

Eosinophilie und obstruktive Atemwegserkrankungen – Fokus ICS/LABAs

Prof. Dr. Felix JF Herth

Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin
Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
und Translational Lung Research Center Heidelberg
Röntgenstraße 1 · 69126 Heidelberg

1 Einleitung

Asthma und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sind die beiden häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen, und betreffen bei steigender Prävalenz weltweit fast 500 Millionen Menschen.¹ In Deutschland sind laut aktuellen Daten etwa 12 % der Bevölkerung von Asthma oder COPD betroffen.^{2,3}

Auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive sind Asthma und COPD von besonderer Bedeutung. Gemäß zuletzt veröf-

fentlichter Berechnung des Statistischen Bundesamts betragen die Krankheitskosten in Deutschland im Jahr 2008 für Asthma ungefähr € 1,8 Mrd. und für COPD fast € 5,3 Mrd.^{4,5}

Bei beiden Krankheiten handelt es sich um chronisch-entzündliche Erkrankungen der Atemwege. Doch trotz ähnlicher Symptome wie Atemnot und Husten handelt es sich bei COPD und Asthma um zwei verschiedene Krankheitsbilder, die sich in ihrer Pathophysiologie sowie im Verlauf und der Prognose unterscheiden (Tabelle 1).

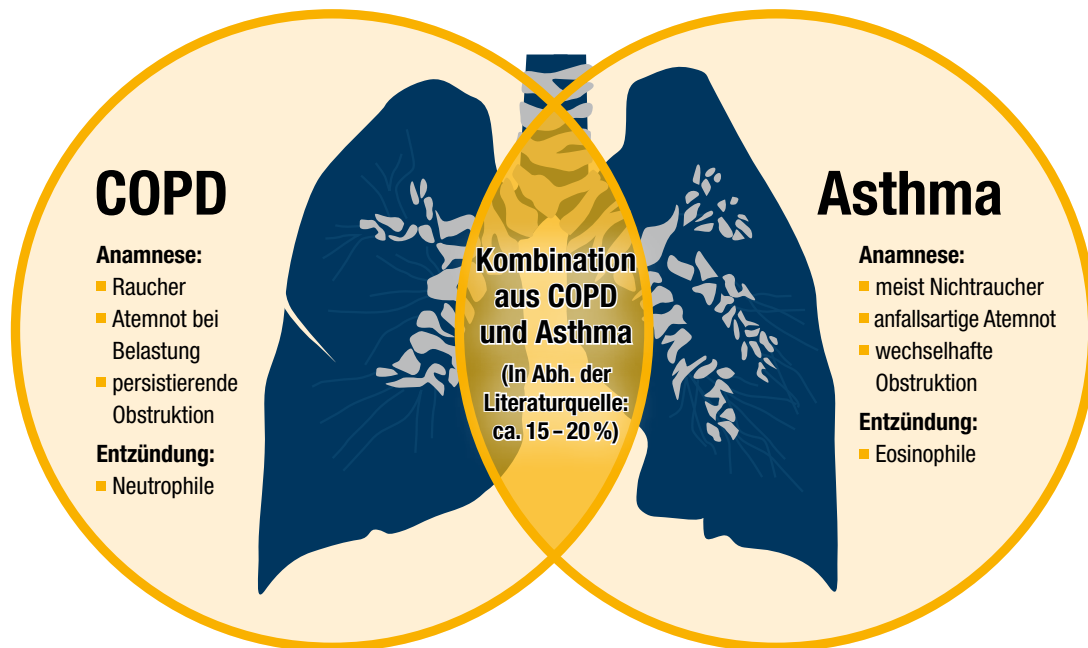
Tabelle 1:

Differenzialdiagnose: Asthma – COPD. (mod. nach Vogelmeier C, et al. Pneumologie 2018; 72:253-308)

Merkmal	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	variabel, häufig: Kindheit, Jugend	meist 5. – 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauchen möglich	direkter Kausalzusammenhang
Hauptbeschwerden	anfallsartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung, kontinuierlich symptomatisch
Verlauf	variabel, episodisch	meistens progredient
Allergie	häufig	selten, nicht kausal
Obstruktion	variabel	persistierend
Reversibilität der Obstruktion	gut reversibel	wechselnd, meistens gering und umgekehrt proportional zu FEV ₁
Bronchiale Hyperreagibilität	vorhanden	häufig vorhanden
Ansprechen auf systemische Glukokortikoide	regelmäßig vorhanden	nur bei Exazerbationen

Abbildung 1:

COPD – Asthma Differenzialdiagnose (mod. nach GOLD Report Update 2019, www.goldcopd.com, Stand November 2018; mod. nach Vogelmeier C, et al. *Pneumologie* 2018; 72:253-308)



Ein wichtiger Unterschied zwischen Asthma und COPD ist der zugrundeliegende Entzündungsprozess. Bei Asthma liegt häufig eine eosinophile, T_H2 -abhängige Entzündung vor, während der COPD eher eine neutrophile, nicht T_H2 -abhängige Entzündung zugrunde liegt. Asthma und COPD können auch gemeinsame klinische Merkmale aufweisen (z. B. Eosinophilie und ein gewisser Grad an Reversibilität der Obstruktion). Patienten mit Merkmalen beider Erkrankungen können gleichzeitig an Asthma und COPD erkrankt sein. Wenn der Verdacht auf ein gleichzeitiges Vorliegen von Asthma besteht, sollte die Therapie in erster Linie den Asthma-Leitlinien folgen, aber auch pharmakologische und nicht-pharmakologische Ansätze für COPD können erforderlich sein (Abbildung 1).^{4,6,19}

Leitlinien^{7,8} empfehlen bei der Behandlung von Asthma abhängig vom Schweregrad eine anti-entzündliche Therapie mit Kortikosteroiden. Insbesondere die Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) hat sich in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie sowohl bei moderatem bis schwerem (GINA-Grad 3 – 5) als auch mildem Asthma als vorteilhaft erwiesen.^{9,10} Zum einen ist der Einsatz von nur einem Inhalator für den Patienten gegenüber anderen Therapiekonzepten mit mehreren Inhalatoren einfacher in der Anwendung, wodurch die Therapieadhärenz gesteigert werden kann. Zum anderen besteht der Vorteil, dass auch die zugrundeliegende Entzündungskomponente der Erkrankung im Bedarfsfall mitbehandelt wird, wodurch das Exazerbationsrisiko verringert und die Asthmakontrolle verbessert wird.

Die Basistherapie bei COPD besteht aus der Kombination von Bronchodilatoren, LABA+LAMA (langwirksames Anticholinergikum). Bei unzureichend kontrollierten Symptomen mit häufigen Exazerbationen oder einer Mischform aus COPD und Asthma wird eine zusätzliche Gabe von ICS im Rahmen der

Eskalationstherapie vorgeschlagen.¹¹ Hier hat sich die Dreifach-Kombinationstherapie LABA+LAMA+ICS in einem einzelnen Inhalator als vorteilhaft erwiesen.¹²

Es gibt zunehmende Evidenz, dass bei bis zu 40 % der Patienten mit COPD Eosinophile eine Rolle spielen.¹³ Die Eosinophilenzahl des peripheren Blutes wurde daher als potenzieller Biomarker bei COPD vorgeschlagen.¹⁴ Während bei schwerem Asthma die Rationale für die Verwendung von Bluteosinophilen als Behandlungsfaden klar definiert ist, unterstützt durch prospektive, kontrollierte Studien¹⁵, ist der Stellenwert der Eosinophilie in der Therapie von COPD noch nicht eindeutig geklärt. Dies gilt insbesondere für Patienten mit nicht vorbehandelter COPD.¹¹

2 Asthma und COPD

2.1 Asthma

Asthma ist die weltweit häufigste chronische Lungenerkrankung. Eine weltweite Bestandsaufnahme, die „Global Burden of Disease Study 2015“, ergab, dass im Jahr 2015 etwa 350 Millionen Menschen an Asthma litten und mindestens 250.000 Todesfälle pro Jahr auf Asthma zurückzuführen sind.¹ In Deutschland sind etwa 6,2 % der erwachsenen Bevölkerung von Asthma betroffen.²

Asthma ist charakterisiert durch wiederkehrende Symptome einer reversiblen Luftstrombehinderung, einer bronchialen Hyperreagibilität und einer Atemwegsentszündung, deren klinische Manifestationen von leicht bis schwer reichen können. Multiple pathologische Veränderungen treten im Atemwegesepithel und in der Submukosa bei Asthma auf. Diese strukturellen Veränderungen werden als „airway remodeling“ bezeichnet. Charakteristisch

für Asthma ist, dass die Symptome wie Keuchen, Kurzatmigkeit, Enge in der Brust und Husten im Zeitverlauf in ihrer Intensität variieren, ebenso wie die expiratorische Atemwegsverengung. Sowohl die Richtlinien der *Global Initiative for Asthma* (GINA) als auch der *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS) definieren Asthma über die Therapie, die benötigt wird, um die Krankheit zu kontrollieren.^{8,16}

Asthma ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Phänotypen. Zu den häufigsten Phänotypen zählen das allergische und das nicht-allergische Asthma. Das allergische Asthma manifestiert sich häufig bereits in der Kindheit und geht mit einer Vorgeschichte oder familiären Vorbelastung mit Allergien einher. Häufig kann vor Behandlungsbeginn eine eosinophile Entzündung der Atemwege nachgewiesen werden. Bei nicht-allergischem Asthma besteht kein Zusammenhang mit einer Allergie. Im Sputum der Patienten lassen sich Neutrophile, Eosinophile oder nur wenige Entzündungszellen nachweisen.⁷

Die langfristigen Ziele beim Asthma-Management sind es, eine gute Symptomkontrolle zu erreichen und das Risiko für Exazerbationen und medikamentöse Nebenwirkungen zu minimieren (Abbildung 2). Die GINA-Leitlinien⁸ vertreten eine auf Asthmakontrolle ausgerichtete Therapie, welche sich an drei wiederkehrenden Schritten orientiert:

- Bewertung (Assess)
- Anpassung der Therapie (Adjust treatment)
- Überprüfung des Ergebnisses (Review response)

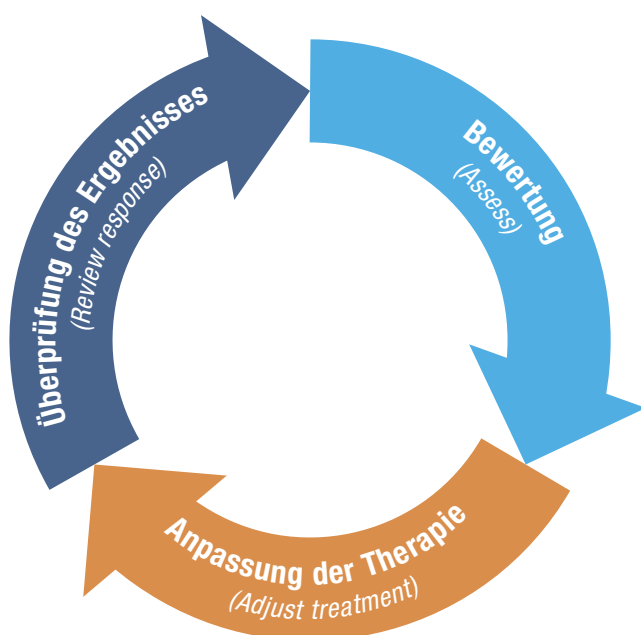
Hierbei wird zudem die Partnerschaft zwischen Patient und dem medizinischen Betreuungsteam als zentraler Teil einer wirksamen Therapie betont.⁸ Die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma empfiehlt einen Stufenplan, in dem ICS ab Stufe 1 als Therapieoption und ab der zweiten Stufe als Therapie der 1. Wahl empfohlen werden, und bei moderatem bis schweren Asthma in Kombination mit einem LABA.¹⁷ Die Strategie des Asthma-Managements nach den GINA- und S2k-Leitlinien berücksichtigt eine Deeskalation der medikamentösen Therapie bei guter Symptomkontrolle. Eine Deeskalation der Asthmatherapie erfordert eine engmaschige Überwachung des Patienten. Vor einer Reduktion der Therapie sollte das Asthma mindestens drei Monate kontrolliert sein.^{8,17}

2.2 COPD

Laut der *Global Burden of Disease Study* waren im Jahr 2015 etwa 251 Millionen Personen an COPD erkrankt. In Deutschland sind geschätzt 5,8% der erwachsenen Bevölkerung betroffen, wobei die Inzidenz bei den über 65-Jährigen bei etwa 12% liegt.³ COPD ist zurzeit die vierthäufigste Todesursache weltweit, und die Vorhersagen der *Global Burden of Disease Study* gehen davon aus, dass die COPD bereits im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache sein wird.¹

Die COPD ist durch eine Atemwegsobstruktion charakterisiert, die nicht vollständig reversibel und progredient ist. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel und Gase ausgelöst und in Europa in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird.¹⁸ Hauptsymptome sind Atemnot, Husten und Auswurf, anfangs nur unter Belastung.¹⁸

Abbildung 2:
Überprüfung der Asthmakontrolle, mod. nach GINA-Leitlinien 2019



Bewertung (Assess)

- Diagnose
- Symptomkontrolle & Risikofaktoren (inkl. Lungenfunktion)
- Komorbiditäten
- Richtige Verwendung des Inhalators & Therapieadhärenz
- Patientenpräferenz

Anpassung der Therapie (Adjust treatment)

- Asthma-Medikation
- Nicht-pharmakologische Strategien
- Senkung von Risikofaktoren und Behandlung von Komorbiditäten

Überprüfung des Ergebnisses (Review response)

- Symptome
- Exazerbationen
- Nebenwirkungen
- Patientenzufriedenheit
- Lungenfunktion

Die Basisdiagnose erfolgt über den Nachweis einer nicht reversiblen Atemwegsobstruktion mittels Lungenfunktionsdiagnostik und einem Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren. Um den Phänotyp spezifisch einzugrenzen, werden weitere Diagnoseverfahren, wie z.B. Ganzkörperplethysmografie, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid, Bildgebung und standardisierte Belastungstests, empfohlen.¹⁸

Die COPD ist nicht heilbar. Durch eine adäquate Therapie können allerdings die Symptome gelindert, die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität verbessert und das Sterberisiko reduziert werden. Für Raucher stellt die Rauchentwöhnung die wichtigste und kostengünstigste Therapie dar, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und das Sterberisiko zu reduzieren. Weitere effektive, nicht-medikamentöse Behandlungsansätze sind regelmäßige körperliche Aktivität und ein aktueller Impfschutz.¹⁸

Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Atemwegsliga empfiehlt eine Stufentherapie, anhand derer bei milder COPD kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren (SABAs, SAMAs) nach Bedarf oder langwirksame inhalative Bronchodilatoren (LABAs, LAMAs) als Erhaltungstherapie, einzeln oder in Kombination, eingesetzt werden. Die Gabe von ICS sollte erwogen werden, wenn trotz einer adäquaten Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren Exazerbationen auftreten. Eine Behandlung mit ICS wird als Kombinationstherapie mit inhalativen Bronchodilatoren empfohlen.¹⁸ Der Therapiealgorithmus der im November 2019 erschienenen internationalen GOLD-Leitlinie 2020¹⁹ empfiehlt den Einsatz von ICS in Kombination mit LABA, wenn der Patient ≥ 2 moderate Exazerbationen bei einer Bluteosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μl oder ≥ 1 schwere Exazerbationen bei einer Bluteosinophilenzahl ≥ 100 Zellen/ μl aufweist. Wenn durch die Gabe von ICS+LABA keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann, sollte im nächsten Schritt eine Dreifach-Therapie mit LABA/LAMA+ICS erwogen werden.

Die Praxis zeigt, dass ICS bei COPD-Patienten häufig in Abweichung von aktuellen Leitlinien-Empfehlungen eingesetzt werden, was in einigen Fällen auf eine Asthma-Komorbidität zurückzuführen ist.²⁰

Der Einsatz von Kortikosteroiden birgt ein Risiko für Nebenwirkungen, von denen der Entstehung einer Pneumonie besondere Bedeutung zugemessen wird. Aus diesem Grund sollten Risiko und Nutzen bei einer Therapie mit Kortikosteroiden miteinander abgewogen werden. Dabei sollten in der Vorgeschichte des Patienten aufgetretene Pneumonien berücksichtigt werden, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für die erneute Entwicklung einer Pneumonie unter ICS-Therapie haben.²¹

3 Eosinophilie bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

Eosinophile Entzündungen der Atemwege sind ein häufiges Merkmal bestimmter Asthma^{22,23} und COPD-Phänotypen²⁴, und stehen sowohl bei Asthma als auch bei COPD im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen.^{25 - 27}

In Gesunden befinden sich Eosinophile in geringer Konzentration im Blut und im Gewebe. Im Lungengewebe haften sie am Endothelium und sind auch im Sputum nachweisbar. Wissenschaftliche Daten belegen eine Korrelation zwischen der Eosinophilenzahl im Sputum und im Blut.^{24,28} Da die Analyse der Eosinophilenzahl im Blut in der Praxis unkomplizierter durchzuführen ist als anhand einer Sputumprobe, sind Bluteosinophile ein geeigneterer klinischer Biomarker, um eine eosinophile Entzündung nachzuweisen.²⁹ Eine weitere Methode, mit der sich eine eosinophile Entzündungsreaktion nachweisen lässt, ist die Messung des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxides (FeNO).^{8,30}

Die Differenzierung und Aktivierung von Eosinophilen beginnt im Knochenmark und ist überwiegend Interleukin 5 (IL-5)-abhängig. Eosinophile wirken entzündungsfördernd, wenn sie vermehrt aktiviert und rekrutiert werden. Unter dem Einfluss von Chemokinen wandern Eosinophile vom Knochenmark zu den Bronchialwänden, wo sie akkumulieren und Mediatoren aktivieren. Die aktivierten Mediatoren tragen zur Schädigung der Atemwege bei, beispielsweise durch Degranulation und Freisetzung von toxischen Proteinen wie des eosinophil-abhängigen Neurotoxins, dem eosinophilen kationischen Protein (EKP), der eosinophilen Peroxidase und dem *Major Basic Protein*.³¹ Diese chronischen Entzündungs- und Reparaturprozesse führen zu den eingangs erwähnten strukturellen Veränderungen in den Atemwegen.

Aufgrund der zentralen Rolle von IL-5 bei der eosinophilen Entzündungsreaktion ist das Zytokin ein vielversprechender Ansatz für neuartige Therapien. Es wurden bereits therapeutische Antikörper entwickelt, die auf eosinophile Entzündungswege abzielen, z. B. Anti-IL-5 Antikörper, welche neue therapeutische Alternativen für Asthma- und COPD-Patienten darstellen. Diese sind bislang jedoch nur zur Therapie von Asthma zugelassen.²⁹

3.1 Eosinophilie bei Asthma

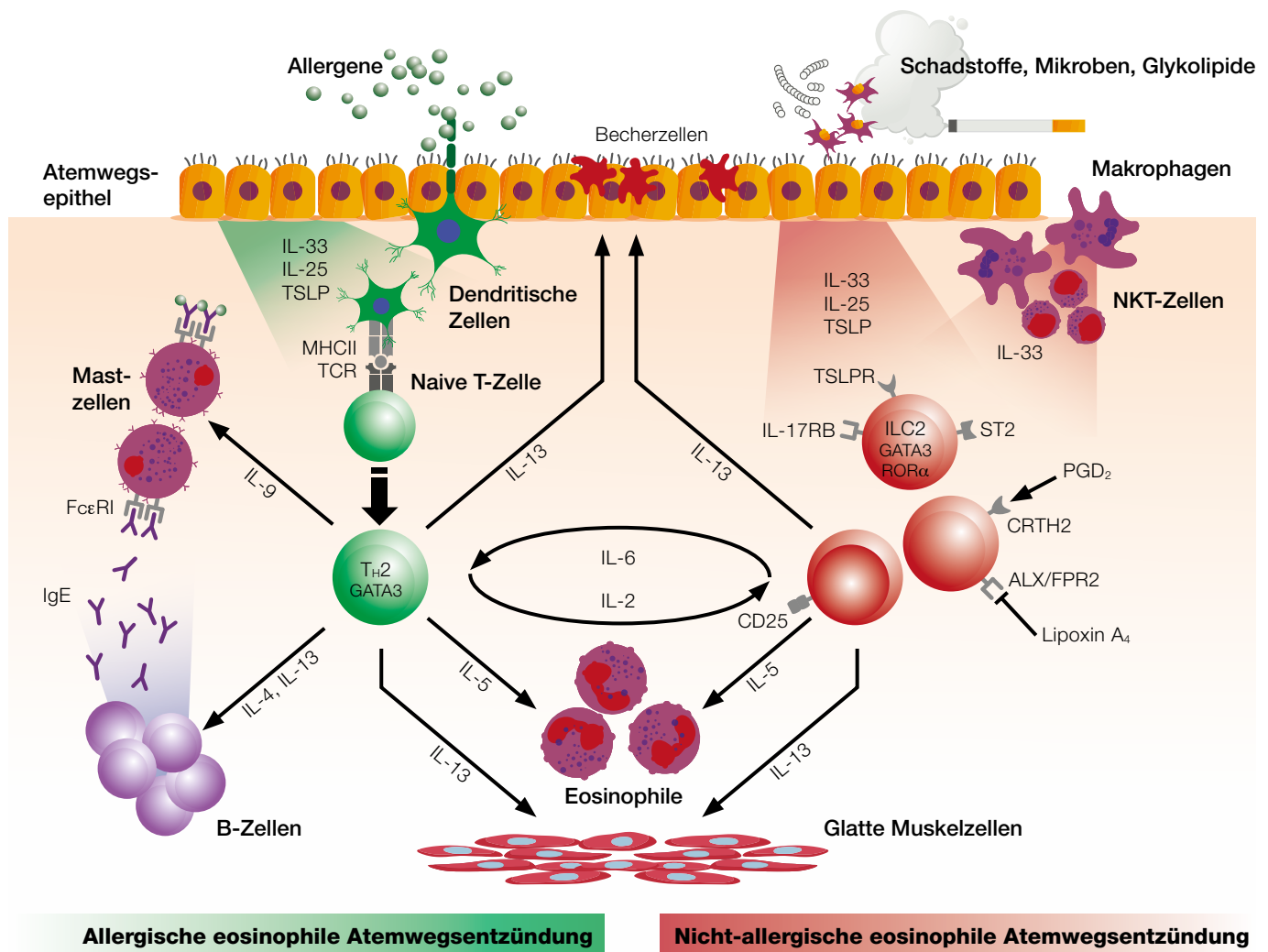
Eine eosinophile Atemwegsentszündung kann sowohl bei allergischem als auch bei nicht-allergischem Asthma vorliegen, und es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Eosinophilenzahl und der Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen.²⁶

Der Mechanismus für die Entwicklung einer Eosinophilie ist beim allergischen Asthma weitgehend verstanden (Abbildung 3). In genetisch vorbelasteten Personen werden durch das Einatmen von Allergenen Antigen-präsentierende Zellen aktiviert, welche die Differenzierung von naiven T-Zellen zu Typ 2-T-Helferzellen (T_H2) antreiben. Die aktivierten T_H2 -Zellen produzieren Zytokine wie die Interleukine IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13, welche zu einer Aktivierung von B-Zellen und IgE-Ausschüttung, Mukus-Hypersekretion und Aktivierung von Eosinophilen führen.²⁹

In nicht-allergischem Asthma sind die Mechanismen der eosinophilen Entzündung noch Gegenstand der Forschung (Abbildung 3). Es gibt Hinweise dafür, dass angeborene lymphoide Zellen der Gruppe 2 (ILC2, *innate lymphoid cells*) eine zentrale Rolle bei der eosinophilen Entzündung bei nicht-allergischem Asthma spielen könnten. ILC2 wurden in der Lunge und im Blut von Patienten mit schwerem Asthma

Abbildung 3:

Signalwege der eosinophilen Atemwegsentszündung bei allergischem Asthma (grün unterlegt) und nicht-allergischem Asthma (rot unterlegt).²⁹



nachgewiesen³², und auch in Genom-Analysen konnte ein Zusammenhang von Asthma und der Expression von Genen, die für die Differenzierung und Aktivierung von ILC2 wichtig sind, nachgewiesen werden.³³ Umweltschadstoffe, Mikroben oder Glykolipide lösen die Ausschüttung von Zytokinen, wie die Interleukine IL-33, IL-25 und TSLP, aus, welche ILC2 über spezifische Rezeptoren aktivieren. Aktiviertes ILC2 sezerniert IL-5 und IL-13, welche Eosinophilie, Mukus-Hypersekretion und die bronchiale Hyperreagibilität in Gang setzen und erhalten.²⁹

3.2 Eosinophilie bei COPD

Bei einigen Patienten mit COPD tragen Eosinophile zu einer Entzündung bei, die die Atemwegsobstruktion fördert. Eine eosinophile Entzündung kann bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer stabilen COPD nachgewiesen werden.²⁴ Die eosinophile COPD wird zunehmend als spezifischer Phänotyp von COPD anerkannt, der mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen einhergeht und besser auf eine Zusatztherapie mit ICS anspricht.^{33,34}

Der biologische Mechanismus, welcher der eosinophilen Atemwegsentszündung bei COPD zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig bekannt. Jedoch gibt es zunehmende wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen IL-33 und der Eosinophilenzahl in COPD-Patienten.³⁶ IL-33 wird von den Epithelzellen nach Kontakt mit Schadstoffen produziert³⁷ und ist dafür bekannt, wie IL-5 Eosinophile aktivieren zu können.³⁸ In COPD-Patienten konnte eine Korrelation zwischen IL-33 und der Eosinophilenzahl nachgewiesen werden.³⁸ Diese Daten legen nahe, dass IL-33 an der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Eosinophilie bei COPD – ähnlich wie bei Asthma – beteiligt ist.

3.3 Bluteosinophile als potenzielle Biomarker

Bei Asthma ist sowohl in den deutschen als auch in den internationalen Richtlinien die Verwendung von Bluteosinophilen als Behandlungslleitfaden definiert.^{1,19} Eine höhere Eosinophilenzahl identifiziert Patienten mit schwerwiegenderem Krankheitsverlauf, für die biologische Therapien, welche auf eosinophile Signalwege zielen, empfohlen werden.

Anders als bei Patienten mit Asthma ist der prädiktive Wert der Eosinophilenzahl bei Patienten mit COPD derzeit nicht eindeutig bestätigt und Gegenstand aktueller Forschung. Studien und Analysen haben gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von ICS zur Erhaltungstherapie mit LABA/LAMA die Exazerbationsrate bei Patienten mit milder bis schwerer COPD und einer Exazerbationshistorie reduziert.⁴⁰⁻⁴³ Das Ansprechen von individuellen Patienten ist jedoch sehr variabel.⁴⁰⁻⁴³ So wurde in einer großen COPD-Kohortenstudie eine Assoziation zwischen einer erhöhten Bluteosinophilenzahl und einer gesteigerten Exazerbationsrate³⁴ gezeigt, was in einer anderen Kohorte jedoch nicht bestätigt werden konnte.²⁴ In diesem Zusammenhang wird die Eignung von Bluteosinophilen als Biomarker für das Exazerbationsrisiko in COPD Patienten und das Ansprechen auf ICS kontrovers diskutiert.^{15,44,45} Der Zusammenhang zwischen einer eosinophilen Atemwegsentzündung und einem Ansprechen auf ICS bei COPD-Patienten wird derzeit von laufenden Studien und Analysen untersucht.^{11,46-49}

In post-hoc Analysen klinischer Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Effekt von ICS auf die Exazerbationsrate und den Bluteosinophilenzahlen gezeigt werden.^{49,50} Dieser Effekt konnte in einer prospektiven klinischen Studie im Vergleich von ICS/LABA gegenüber LAMA/LABA in Bezug auf die Exazerbationsrate bei COPD-Patienten nicht bestätigt werden.⁵¹ In drei großen klinischen Studien wurde jedoch ein Vorteil der Dreifachkombination aus LAMA/LABA+ICS gegenüber LABA+ICS oder LAMA/LABA gezeigt. Unter der Dreifachkombination traten seltener Exazerbationen auf als bei der Therapie mit einer Zweifachkombination.^{12,48,49}

Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das klinische Ansprechen auf ICS von COPD-Patienten mit einer Typ-2-bronchialen Entzündungsreaktion zusammenhängt, für welche eine hohe Eosinophilenzahl im Blut typisch ist. Angesichts der aktuellen Studienlage besteht die Hypothese, dass bei COPD-Patienten die Ermittlung der Eosinophilenzahl nützlich sein könnte, um zu beurteilen, welche Patienten von einer Kombinationstherapie mit zusätzlichem ICS profitieren könnten, insbesondere im Hinblick auf die Prävention von Exazerbationen.^{19,21}

4 Therapie bei Eosinophilie

4.1 ICS-Therapie

Die GINA-Leitlinien empfehlen bei Patienten mit **Asthma** generell eine Therapie mit ICS.⁸ Die Eosinophilenzahl im Blut gilt bei Asthma als ein Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit ICS.⁵³ Inhalierbare und orale Kortikosteroide reduzieren die Eosinophilenzahl im Sputum und haben einen positiven Effekt auf eine eosinophile bronchiale Entzündung. Bei mildem Asthma kann eine niedrige Eosinophilenzahl bei gut kontrollierten Symptomen weiterhin ein zusätzlicher Indikator dafür sein, die ICS-Dosis zu reduzieren und somit die Therapie gemäß der von den GINA-Leitlinien⁸ empfohlenen schrittweisen Asthmakontrolle anzupassen (Abbildung 2). Eine unzureichend kontrollierte eosinophile Atemwegsentzündung trotz Therapie mit hochdosierten ICS ist ein Indikator für ein hohes Exazerbationsrisiko. Betroffene Patienten sollten daher besonders intensiv überwacht werden.^{8,53}

Bei Patienten mit unzureichend kontrollierter **COPD**, die auf ICS-LAMA nicht gut ansprechen, hat sich eine Dreifachtherapie mit LABA/LAMA+ICS als vorteilhaft erwiesen.⁵⁵ Der Stellenwert der Therapie mit ICS bei eosinophiler COPD ist noch nicht abschließend geklärt. Die meisten Daten zur Eosinophilie bei COPD stammen von bereits vorbehandelten Patienten mit zumeist schwerer COPD. Da die Eosinophilenzahl im Blut von der Begleitmedikation mit ICS beeinflusst wird, fehlen Daten, die auf Eosinophilenzahlen bei Diagnosestellung (d. h. von unbehandelten Patienten) basieren. Bisher publizierte, klinisch relevante Grenzwerte der Eosinophilenzahl im Blut sind nach aktuellem Stand uneinheitlich.²⁸ Daher wird eine differenzierte Betrachtung dieser Werte, beispielsweise zur Ermittlung eines Trends, empfohlen.

Prospektive klinische Studien sind erforderlich, um einen Grenzwert oder Korridor für die Eosinophilenzahl zu ermitteln, mit dem sich das zukünftige Risiko für Exazerbationen bei COPD-Patienten im klinischen Alltag abschätzen lässt. Erste Ergebnisse von derzeit laufenden, prospektiven Studien werden voraussichtlich nicht vor 2020 verfügbar sein.⁵¹ Die internationalen GOLD-Therapieempfehlungen¹⁹ nennen im Rahmen eines Korridors für Eosinophilenzahlen einen Grenzwert für Bluteosinophilie von ≥ 100 Zellen/ μ l, um Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich von einer zusätzlichen Gabe von ICS profitieren, bzw. einen Wert ≥ 300 Zellen/ μ l, um Patienten zu identifizieren, die mit höherer Wahrscheinlichkeit von zusätzlichem ICS profitieren. Im Gegensatz zu den GOLD-Richtlinien werden Eosinophilenwerte in den deutschen Leitlinien aktuell nicht genannt.¹⁸ Die Bewertung der Bluteosinophilie im Zusammenhang mit Therapieempfehlungen steht in den deutschen Richtlinien noch aus.

4.2 Antikörper-Therapien

Bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma lassen sich die Symptome häufig trotz hochdosiertem ICS in Kombination mit einem LABA nicht ausreichend kontrollieren. Neuartige Therapien zielen auf eine Hemmung der Interleukin-Signalwege mit monoklonalen Antikörpern. Aktuell stehen Antikörper, die gegen IgE und gegen IL-5 bzw. dessen Rezeptor gerichtet sind, für die Behandlung von schwerem Asthma zur Verfügung und sind ab Stufe 5 der Leitlinien zur Therapie vor dem Einsatz oraler Steroide indiziert, da letztere mit der Gefahr schwerer Nebenwirkungen verbunden sind (siehe Kasten).⁷

„Die Langzeittherapie mit systemischen Kortikosteroiden soll bei Erwachsenen in Stufe 5 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.“ (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma 2018)

Vier monoklonale Antikörper sind derzeit für die klinische Anwendung zugelassen. Omalizumab ist ein Anti-IgE-Antikörper und zur Behandlung von Patienten mit allergischem Asthma geeignet. Die Antikörper Mepolizumab und Reslizumab sind Anti-IL-5-

Antikörper, die freies IL-5 binden und somit die IL-5-vermittelte Signaltransduktion hemmen. Benralizumab bindet direkt an den IL-5-Rezeptor sowie an die natürlichen Killerzellen, was zur nahezu vollständigen Apoptose der Eosinophilen innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis führt. Alle drei Substanzen zielen somit auf den eosinophilen Entzündungsweg. Die Therapie von Asthma-Patienten mit erhöhten Eosinophilenwerten mit Antikörpern kann signifikant die Exazerbationsrate senken, und den FEV₁-Wert verbessern.⁵⁶

Bei COPD werden Antikörpertherapien aktuell noch erforscht und prospektive klinische Studien zur therapeutischen Nutzung monoklonaler Antikörper gegen IL-5, IL-4 und IL-13 laufen derzeit oder sind in Planung.^{21,28}

Zusammenfassung

- Asthma und COPD sind chronisch-entzündliche Erkrankungen der Atemwege, die zu ähnlichen Beschwerden führen können, aber sich hinsichtlich der Pathomechanismen unterscheiden und daher unterschiedliche therapeutische Maßnahmen erfordern. Durch das klinische Bild, die Reversibilität der Bronchialobstruktion und Variabilität der bronchialen Hyperreagibilität lassen sich beide Erkrankungen voneinander abgrenzen. Während die Gabe von ICS zur Basistherapie von Asthmapatienten gehört, werden bei COPD-Patienten ICS nur als Zusatztherapie und erst bei sehr schwerem Krankheitsverlauf als Zusatz in der Kombinationstherapie mit Bronchodilatoren empfohlen. Aktuelle klinische Studien haben bei COPD-Patienten einen Vorteil bei der Therapie mit einer Dreifachkombination aus LABA/LAMA+ICS gegenüber LABA+ICS oder LAMA/LABA gezeigt.
- Erhöhte Eosinophilenzahlen im Blut und/oder Sputum sind bei Asthma ein Indikator für häufige Exazerbationen. Es gibt wissenschaftliche Evidenz, dass auch bei COPD die Eosinophilenzahl im Blut als prädiktiver Biomarker für den Effekt auf die Exazerbationsrate bei Patienten mit COPD dienen kann und ein Indikator für den klinischen Nutzen einer Therapie mit zusätzlichem ICS sein könnte. Eine prospektiv erhobene Evidenz und damit die Grundlage für die Bestimmung eines Differenzialblutbildes in der täglichen Praxis fehlen jedoch bisher.
- Eine Kernfrage beim Einsatz von ICS in der Therapie von Asthma bzw. der COPD ist, ab wann eine Therapieeskalation bzw. -deeskalation indiziert ist. Diesbezüglich ist die Bestimmung der Eosinophilenzahl und des FeNO-Wertes klinisch sinnvoll, da sich hieraus unter Berücksichtigung des klinischen Erscheinungsbildes therapeutische Konsequenzen ergeben können.

Unterstützung:

Diese CME-Fortbildung wurde durch die Firma AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland, unterstützt. Die Unterstützung dieser Fortbildung durch logistische Organisation und Medical Writing erfolgte durch Physicians World Europe GmbH, Mannheim, Deutschland. (1.750 €)

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von AstraZeneca GmbH (6.650 €) angeboten.

Referenzen

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine* 2017; 5:691-706.
2. Steppuhn Hea. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. In: *Journal of Health Monitoring* 2017;2(3); 36-45.
3. Steppuhn Hea. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017;2(3); 46-54.
4. Lommatzsch M, Gillissen A, Aumann I, Prenzer A, Schulenburg Graf v.d. J-M. *Weißbuch Lunge 2014*: Herne: Frische Texte Verlag; 2014.
5. Krankheitskosten in Millionen EUR für Deutschland. Quelle: www.destatis.de; letzter Zugriff am 04. Dezember 2018.
6. Sarkar S. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Association of Chest Physicians* 2017;5:26-30.
7. VersorgungsLeitlinien PfN. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma: Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. Quelle: www.leitlinien.de/nvl/asthma; letzter Zugriff am 04. Dezember 2018.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Quelle: www.ginaasthma.org; letzter Zugriff am 17. Februar 2020.
9. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine* 2018;378:1865-76.
10. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine* 2018;378:1877-87.
11. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clinic Proceedings* 2018;93:1488-502.
12. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *New England Journal of Medicine* 2018;378:1671-80.
13. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2016;7:34-51.
14. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *The Lancet Respiratory Medicine* 2017;5:747-59.
15. Konstantinos K, Caterina B, Francesco P. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Current Drug Targets* 2018;19:1882-96.
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal* 2014;43:343.
17. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma 2017. Quelle: www.awmf.org/leitlinien; letzter Zugriff am 17.02.2020.
18. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2018;72:253-308.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). Quelle: goldcopd.org; letzter Zugriff am 17. Februar 2020.
20. Graf J, Jörres RA, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH. Medical Treatment of COPD. *Dtsch Arztebl International* 2018;115:599-605.

21. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018;13:335-49.
22. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nature reviews Immunology* 2015;15:57-65.
23. Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Frontiers in Immunology* 2018;9:2220.
24. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *European Respiratory Journal* 2014;44:1697.
25. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;360:1715-21.
26. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:849-58.
27. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;195:302-13.
28. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respiratory Medicine* 2018;138:21-31.
29. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine* 2013;19:977.
30. Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2018;14:21.
31. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. *New England Journal of Medicine* 1990;323:1033-9.
32. Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CCR2 and CD161. *Nature Immunology* 2011;12:1055.
33. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *The New England journal of medicine* 2010;363:1211-21.
34. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;193:965-74.
35. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192:523-5.
36. Kim SW, Rhee CK, Kim KU, et al. Factors associated with plasma IL-33 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2017;12:395-402.
37. Mitchell PD, O'Byrne PM. Biologics and the lung: TSLP and other epithelial cell-derived cytokines in asthma. *Pharmacology & Therapeutics* 2017;169:104-12.
38. Johnston LK, Hsu C-L, Krier-Burris RA, et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2016;197:3445-53.
39. Tworek D, Majewski S, Szewczyk K, et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD. *Respiratory research* 2018;19:108.
40. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respiratory Medicine* 2008;102:1099-108.
41. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013;1:210-23.
42. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2003;21:74.
43. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, Uryniak T, Martin UJ. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: A double-blind, randomized study. *Respiratory Medicine* 2012;106:257-68.
44. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195:1189-97.
45. Cooper CB, Brusselle G, Pascoe SJ, Pavord ID. The Significance of Eosinophilic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;197:967-8.
46. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015;3:435-42.
47. Calverley PMA. A Light in the Darkness? The FLAME Trial, Blood Eosinophils, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2017;195:1125-7.
48. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 2018;391:1076-84.
49. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018;6:747-58.
50. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4:390-8.
51. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016;71:118.
52. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine* 2016;374:2222-34.
53. Hargreave FE. Induced sputum and response to glucocorticoids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998;102:S102-S5.
54. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199.
55. Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;198:329-39.
56. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: where do we stand? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2018;18:509-518.

Impressum

Prof. Dr. Felix JF Herth
Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin
Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
und Translational Lung Research Center Heidelberg
Röntgenstraße 1 · 69126 Heidelberg

Gestaltung

srg Werbeagentur, Mannheim
www.srgwerbeagentur.de