P. Kardos[1]
M. Brutsche[2]
R. Buhl[3]
A. Gillissen[4]
K. F. Rabe[5]
E. W. Russi[6]
R. Sauer[7]
H. Worth[8]
G. Menz[9]

Kombination von Asthma und COPD – häufiger als man denkt?

Combination of Asthma and COPD: More Frequent as Considered to be?

Zusammenfassung

Für die Behandlung von Asthma und COPD gibt es eine Reihe von Leitlinien. In der täglichen Praxis leidet jedoch ein unbestimmter Anteil von Patienten sowohl an Asthma als auch an COPD. Für die Diagnostik und Therapie solcher Patienten gibt es allerdings keine Leitlinien. Ein Expertengremium erarbeitete deshalb Konsensus-Empfehlungen. Asthma ist charakterisiert durch eine typische Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefund, durch eine reversible Bronchialobstruktion und eine hochgradige bronchiale Hyperreagibilität. Die Anamnese (meistens Raucher) und körperlicher Untersuchungsbefund bei COPD ist in klassischen Fällen davon leicht unterscheidbar: COPD Patienten haben keine oder nur eine geringe Reversibilität der Obstruktion und sind nicht oder nur gering bronchial hyperreagibel. Mit Ausnahme des Nachweises einer vollen Reversibilität der Obstruktion, die COPD und Mischformen ausschließt, ist allerdings keines dieser Merkmale ausreichend diskriminatorisch. Patienten mit Merkmalen beider Erkrankungen könnten der Kombination Asthma und COPD zugeordnet werden. Die Diagnosefindung ist ein dynamischer Prozess. Eine einmal gestellte Diagnose und Therapie sollten immer wieder auf ihre Stichhaltigkeit überprüft werden. Die therapeutische Konsequenz ist wichtig: COPD-Patienten mit einem asthmatischen Phänotyp sollten frühzeitig, also auch bei

Abstract

Evidence-based national and international guidelines are largely aimed to guide in the diagnosis and treatment of asthma or COPD, but none addresses sufficiently mixed disease states of both disorders, which are ill-defined but very common in the daily routine clinic. This is a consensus report of a workshop on mixed disease. Asthma is characterized by a classical clinical history and physical exam, reversible airflow limitation and a high degree of bronchial hyperresponsiveness. In contrast, history (mostly smoker) and findings in typical COPD are different: COPD patients have little if any bronchial hyperresponsiveness and reversibility of the airflow limitation, respectively. However, beyond the full reversible airflow limitation which excludes COPD or mixed disease, none of these criteria are fully discriminatory. Patients with some of the characteristics of both diseases should be classified as mixed disease. A definitive diagnosis however, should only be assigned in a dynamic process. Once diagnosed the patient should be continuously re-evaluated according to the strength of the diagnosis, since the consequent treatment is important: COPD patients with asthmatic phenotype need early inhaled corticosteroids, even if their $FEV_1 > 50\%$. Moreover, allergen avoidance can be indicated. On the other hand, asthma patients with COPD phenotype could benefit from

Institutsangaben
[1] Gemeinschaftspraxis und Zentrum für Allergologie, Pneumologie und Schlafmedizin, Klinik Maingau, Frankfurt am Main
[2] Pneumologie, Universitätsspital Basel, Basel
[3] Johannes Gutenberg – Universität Mainz Klinikum, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Pneumologie, Mainz
[4] Städtisches Klinikum „St. Georg“ Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität, Robert Koch-Klinik, Leipzig
[5] Leiden University Medical Center, Abt. Pneumologie C3-P-13, Leiden
[6] Universitätsspital Zürich, Zürich
[7] Lungenzentrum Ulm, Ulm
[8] Klinikum Fürth, Medizinische Klinik I, Fürth
[9] Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Davos-Wolfgang

Korrespondenzadresse
Dr. med. P. Kardos · Scheffelstraße 33 · 60318 Frankfurt am Main ·
E-mail: kardos@lungenpraxis-maingau.de

Bibliografie
Pneumologie 2006; 60: 366–372 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2006-932127
ISSN 0934-8387

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

FEV_1-Werten > 50% mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) behandelt werden, ggf. kann eine Allergiekarenz indiziert sein. Asthmapatienten mit einem COPD-Phänotyp können von Anticholinergika und – falls indiziert – von COPD-Rehabilitationsmaßnahmen profitieren. Bei Vorliegen beider Erkrankungen sollten keinesfalls die alte Terminologie „chronisch asthmoide Emphysembronchitis" benützt, sondern beide Diagnosen getrennt angegeben werden.

anticholinergics or – if indicated – pulmonary rehabilitation. Mixed disease should be diagnosed as the coexistence of two distinct entities, i. e. asthma (allergic or intrinsic asthma, whichever is appropriate) and COPD.

Einleitung

Charakteristische klinische Phänotypen von Asthma und COPD erlauben in vielen Fällen eine klare Diagnose. Ein nicht bekannter Anteil unserer Patienten kann jedoch kaum eindeutig zugeordnet werden, da sie sowohl an Asthma, als auch an COPD, also an einer Kombination beider Erkrankungen leiden. Es liegen weder Studien noch Leitlinien zur Diagnostik oder Therapie dieser Kombination beider Erkrankungen vor. Es gibt keine allgemein akzeptierte Bezeichnung oder Definition und folglich keine Zahlen über die Inzidenz und Prävalenz dieser Entität.

In Rahmen eines Workshops in Davos am 12. – 14. 1. 2005 haben deutsche und schweizerische Pneumologen aus den Bereichen der universitären, klinischen, ambulanten und rehabilitativen Pneumologie Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie zu dieser bislang wenig beleuchteten Überlappung beider Erkrankungen erarbeitet. Es handelt sich um eine Konsensmeinung, die sich nur auf eine äußerst spärliche Evidenz aus der Literatur stützen kann.

Historisches

Zu Beginn der 60er-Jahre entwickelten Orie und Sluiter in Groningen die „Holländische Hypothese" über die Natur von häufigen, in Kontrast zur rückläufigen Tuberkulose „nicht spezifischen" obstruktiven Lungenerkrankungen. Sie nannten diese Entität holländisch „Chronische Aspecifieke Respiratoire Aandoeningen", abgekürzt CARA [1]. Für ihre Entstehung wurden genetisch determinierte (Atopie, bronchiale Hyperreagibilität (BHR) und Umweltfaktoren (Rauchen, Luftverschmutzung, Allergenexposition, Virusinfekte) verantwortlich gemacht. Verschiedene Phänotypen wurden zu CARA gezählt: Asthma, Bronchitis und Emphysem.

In einer historischen Publikation differenzierten Fletcher u. Mitarb. 1977 [2] die prognostisch günstig verlaufende einfache chronische Bronchitis mit Husten und Auswurf von der chronisch obstruktiven Bronchitis, die nur bei einem Teil der Raucher aufgetreten und neben Husten und Auswurf durch eine Bronchialobstruktion und einen progressiven Verlust der Lungenfunktion gekennzeichnet war. Die heute hierfür gebräuchliche Bezeichnung COPD wurde von Mitchell 1964 [3] geprägt. Ein weiterer Grundpfeiler dieser „Britischen Hypothese" ist die Annahme, dass COPD und Asthma zwei völlig verschiedene Erkrankungen sind.

Eine Stütze der holländischen Hypothese ist die Tatsache, dass Atopie und bronchiale Hyperreagibilität (BHR) wichtige Risiko- und Prognosefaktoren sowohl für die Entstehung eines Asthmas, als auch einer COPD sind. Eine Reihe von klinischen und experimentellen Daten spricht jedoch für die Trennung von Asthma und COPD. Beide Erkrankungen haben jeweils ein typisches klinisches Bild und Entzündungsmuster (s. Abb. **1**) sowie gewisse histomorphologische Unterschiede, welche allerdings nicht in

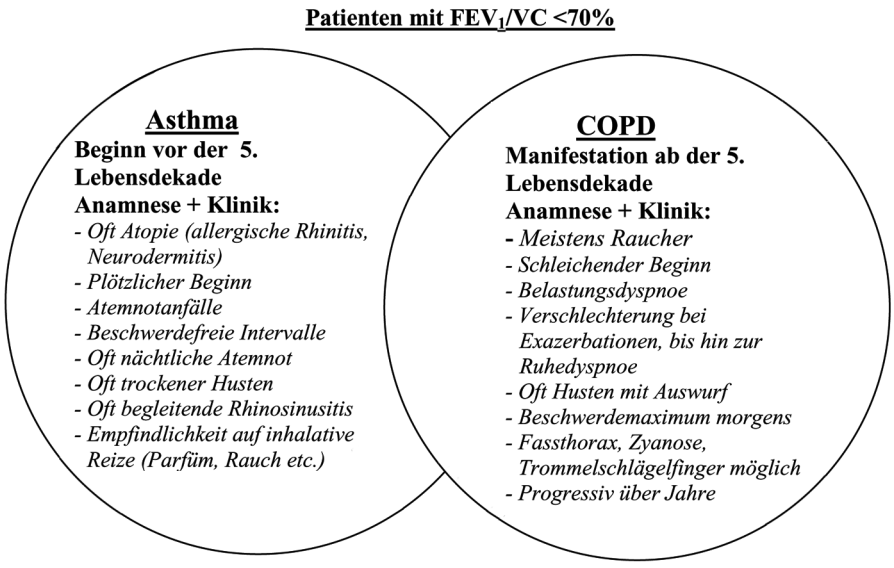

Abb. **1** Unterscheidende Charakteristika von Asthma und COPD.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

jedem Fall die klare Trennung von Asthma und COPD zulassen [4].

Obwohl eine endgültige Verifizierung oder Falsifizierung für beide Hypothesen aussteht, übernahmen sämtliche nationale und internationale pneumologische Gesellschaften (z. B. American Thoracic Society, British Thoracic Society, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, European Respiratory Society, Global Initiative for Asthma, Global Initiative for Obstructive Lung Disease, Société de Pneumologie de Langue Française) die britische Hypothese. Asthma und COPD werden als zwei verschiedene Entitäten behandelt.

Morphologische, pathophysiologische und klinische Charakteristika von Asthma und COPD

Abb. **1** stellt die typischen Merkmale von Asthma und COPD und deren Überlappung dar. Es bestehen weitere wichtige morphologische und zellbiologische Unterschiede [5], die jedoch in der Praxis mangels geeigneter standardisierter Routinetechniken nicht für die Differenzierung zur Verfügung stehen.

Der Begriff „Überlappung" hat eine doppelte Bedeutung:
- Keines der Merkmale besitzt eine absolute diskriminatorische Kraft: So gibt es die COPD mit ausgeprägter asthma-typischer bronchialer Hyperreagibilität oder das langjährig bestehende chronische Asthma mit schlechter Reversibilität.
- Es gibt Patienten, die sowohl an Asthma als auch an COPD leiden.

Beim Asthma handelt es sich um eine eosinophile Entzündung der Bronchialschleimhaut mit einer prominenten Rolle von Mastzellen und TH_2-Lymphozyten, mit einem charakteristischen Profil von Entzündungsmediatoren und bronchialen Reparaturvorgängen – „remodelling".

Bei der COPD ist das histologische Bild von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen, von einem TNF-α- und IL-8-dominierten Mediator-Profil und zusätzlich von einer Destruktion des Lungenparenchyms geprägt [6].

Überlappungen gibt es auch hier: Eosinophile im Sputum kommen nicht nur bei Asthma, sondern auch im Rahmen der Exazerbation einer COPD vor; während bei schwerem Asthma auch eine neutrophile Entzündung beschrieben wurde [7].

Die klinische Unschärfe bei der Diagnose von Asthma und COPD

Die strikte Trennung von Asthma und COPD ignoriert einen bedeutenden Anteil der Patienten in der täglichen Praxis. Nach der Erfahrung der Autoren können viele Fälle mithilfe der zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden (Tab. **2**) weder der einen noch der anderen Entität sicher zugeordnet werden [8]. Zwar sind die beiden „Extreme" Asthma und COPD gut definiert: Die obstruktive Atemwegserkrankung eines 18-jährigen Heuschnupfenpatienten mit Atemnotanfällen ausschließlich während der Pollenflugzeit entspricht sicher Asthma, diejenige des 65-jährigen lebenslangen Rauchers mit Husten, Auswurf, Belastungsdyspnoe und irreversibler Obstruktion einer COPD. Schwieriger wird aber die Diagnose, wenn es sich beispielsweise um einen 50-jährigen Patienten mit Atopie, langer Krankheitsdauer, starker Raucheranamnese und nicht voll reversibler Obstruktion handelt.

Bei vielen Patienten kann nicht auf Anhieb die definitive Diagnose gestellt werden. Nicht selten zeigt sich erst im Verlauf, in welchem Ausmaß die Obstruktion reversibel bzw. ob eine Sensibilisierung wirklich klinisch relevant ist.

Vorstellungen über die Entstehung einer „Mischform" zwischen Asthma und COPD

- Beide Erkrankungen entstehen voneinander unabhängig: Es handelt sich um das zufällige Zusammentreffen zweier häufiger Erkrankungen (Prävalenz jeweils um 5 %): Asthma und COPD. Rauchende Asthmatiker haben zudem ein höheres COPD-Risiko als rauchende Nichtasthmatiker [9].
- Es ist vorstellbar, dass lang anhaltendes chronisches (ungenügend antientzündlich behandeltes?) Asthma, bei Rauchern [9] und Nichtrauchern [10] in eine COPD übergeht, d. h. die Obstruktion infolge eines Remodellings irreversibel wird und die BHR sich ändert. Asthma ist ein unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung von COPD [8]. Die „obstruktive Karriere" mancher Kinder vom „wheezing child" zur COPD ist sprichwörtlich [8, 11, 12].
- COPD-Patienten können im Verlauf der Krankheit eine hochgradige bronchiale Hyperreagibilität (zum Beispiel Atemnot im Winter auf Kältereiz) und/oder ein gutes Ansprechen auf inhalatives oder systemisches Kortison [13] aufweisen.

Warum sollen Asthma, COPD oder deren Kombination differenziert diagnostiziert werden?

Die Differenzierung ist keinesfalls nur von akademischer Bedeutung. Es handelt sich vielmehr um klinisch relevante Konsequenzen in der Therapie und Prognose. Für Asthma und COPD existieren entsprechende Leitlinien, für die Kombination gibt es hingegen keine Empfehlungen.

Folgende Hauptunterschiede unterstreichen die Wichtigkeit einer klaren Differenzierung und gleichzeitig die Notwendigkeit, das Problem der Kombination von Asthma und COPD zu thematisieren:
- Um die Schwere der Erkrankung bei einem obstruktiven Patienten richtig zu beurteilen, muss zunächst entschieden werden, ob es sich um Asthma oder COPD handelt. Eine FEV_1 von 55 % wird als schwergradig angesehen, wenn es sich um ein Asthma, jedoch als mittelgradig, wenn es sich um eine COPD handelt.
- Ein symptomfreier Patient mit einem FEV_1-Wert von 75 % benötigt keine Medikamente, falls es sich um eine COPD handelt, wenn er an Asthma leidet, sind inhalative Steroide indiziert. Es ist dann eher wahrscheinlich, dass er seine Symptome unterschätzt.
- Die medikamentöse Therapie ist verschieden (s. unten).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

- Die nicht-medikamentöse Therapie ist ebenfalls verschieden: Trainingtherapie bei schwerer COPD ist etabliert, nicht hingegen bei Asthma. Hier ist die Diagnostik und Therapie von Allergien wichtig, die wiederum bei der COPD keine Rolle spielen.
- Die Prognose der Erkrankungen Asthma und COPD ist verschieden. Es gibt Hinweise, dass sie für die Kombination beider Erkrankungen schlechter ist [14,15].
- Die vor Einführung stehenden Disease Management Programme verlangen die klare Zuordnung.

Epidemiologie und Semantik

Für das gleichzeitige Auftreten von Asthma und COPD errechneten Soriano u. Mitarb. [16] Daten für die USA aus der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey III 1988 – 1994) und für England und Wales aus der General Practice Research Database 1998. 17% der Befragten in den USA gaben mindestens zwei der Diagnosen Asthma, Emphysem oder chronische Bronchitis an, bzw. 19% der Patienten wurden in England und Wales sowohl unter der Diagnose Asthma als auch COPD vom Hausarzt geführt. Allerdings handelt es sich nicht um spirometrisch bestätigte Diagnosen. Sie dienen daher nur zur groben Orientierung. Das Fehlen einer entsprechenden ICD-Kodierung trägt dazu bei, dass keine robusten epidemiologischen Daten erhoben werden.

Im Falle einer Kombination von Asthma und COPD bei einem Patienten sollten in der klinischen Praxis beide Diagnosen genannt, gewichtet und nach ICD 10 entsprechend kodiert werden.

Diagnostik von Asthma, COPD und einer kombinierten Erkrankung

Wenn bei einem Erwachsenen eine obstruktive Ventilationsstörung festgestellt wurde ($FEV_1/VC < 70\%$), sind folgende Differenzialdiagnosen in Erwägung zu ziehen (Tab. **1**):

Asthma, COPD und ihre Kombination sind bei weitem die häufigsten Ursachen einer obstruktiven Ventilationsstörung. Neben der sorgfältigen Erhebung der Anamnese sind die Röntgenuntersuchung des Thorax, in seltenen Fällen eine Computertomographie und Bronchoskopie, die wichtigsten Routineuntersuchungen um den Formenkreis Asthma und COPD bei der Erstdiagnostik einzugrenzen.

Nach Ausschluss anderer Ursachen einer Obstruktion gibt Tab. **2** Hinweise zu Untersuchungsmethoden zur weiteren Differenzierung. Diese sollte im stabilen, nicht exazerbierten Zustand vorgenommen werden, da sich die Entitäten während einer Exazerbation annähern können: Z. B. können beim Asthma die Reversibilität der Obstruktion verloren gehen und eine Sputum-Neutrophilie auftreten, beim COPD-Patienten die bronchiale Hyperreagibilität zunehmen und eine Sputum-Eosinophilie auftreten [17].

Tab. **1** Ursachen einer obstruktiven Ventilationsstörung*

Diagnose	*Wichtigste Charakteristika*
Asthma	s. Abb. **1**
COPD	s. Abb. **1**
Mischform Asthma und COPD	s. Tab. **3**
Bronchiektasie (z. B. bei Common Variable Immunodeficieny, dysmotilen Zilien, posttuberkulotisch, allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, kryptogen)	wenig reversibel, Diagnostik: HR-CT (hochauflösende Computertomographie)
zystische Fibrose (Mukoviszidose)	Kinder, junge Erwachsene, wenig reversibel
diffuse Lungenparenchymerkrankungen und Vaskulitiden mit Obstruktion	am häufigsten bei Sarkoidose Stadium II und III, Churg-Strauss-Syndrom
Bronchialwandinstabilität	selten isoliert, oft im Rahmen von COPD
konstriktive Bronchiolitis obliterans	z. B. nach inhalativer Intoxikation
variable oder fixierte extrathorakale Obstruktion	Form der Fluss/Volumen Kurve: symmetrische Limitierung der in- und exspiratorischen Flüsse
„Vocal Cord Dysfunction“ (Pseudoasthma)	Fluss-Volumenkurve nicht reproduzierbar, oft bei jungen Frauen

* Anmerkung: Die Diagnose einer Obstruktion ist lungenfunktionsanalytisch zu stellen. Nicht optimale Mitarbeit kann (meistens) eine Restriktion, aber auch eine Obstruktion vortäuschen.

Anmerkungen zu den in der Tab. 2 aufgeführten diagnostischen Methoden:

Anamnese: Betablocker oder Aspirin (NSAR) Unverträglichkeit, das Vorhandensein von Nasenpolypen sprechen für Asthma.

Reversibilität der Obstruktion nach Applikation von Bronchodilatatoren: In erster Annäherung gilt, dass Asthma als voll reversible, COPD hingegen als irreversible Obstruktion definiert werden. Eine sichere Unterscheidung ist dennoch nicht möglich, da bei einem lang bestehenden Asthma die volle Reversibilität verloren gehen kann [10] und es COPD-Patienten mit einer gewissen, allerdings nie vollständigen Reversibilität gibt [13]. Hinzu kommt, dass die Definition der Reversibilität (z. B. nach der Deutschen Leitlinie [18] oder ERS $\geq 15\%$ des Ausgangswertes, nach ATS oder GOLD 12%) willkürlich und keineswegs konstant ist. Der Grad der Reversibilität kann sowohl bei Asthma als auch bei COPD [19] variieren. Deshalb ist es geboten, die einmal gestellte Diagnose, z. B. einer kombinierten Erkrankung Asthma und COPD, in der Langzeitbetreuung ein- bis zweimal im Jahr zu überprüfen. Die Konsensmeinung der Autoren ist, dass die Reversibilität nach entsprechender Karenz der Bronchodilatatoren sowohl mit 400 µg eines β_2-Adrenergikums als auch mit 200 µg Ipratropium geprüft werden sollte.

PEF Variabilität: Abendwert postbronchodilatatorisch – Morgenwert präbronchodilatatorisch in % des Tagesmittelwertes über 4 – 14 Tage gemessen. Es gibt allerdings auch Asthmapatienten ohne PEF Variabilität [20].

Allergie: Eine klinisch aktuelle, ggf. im spezifischen Provokationstest nachgewiesene Typ-I-Sensibilisierung ist zwar bewei-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. **2** Klinische Untersuchungsmethoden zur Differenzialdiagnostik von stabilem Asthma und COPD in der Reihenfolge ihrer Bedeutung und Verfügbarkeit

	Methode	*Asthma*	*COPD*
Allgemeinarzt und Internist			
1	Anamnese	s. Abb. **1**	s. Abb. **1**
2	Reversibilität 400 µg Salbutamol ggf. + 200 µg Ipratropium	volle Reversibilität, geht bei langer Krankheitsdauer oft verloren. $\Delta FEV_1 \geq 15\%$ spricht für Asthma	Definitionsgemäß irreversibel ($\Delta FEV_1 \leq 15\%$). Teilreversibilität ($\Delta FEV_1 \geq 15\%$) im Verlauf schlecht reproduzierbar, weist auf die Kombination mit Asthma hin
3	zirkadiane PEF (exspiratorischer Spitzenfluss) Variabilität	$\geq 20\%$	$\leq 20\%$ insgesamt niedrigere Werte
4	Atopie	klinisch aktuelle Sensibilisierung (positiver Provokationstest) bestätigt die Diagnose Asthma	Sensibilisierungen können fehlen oder vorhanden sein; klinisch aktuelle respiratorische Allergie spricht gegen COPD
5	Labor	Eosinophilie	α_1-Protease Inhibitor Mangel
Lungenarzt			
6	Bodyplethysmographie	– Normal im Intervall – Erfasst leichte Obstruktion/Reversibilität, wenn FEV_1 noch grenzwertig	– zeigt zusätzlich irreversible oder dynamische Überblähung – hohe exspiratorische Widerstände – Zeichen d. Atemwegsinstabilität
7	DCO (Carbonmonoxid Diffusionskapazität)	meistens normal	meistens erniedrigt (Emphysem)
8	inhalative Provokation	pathologisch (bei unbehandelten Patienten)	falls BHR vorhanden, meist schwächer als bei Asthma
9	Bildgebung	Rhinitis, Sinusitis sprechen für Asthma	Lungenüberblähung/Zerstörung der Architektur in HR-CT bei Emphysem
10	Kortison Reversibilität – Prednisolon 0,5 mg/KG über 14 Tage – ICS hochdosiert über 4 Wochen – Triamcinolon 80 mg im	volle Reversibilität kann bei lang anhaltender Erkrankung verloren gehen. $\Delta FEV_1 \geq 15\%$ spricht für Asthma	Definitionsgemäß irreversibel ($\Delta FEV_1 < 15\%$). Teilreversibilität ($\Delta FEV_1 \geq 15\%$) ist Hinweis auf Asthma/COPD Mischform
Forschungszentrum			
11	Sputumzytologie* (keine diskriminierenden löslichen Marker)	Eosinophilie > 3 %	Neutrophilie
12	NO* (exhaliertes Stickstoffdioxid)	bei unbehandeltem Asthma erhöht	bei unbehandelter COPD uneinheitlich

* Methoden außerhalb der klinischen Routine

send für Asthma, schließt jedoch eine ggf. gleichzeitig bestehende COPD nicht aus. Eine bloße Sensibilisierung im Pricktest oder eine Erhöhung von spezifischem IgE kann bei beiden Erkrankungen vorkommen.

Laborwerte können nur wenig zur Differenzierung beitragen. Ausnahme: α_1-Protease-Inhibitor-Mangel bei COPD.

Patienten, deren Diagnose – Asthma, COPD oder Kombinationsform – mithilfe der unter 1 – 5 genannten Methoden nicht abgeklärt werden kann, sollten in Zusammenarbeit mit einem qualifizierten Facharzt/Einrichtung, wo die unter 5 – 10 genannten Untersuchungen zur Verfügung stehen, weiter diagnostiziert werden.

Bodyplethysmographie: Standard bei der lungenfachärztlichen Untersuchung in Deutschland. Sie ist besonders hilfreich bei Patienten, die nicht in der Lage oder willens sind, eine optimale spirometrische Untersuchung durchzuführen; sei es wegen der Mitarbeit, der Anleitung oder Hustenreiz bei forcierter Exspiration. Da die bodyplethysmographische Messung relativ unabhängig von der Mitarbeit ist und bei Spontanatmung erfolgt, ist sie in der Praxis oft die einzige Möglichkeit, eine Obstruktion zu verifizieren. Darüber hinaus lassen sich im Gegensatz zur Spirometrie alle statischen Volumina, somit auch die Überblähung messen. Die bei ruhiger Spontanatmung gemessene Erhöhung des exspiratorischen (Rex) Widerstandes gegenüber dem inspiratorischen Widerstand Rin spricht zusammen mit einer Überblähung für eine COPD [21]. Eine sichere Unterscheidung ist jedoch auch durch die Bodyplethysmographie nicht möglich.

Messung der CO Diffusionskapazität (DCO): Sie ist bei Emphysem verringert, eine Erniedrigung in Verbindung mit einer Obstruktion spricht somit für COPD und gegen Asthma.

Messung der BHR: Die unspezifische BHR ist ein Bestandteil der Definition des Asthmas, ihr Fehlen bei nicht behandelten obstruktiven Patienten schließt die Diagnose Asthma beinahe aus. Cave: Viele COPD-Patienten weisen ebenfalls eine BHR auf, die geringer ausgeprägt ist (niedrigere Sensitivität gegenüber Metacholin oder Histamin) und es entsteht im Vergleich zu Asthma eine geringere Bronchokonstriktion (niedrigere Reaktivität) mit Plateaubildung. Die Überlappung mit der asthmatischen BHR ist jedoch ausgeprägt. Die sehr komplexen Verhältnisse werden bei Grootendorst [22] ausführlich dargestellt. Bei $FEV_1 < 50\%$ des Sollwertes ist die inhalative Provokation kontraindiziert.

Patienten mit hochgradiger (asthmatischer) BHR geben in der Regel Atemnot, Pfeifen und Brummen oder Husten in folgenden Situationen an:

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

- Beim Lachen
- Beim Einatmen von milden Gerüchen, wie Parfüm, Zigarettenrauch in Lokalen
- Während oder nach einer starken körperlichen Belastung (Anstrengungsasthma)

Solche anamnestische Hinweise auf eine hochgradige BHR müssen gezielt erfragt und können für die Differenzialdiagnose Asthma/COPD verwendet werden:

Bildgebende Verfahren: Die HR-CT ist die beste in vivo Methode zur (quantitativen) Diagnose eines Emphysems (bei COPD) [23]. Eine Mitbeteiligung der oberen Atemwege (Nebenhöhlenaufnahme, Sonographie oder CT) kann häufiger bei Asthma angetroffen werden [24].

Kortison-Reversibilität: Benötigt je nach Applikationsart des Kortisons 14 (systemisch) bis 28 (inhalativ) Tage und eine zweite Vorstellung mit Spirometrie. Die vollständige Reversibilität schließt sowohl eine COPD als auch der Kombination von Asthma und COPD aus. Nach Konsensusmeinung der Autoren sollte bei diagnostischen Zweifeln stets die Reversibilität der Atemwegsobstruktion nach Gabe von Kortikosteroiden geprüft werden, um eine behandlungsfähige (asthmatische) Obstruktion nicht zu übersehen, obwohl die neuesten internationalen COPD-Leitlinien auf die Testung der (Glukokortikosteroid)-Reversibilität verzichten http://www.GOLDCOPD.com und http://www.ersnet.org bzw. http://www.nice.org.uk/pdf/CG012_niceguideline.pdf/.

Zusammengefasst erlaubt – mit Ausnahme des etwaigen Nachweises einer vollständigen Reversibilität der Obstruktion, die nur bei Asthma vorkommt – keine einzelne, für die klinische Routine zur Verfügung stehende Methode eine sichere Differenzierung von Asthma, COPD oder deren Kombination. Weder die Reversibilität [25] noch PEF [20] oder BHR [22], Sputum-Eosinophile [26] oder Atopie [25] sind allein ausreichend diskriminatorisch. Die Differenzierung von Asthma und COPD ähnelt daher oft einem Puzzle. Die Diagnose der Kombination von Asthma und COPD ist noch schwieriger. [27] Im Einzellfall müssen die wichtigsten Charakteristika – klinische Präsentation, Reversibilität und BHR – gewichtet und dann Asthma oder COPD zugeordnet werden. Dies erleichtert es, die richtige Diagnose zu stellen. Tab. **3** gibt hierzu anhand der drei wichtigsten Charakteristika eine Hilfe.

Tab. **3** Charakteristische Befunde bei Asthma, COPD und deren Kombination

Charakteristikum	*Asthma*			*COPD*
	eindeutig	*Kombination*		*eindeutig*
typische klinische Präsentation (s. Abb. **1**)	+	–		+
Reversibilität	+	–	+*	–
Hyperreagibilität	++	+–	++	–+

* eine volle Reversibilität der Obstruktion schließt COPD und die Kombinationsform aus.

Nur wenn alle drei der aufgeführten Kriterien: typische klinische Präsentation, Reversibilität und bronchiale Hyperreagibilität der Diagnose Asthma bzw. COPD entsprechen, kann klassisches Asthma bzw. klassische COPD (grüne bzw. gelbe Spalte) diagnostiziert werden. Wenn hingegen nur zwei der drei Kriterien erfüllt sind und ein Kriterium nicht passt, muss die Kombination (Asthma und COPD, blaue Spalte) angenommen werden. Es gibt eine Ausnahme: die volle Reversibilität der Obstruktion schließt in jedem Fall eine COPD oder die Kombinationsform aus, da COPD als irreversible Obstruktion definiert ist. Bei Asthma kann die Obstruktion hingegen entweder voll reversibel oder aber teilreversibel sein.

Differenzialtherapeutische Konsequenzen bei Asthma, COPD und ihrer Kombination

Die Pharmakotherapie stützt sich weitgehend auf die gleichen Medikamente: kurz- und langwirksame β_2-Mimetika, Theophyllin, inhalative und systemische Kortikosteroide. Lediglich Anticholinergika werden bevorzugt für COPD, Leukotrienantagonisten, Anti-IgE-Antikörper (und Cromone bei Kindern) ausschließlich für Asthma eingesetzt. Die Gewichtung der Medikamente ist allerdings verschieden: Asthma wird mit ICS behandelt; falls dies nicht ausreicht, werden Bronchodilatatoren zusätzlich gegeben. Bei COPD ist es umgekehrt: An erster Stelle stehen die Bronchodilatatoren, die – ab Schweregrad 3 falls erforderlich – mit ICS ergänzt werden. Zum Beispiel sind bei einer FEV_1 von 70% ICS indiziert, falls es sich um ein Asthma, jedoch nicht indiziert, falls es sich um eine COPD handelt.

Medikamente für Asthma oder COPD werden in klinischen (Zulassungs)studien bei klar definierten Asthma- oder COPD-Patienten geprüft. Entweder werden jüngere Nichtraucher unter 40 Jahren mit hoch reversibler Bronchialobstruktion oder über 45-jährige Raucher und Exraucher ohne Atopie mit irreversibler (in Nordamerika auch mit teilreversibler) Bronchialobstruktion untersucht. Diese Studien geben die Evidenz für die Empfehlungen der nationalen [18,28] und internationalen Leitlinien (GINA: www.ginasthma.com, GOLD http://www.goldcopd.com, http://www.ersnet.org/). Die externe Validität solcher Studiendaten und der daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen für Patienten, die die obigen Kriterien nicht erfüllen (Patienten mit Mischformen) ist zu hinterfragen.

Wie sollen Patienten behandelt werden, die sowohl an Asthma als auch an COPD leiden?

In Bezug auf das differenzialtherapeutische Vorgehen kann ohne aussagekräftige klinische Studien nur eine empirische Empfehlung abgegeben werden. Die Konsensusmeinung der Autoren ist, dass bei Mischformen eine Behandlung gewählt werden sollte, die beiden Diagnosen und Schweregraden gerecht wird:
- Frühe Einführung von ICS in den Therapieplan bei Mischform insbesondere mit deutlicher Reversibilität (> 15 – 20%) und ausgeprägter bronchialer Hyperreagibilität.
- Patienten mit Mischform und klinisch relevanter symptomatischer oder lungenfunktionsanalytischer Besserung auf eine

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

ICS- (oder Leukotrienantagonist) therapie sollten mit diesen Medikamenten behandelt werden.
- Anticholinergika sind nicht die Therapie der ersten Wahl beim Asthma, können jedoch bei gleichzeitig bestehender COPD eingesetzt werden.
- Auch nichtmedikamentöse Therapien wie für die COPD-indizierte Bewegungstherapie oder sekretmobilisierende Physiotherapie (falls eine Hyperkrinie vorliegt und schwer abgehustet werden kann) sind bei der Kombination beider Erkrankungen indiziert.
- Solche empirische Therapien bedürfen der vierteljährlichen Reevaluierung durch den behandelnden Arzt. Dabei sind ggf. neue Erkenntnisse auszuwerten, welche auf die diagnostische Zuordnung Einfluss haben könnten.

Angesichts der schwierigen Differenzialdiagnose sollten Patienten, die systemisches Kortison benötigen, beim qualifizierten Facharzt/Einrichtung untersucht und ggf. behandelt werden.

Literatur

[1] Orie NGM, Sluiter HJ, de Vries K. The host factor in bronchitis. In: Orie NGM, Sluiter HJ (eds). Bronchitis, an International Royal Symposium. The Netherlands: Royal Van Gorcum, Assen, 1961: 43 – 59
[2] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1: 1645 – 1648
[3] Mitchell RS, Filley GF. Chronic obstructove bronchopulmonary disease. I. Clinical Features. Am Rev Respir Dis 1964; 89: 360 – 371
[4] Bourdin A, Serre I, Flamme H et al. Can endobronchial biopsy analysis be recommended to discriminate between asthma and COPD in routine practice? Thorax 2004; 59: 488 – 493
[5] Jeffery PK. Differences and similarities between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Clin Exp Allergy 1999; 29 Suppl 2: 14 – 26
[6] Gillissen A. Pathophysiologie. In: Gillissen A (ed). Die chronisch obstruktive Lugenerkrankung, 2nd ed. Bremen-London-Boston: Unimed Science, 2003
[7] Jatakanon A, Uasuf CARI, Maziak WAZI et al. Neutrophilic Inflammation in Severe Persistent Asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1532 – 1539
[8] Silva GE, Sherrill DL, Guerra S et al. Asthma as a Risk Factor for COPD in a Longitudinal Study. Chest 2004; 126: 59 – 65
[9] Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. Thorax 2003; 58: 322 – 327
[10] Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. Eur Respir J 1999; 14: 892 – 896
[11] Edwards CA, Osman LM, Godden DJ et al. Wheezy Bronchitis in Childhood: A Distinct Clinical Entity With Lifelong Significance? Chest 2003; 124: 18
[12] Riedl-Seifert R. Vom Wheezing Child zur COPD. München, Wien, New York: W. Zuckschwerdt Verlag. ISBN 3-88603-843-2
[13] Weiner P, Weiner M, Azgad Y et al. Inhaled budesonide therapy for patients with stable COPD. Chest 1995; 108: 1568 – 1571
[14] Wise RA, Kanner RE, Lindgren P et al. The Effect of Smoking Intervention and an Inhaled Bronchodilator on Airways Reactivity in COPD: The Lung Health Study. Chest 2003; 124: 449 – 458
[15] Rijcken B, Schouten JP, Xu X et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in $FEV_{1.}$ Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1377 – 1382
[16] Soriano JB, Davis KJ, Coleman B et al. The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease: Two Approximations From the United States and the United Kingdom. Chest 2003; 124: 474 – 481
[17] Fabbri L, Beghe B, Caramori G et al. Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1998; 53: 803 – 808
[18] Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Pneumologie 2002; 56: 704 – 738
[19] Calverley PM, Burge PS, Spencer S et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58: 659 – 664
[20] Thiadens HA, De Bock GH, Dekker FW et al. Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. Eur Respir J 1998; 12: 842 – 847
[21] Berzon R, Riedel E. [Considerations on bodyplethysmography (author's transl)]. Z Erkr Atmungsorgane 1975; 142: 173 – 184
[22] Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2004; 1: 77 – 87
[23] Bankier AA, Madani A, Gevenois PA. CT quantification of pulmonary emphysema: assessment of lung structure and function. Crit Rev Comput Tomogr 2002; 43: 399 – 417
[24] Bousquet J, Leynaert B, Neukirch F. Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. Eur Respir J 2002; 19: 202 – 203
[25] Vergnenegre A, Antonini MT, Bonnaud F et al. Comparison between late onset and childhood asthma. Allergol Immunopathol (Madr) 1992; 20: 190 – 196
[26] Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1001 – 1008
[27] Kroegel C, Buhl R, Gillissen A et al. Asthma bronchiale versus chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD). Von der Pathogenese zur Differentialdiagnostik und Differentialtherapie. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 812 – 818
[28] Kardos P, Berdel D, Buhl R et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. ISBN 3-13-133861-X

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.