOLD):**
 Anti-IgE (Omalizumab), PDE-4-Inhibitor (Roflumilast), Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (Montelukast)

Abbildung 2: Übersicht über die Therapieoptionen bei Asthma, COPD und ACO. Weitere Details finden sich in den entsprechenden GOLD- und GINA-Empfehlungen.

Form von Lungensport sowie Patientenschulungen. Nach einer schweren Exazerbation kann eine pulmonale Rehabilitation erwogen werden, um eine

erneute Hospitalisierung zu vermeiden und das Mortalitätsrisiko zu reduzieren [GINA/GOLD 2018].

7. Fazit

Da es sich bei einem Asthma-COPD-Overlap nicht um eine einzelne Krankheit handelt, sondern sowohl Merkmale von Asthma als auch COPD vorliegen, ist die Diagnostik bei den betroffenen Patienten deutlich erschwert. Aufgrund der häufigen Prävalenz von ACO unter den Asthma- und COPD-Patienten und einer schlechteren Prognose gewinnt die Identifikation der Patienten mit einem solchen Overlap eine immer größere Bedeutung. Der Abgleich klinischer Merkmale und die Verwendung von Diagnosetests anhand der GINA/GOLD-Empfehlungen kann bei der Differenzialdiagnose eines ACO hilfreich sein. Da ACO-Patienten bisher von klinischen Studien ausgeschlossen wurden, liegen nur wenige Forschungsergebnisse für die Optimierung einer Therapiestrategie vor. Bisher werden als initiales Management für alle Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen

primär die Tabakentwöhnung, die Behandlung der Komorbiditäten und weitere nicht-pharmakologische Maßnahmen empfohlen. Auf pharmakologischer Seite basiert die Therapie eines ACO derzeit auf einer primären Behandlung der dominanten Komponente. Um die Risiken eines unkontrollierten Asthmas zu minimieren, empfiehlt sich die Therapie mit ICS in Kombination mit einem langwirkenden Bronchodilatator. Gleichzeitig ist eine regelmäßige Kontrolle essenziell, um das ICS-assoziierte Pneumonierisiko aufgrund der COPD-Komponente zu minimieren. Indessen ist weitere Forschung an klinischen und physiologischen Charakteristika, Biomarkern und den zugrunde liegenden Pathomechanismen für eine leichtere, fundierte, frühzeitige Diagnostik sowie für die Etablierung optimaler therapeutischer Maßnahmen erforderlich.

Literatur

- Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2015;10(9):e0136065
- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(4):269 – 80
- Barnes PJ und Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165 – 85
- Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(5):679 – 86
- Bateman ED, Reddel HK, van Zyl-Smit RN, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir Med* 2015;3(9):719 – 28
- Brzostek D und Kokot M. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome in Poland. Findings of an epidemiological study. *Postepy Dermatol Alergol* 2014;31(6):372 – 9
- Burrows B, Barbee RA, Cline MG, et al. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest* 1991;100(4):935 – 42
- Calverley P, Hallmann C, Metzdorf N, et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: Tiotropium efficacy and exacerbation risk in patients with different blood eosinophil levels. *European Respiratory Journal* 2015;46(suppl 59)
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):685 – 94
- Chowdhury BA und Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;362(13):1169 – 71
- 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(7):758 – 66
- Chung JW, Kong KA, Lee JH, et al. Characteristics and self-rated health of overlap syndrome. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:795 – 804
- de Marco R, Pesce G, Marcon A, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One* 2013;8(5):e62985
- Diaz-Guzman E, Khosravi M und Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011;8(6):400 – 7
- DiSantostefano RL, Hinds D, Le HV, et al. Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US population-based COPD cohort. *Respir Med* 2016;112:88 – 96
- Drug and Therapeutics Bulletin. Redefining the overlap of asthma and COPD. *Drug Ther Bull* 2017;55(7):66 – 9
- Fingleton J, Travers J, Williams M, et al. Treatment responsiveness of phenotypes of symptomatic airways obstruction in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):601 – 9
- Fu JJ, McDonald VM, Gibson PG, et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6(4):316 – 24
- Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2014;312:1114 – 21
- Gibson PG und McDonald VM. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 2015;70(7):683 – 91
- Gibson PG, McDonald VM und Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376(9743):803 – 13
- Gillissen A. Remodeling beim Asthma. *Pneumologie* 2012;66(6):345 – 54; quiz 55
- GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2018 report). Online verfügbar unter <http://ginasthma.org/gina-reports/>, abgerufen am: 07.03.2019
- GINA/GOLD. Diagnosis and initial treatment of asthma, COPD and asthma-COPD overlap (ACO). In: Global strategy for asthma management and prevention (2018 report). Online verfügbar unter <http://ginasthma.org/gina-reports>, abgerufen am: 07.03.2019
- GOLD. Global strategy for the diagnosis management and prevention of COPD (2018 report). Stand 2018. Online verfügbar unter <http://goldcopd.org>, abgerufen am: 07.03.2019
- Hardin M, Cho M, McDonald ML, et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur Respir J* 2014;44(2):341 – 50

- Hines KL und Peebles RS, Jr. Management of the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): a review of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(3):15
- Hosoki K, Itazawa T, Boldogh I, et al. Neutrophil recruitment by allergens contribute to allergic sensitization and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16(1):45–50
- Ikeda G, Miyahara N, Koga H, et al. Effect of a cysteinyl leukotriene receptor antagonist on experimental emphysema and asthma combined with emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50(1):18–29
- Iwamoto H, Gao J, Koskela J, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur Respir J* 2014;43(2):421–9
- Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48(3):279–85
- Kim J, Kim YS, Kim K, et al. Socioeconomic impact of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and asthma-COPD overlap syndrome. *J Thorac Dis* 2017;9(6):1547–56
- Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(8):783–90
- Lee YS, Baek S, Ko Y, et al. New scoring system for the differentiation of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respirology* 2015;20(4):626–32
- Lindner K, Panaszek B und Machaj Z. Asthma in the elderly. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117(8):350–4
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(2):197–219
- Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102(1):50–6
- Maltby S, Gibson PG, Powell H, et al. Omalizumab treatment response in a population with severe allergic asthma and overlapping COPD. *Chest* 2017;151(1):78–89
- McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA* 2017;318(3):279–90
- McDonald VM und Gibson PG. Exacerbations of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42(5):670v7
- McDonald VM, Higgins I und Gibson PG. Managing older patients with coexistent asthma and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Drugs Aging* 2013;30(1):1–17
- Menezes AMB, Montes de Oca M, Perez-Padilla R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 2014;145(2):297–304
- Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med* 2014;108(8):1091–9
- Miravitlles M, Soriano JB, Ancochea J, et al. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med* 2013;107(7):1053–60
- Nielsen M, Barnes CB und Ulrik CS. Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome—a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1443–54
- Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007;62(5):457–70
- Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(6):435–42
- Postma DS und Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(13):1241–9
- Rhee CK, Yoon HK, Yoo KH, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11(2):163–70
- Rodrigo GJ und Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015;147(2): 388–96
- 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(4):523–5
- Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: what we know and what we don't. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2017;80(1):11–20
- Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44(6):1697–700
- Sokol K, Sur S und Ameredes BT. Inhaled environmental allergens and toxicants as determinants of the asthma phenotype. *Adv Exp Med Biol* 2014;795:43–73
- Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48(9):331–7
- Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:301–310
- Watz H. Asthma-COPD-Overlap-Syndrom. *Dtsch med Wochenschr* 2016;141(10):700–3
- Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4(5):390–8
- Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir Med* 2014;108(8):1153–62
- Yalcin AD, Celik B und Yalcin AN. Omalizumab (anti-IgE) therapy in the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) and its effects on circulating cytokine levels. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2016;38(3):253–6
- Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26(2):159–66

Lernkontrollfragen

Bitte wählen Sie **eine** Antwortmöglichkeit aus.

1. Welche Aussage zum Asthma-COPD-Overlap (ACO) ist falsch?

- a. Bei etwa 50 bis 60% der COPD-Patienten über 40 Jahre kann ein ACO diagnostiziert werden.
- b. Zwischen 17 und 60% der Nichtraucher mit schwerem Asthma leiden unter einem ACO.
- c. Die Prävalenz für ACO liegt bei 2% der erwachsenen Gesamtbevölkerung und nimmt mit steigendem Alter zu.
- d. Ein ACO ist u.a. mit vermehrten Exazerbationen, Hospitalisierungen sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert.
- e. ACO-Patienten sind häufig therapierefraktär.

2. Welche Aussage zur Pathogenese von Asthma und COPD ist richtig?

- a. Stimuli wie Allergene, Abgase oder virale Infektionen der oberen Atemwege können einen COPD-Anfall auslösen.
- b. Bei Asthma wird die Entzündung der Atemwege durch die Allergen-abhängige Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren initiiert.
- c. Immunglobulin E nimmt eine besondere Rolle in der Pathogenese der COPD ein.
- d. Der Tumornekrose-Faktor α nimmt eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese des Asthmas ein.
- e. Die persistierende Atemwegsobstruktion beim Asthma wird durch Proteasen bedingt, die die Alveolen zerstören.

3. Welches der folgenden Merkmale ist nach GINA/GOLD nicht typisch für ein ACO?

- a. Alter bei Beginn ≥ 40 Jahre, aber auch schon früher möglich
- b. Meist persistierende respiratorische Symptome
- c. Die Lungenfunktion zwischen Symptomen ist normal
- d. Häufig eine Vorgeschichte mit Asthma oder Allergien
- e. Der Krankheitsverlauf ist häufig progressiv und behandlungsintensiv

4. Welche Aussage zu den klinischen Charakteristika bei ACO ist richtig?

- a. Der Anteil an Patienten mit einer geringen Lungenfunktion ist bei einem ACO deutlich niedriger als bei einer COPD oder Asthma.
- b. Exazerbationen treten bei Patienten mit ACO etwa fünfmal seltener auf als bei anderen obstruktiven Lungenerkrankungen.
- c. ACO-Patienten leiden nur sehr selten unter Komorbiditäten.
- d. Risikofaktoren wie eine Asthma-Diagnose im Kindesalter, Atopie, erhöhtes Alter oder Tabakkonsum können die Auftretenswahrscheinlichkeit eines ACO erhöhen.
- e. Jüngere Patienten zeigen häufig schwere Symptome und haben eine höhere Tendenz für eine persistierende Obstruktion.

5. Welcher der folgenden Punkte ist nicht Bestandteil des Leitfadens zur Diagnose eines ACO?

- a. Identifizierung von Patienten mit chronischer Atemwegserkrankung
- b. Bewertung der vorliegenden Symptome als Asthma, COPD oder ACO
- c. Bestimmung der Entzündungsaktivität durch die Messung von CRP (C-reaktives Protein)
- d. Diagnoseabsicherung und Bestimmung des Schweregrads mittels Spirometrie
- e. Überweisung an einen Spezialisten und weiterführende Untersuchungen

6. Lee und Kollegen entwickelten einen Score zur Differenzierung zwischen Asthma und COPD auf der Basis von vier Parametern. Welcher Parameter gehört nicht dazu?

- a. Alter beim ersten Auftreten der Atemnot
- b. Präsenz von kontinuierlicher Atemnot
- c. Tagesabhängige Schwankungen der Atemnot
- d. Radiologisch sichtbare Veränderungen in Form von Emphysemen
- e. Bestimmung inflammatorischer Biomarker

7. Welche Aussage zur Messung der Lungenfunktion bei respiratorischen Erkrankungen ist richtig?

- a. Eine Spirometrie sollte vor Einleitung und während der Therapie regelmäßig durchgeführt werden.
- b. Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses mittels Peak-Flow-Meter kann die Spirometrie bei der Diagnosestellung ersetzen.
- c. Bei einem ACO bleibt die Lungenfunktion konstant.
- d. Die Reversibilität der Lungenfunktion ist bei einer COPD stärker ausgeprägt als bei Asthma.
- e. Die Bodyplethysmographie dient zur Messung der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid.

8. Welche Aussage zur Therapie von Asthma und COPD ist falsch?

- a. Ziel der Asthma-Therapie ist das Erreichen einer vollständigen Symptomkontrolle und eine Reduktion des Exazerbationsrisikos.
- b. Bei der kontinuierlichen Gabe von ICS bei einem Asthma sollte zur Vermeidung von Exazerbationen die höchste verträgliche Dosis gewählt werden.
- c. Bei einem schweren allergischen Asthma können Anti-IgE-Antikörper eingesetzt werden.
- d. Die Basis der medikamentösen Therapie einer COPD bilden langwirksame Bronchodilatoren (LABA oder LAMA).
- e. ICS sollten bei einer COPD nur bei schweren Verläufen oder häufigen Exazerbationen verabreicht werden.

9. Welche Ergebnisse zur Therapie eines ACO konnten so nicht in Studien gezeigt werden?

- a. In einer Studie mit COPD-Patienten konnte eine Korrelation von hohen TH₂-Lymphozyten-Werten mit einer erhöhten Bronchodilatation unter Fluticason nachgewiesen werden.
- b. In einer Post-hoc-Analyse der WISDOM-Studie konnte ein gutes Ansprechen auf ICS zusätzlich zu LABA/LAMA ab einer Eosinophilenzahl von 300/μl nachgewiesen werden.
- c. In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte bei ICS-behandelten Asthma-Patienten ohne Emphyseme eine bessere Wirksamkeit von Tiotropium nachgewiesen werden als bei Patienten mit Emphysemen.
- d. Nach einer zwölfmonatigen Therapie mit Omalizumab konnte in einer kleinen Studie bei Patienten mit ACO eine Reduktion der allergischen pulmonalen Symptome festgestellt werden.
- e. In einem Mausmodell (Asthma mit Emphysemen) konnte Montelukast die Hyperreagibilität sowie die neutrophile und eosinophile Entzündung reduzieren.

10. Welche Aussage zur Therapie eines ACO ist richtig?

- a. Liegt gemäß der GINA/GOLD-Checkliste ein ACO vor, wird vorerst eine Therapie wie bei einer schweren COPD empfohlen.
- b. Eine LABA- und ICS-Monotherapie sollten vermieden werden.
- c. Theophyllin stellt eine alternative Therapieoption bei einem ACO dar.
- d. Bei schweren Verläufen eines ACO empfehlen die Leitlinien eine Therapie mit einem Makrolid.
- e. Gemäß den GINA/GOLD-Empfehlungen kann eine Therapie mit Montelukast erwogen werden.

Asthma-COPD-Overlap: Symptomatik, Diagnostik und Therapie

VNR: 2760909008578120018 | Gültigkeitsdauer: 02.05.2019–02.05.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern:
Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder
Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

Lernerfolgskontrolle					
▪	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.						
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.						
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.						
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.						
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.						
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.						
G	Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten.						

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.

Impressum:

Autor: Dr. Justus de Zeeuw, Pneumologische Praxis am MVZ Gysan/Heinzler/May, Köln

Redaktion: Dr. Juliane Röper, KW medipoint, Bonn

Layout: Stefanie Jungbluth, KW medipoint, Bonn

Veranstalter: CME medipoint, Neusäß

Sponsor: Diese Fortbildung wurde von Mundipharma mit insgesamt 2.838,- € finanziell unterstützt. Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.

Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.