



ONLINE ERSCHIENEN AM 03.12.2019

Leitliniengerechte Diagnose und Therapie von Asthma

Univ.-Prof. Dr. Christian Taube, Essen

Zusammenfassung

Asthma bronchiale zählt als heterogene Erkrankung zu den häufigsten Volkskrankheiten und ist meist durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert. Weltweit leiden ca. 330 Millionen Kinder und Erwachsene an Asthma, wobei die Prävalenz vor allem in Ländern mit westlichem Lebensstandard weiter zunimmt.

Asthma stellt eine komplexe klinische Diagnose dar, die eine Reihe von Befunden sowie eine ausführliche Anamnese umfasst. Aufgrund unterschiedlicher Asthmaformen und Schweregrade muss die Behandlung immer individuell an den jeweiligen Patienten angepasst werden. Die Therapieempfehlungen richten sich dabei nach der aktuellen Studienlage evidenzbasierter Therapieoptionen.

Die vorliegende Fortbildung stellt die Asthma-Leitlinie 2017 der Deutschen Atemwegsliga (DAL) vor, die sich in vielen Punkten an den Empfehlungen der Global Initiative for Asthma (GINA) orientiert. Ein eigenes Kapitel widmet sich den jüngsten GINA-Empfehlungen von 2019.

Am Ende dieser Fortbildung ...

- kennen Sie das aktualisierte 5-Stufen-Schema zur Asthmabehandlung,
- sind Sie mit den wichtigsten Neuerungen der Therapieempfehlungen für Patienten mit Asthma vertraut,
- können Sie basierend auf einer ausführlichen Anamnese und dem Gesamtgutachten Ihrer Patienten eine fundierte Therapieentscheidung treffen,

- kennen Sie wesentliche Unterschiede zwischen der neuen deutschen Asthma-Leitlinie und anderen nationalen und internationalen Empfehlungen zur Asthmabehandlung.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung.

Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de.

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit **2 CME-Punkten** zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebergsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner:

Teva GmbH, Berlin

Einleitung

Asthma ist eine heterogene, multifaktorielle, meist chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die häufig durch eine bronchiale Hyperreagibilität und/oder eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist und sich klinisch durch respiratorische Symptome (Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten) wechselnder Intensität und Häufigkeit äußern kann [1].

Prävalenzdaten zu ärztlich diagnostiziertem Asthma sind häufig inhomogen. Die Auswertung ein und derselben Datenquelle, dem World Health Survey 2003 der Weltgesundheitsorganisation (WHO), führte in einem Fall zu einer Lebenszeitprävalenz bei Erwachsenen von 4,3 % [2], im anderen Fall zu einem Wert von 8,8 % [3].

Noch stärker schwanken die Werte bezogen auf einzelne Regionen und Länder. Für klinisches Asthma ermittelte die Arbeitsgruppe von To et al. Prävalenzen von 1,0 % in Vietnam bis 21,5 % in Australien [2]. Während die Asthmaprävalenz in den vergangenen Jahrzehnten in vielen Ländern zugenommen hat, scheint die Progression in westlichen Ländern zum Stillstand gekommen zu sein [4].

In Deutschland sind etwa 5,1 % der Kinder und Jugendlichen und ca. 5,9 % der erwachsenen Bevölkerung von Asthma betroffen. Bei unter 18-Jährigen ist die Prävalenz bei männlichen Patienten höher, ab dem 35. Lebensjahr bei den weiblichen. Das ergab eine Studie des Zentralinstitutes für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland unter Verwendung von über 70 Millionen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2016. Die Ergebnisse wurden 2018 veröffentlicht und sind denen der Studie zur Prävalenz des Asthmas bei Erwachsenen des Robert Koch-Institutes sehr ähnlich [5, 6].

Pathogenese

Sowohl endogene als auch exogene Faktoren können die Entwicklung von Asthma oder den Schweregrad oder beides beeinflussen.

Endogene Faktoren:

- Der genetischen Prädisposition liegen komplexe Veränderungen in mehreren, an verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beteiligten Genen zugrunde.
- Körpergewicht
- Geschlecht
- Psychische Faktoren

Exogene Faktoren:

- unterschiedliche Innen- und Außenraum-Allergene
- Infektionen und Umweltbedingungen
- Berufliche Expositionen
- Sonnenlicht
- Ernährung und Medikamente

- Aktiv-/Passivrauchen

Ferner werden verschiedene Hypothesen zur Erklärung einer Asthmaentwicklung herangezogen:

- Die Hygienehypothese postuliert den Wegfall wichtiger Schutzmechanismen als Auslöser für eine Asthmaerkrankung.
- Das Hinzukommen neuer Risikofaktoren (z. B. Schadstoffe) wird als Ursache einer ansteigenden Asthmaprävalenz postuliert.
- Frühkindliche virale Infektionen oder mikrobielle Besiedelung der Atemwege scheinen ebenso Einfluss auf die Entstehung einer Asthmaentwicklung zu haben.

Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist Asthma durch eine Entzündungsreaktion als Folge einer komplexen Immunreaktion gekennzeichnet. Auf zellulärer Ebene sind dabei inflammatorische Zellen wie dendritische Zellen, Lymphozyten, Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten, Thrombozyten, Makrophagen, natürliche Killerzellen und Zellen des angeborenen Immunsystems beteiligt. Ferner spielen Epithelzellen, muköse Drüsen, glatte Muskelzellen, Matrixproteine, Atemwegsnerven und von Immunzellen exprimierte, lösliche Signalstoffe oder Mediatoren (z. B. Zytokine) eine entscheidende Rolle.

Charakteristisch für allergisches Asthma ist eine durch Th₂-Zellen initiierte, Immunglobulin-(Ig-)E-, Mastzellen- und Eosinophilen-dominierte Immunreaktion als Folge einer Interleukin-(IL-)4-, IL-5- und IL-13-Produktion [7]. Allerdings kann auch bei Formen des nicht allergischen Asthmas eine ausgeprägte Eosinophilie mit Sezernierung von IL-4, IL-5 und IL-13 vorliegen, während bei ca. 50 % der Asthmafälle eine nicht eosinophile Entzündung vorliegt.

Als Konsequenz bestimmter struktureller und/oder pathophysiologischer Mechanismen lässt sich eine **bronchiale Obstruktion** diagnostizieren:

- Eine Kontraktion der glatten Muskulatur entsteht als Antwort auf die Ausschüttung multipler bronchokonstriktorer Mediatoren und Neurotransmitter und ist Hauptursache der Obstruktion.
- Ödeme und Schwellungen der Bronchialschleimhaut entstehen durch mikrovaskuläre Leckagen als Folge der Ausschüttung entzündlicher Mediatoren.
- Eine *Dyskrie* (Verlegung der Atemwege durch zähen Schleim) kann in Form einer enormen Produktion an Drüsensekret (v. a. Bronchialschleim) die Atemwege blockieren, was als Auslöser von Air Trappings und Hyperinflation diskutiert wird.
- *Airway Remodeling* entsteht durch anhaltende, chronische Schädigungen der Lungen aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit des Atemwegsepithels auf Umwelteinflüsse oder virale Entzündungen und ist proportional zur Dauer und zum

Schweregrad der Asthmaerkrankung. Aufgrund eines fehlgesteuerten Reparaturprozesses kommt es zu einem fehlerhaften Umbau der Lungenstruktur, die z. B. eine vermehrte Einlagerung von Bindegewebe in die Bronchienwand, eine Zunahme schleimproduzierender Drüsenzellen oder ein verstärktes Muskelzellwachstum in den Atemwegswänden beinhaltet.

- Die *bronchiale Hyperreaktivität* ist definiert als bronchiale Obstruktion infolge eines Stimulus, der bei gesunden Patienten keine Reaktion auslöst.

Die Diagnose Asthma bronchiale soll anhand der Anamnese, charakteristischer Symptome und der Befunde der Lungenfunktionsprüfungen gestellt werden.

Anamnese

Die Asthma-Diagnose wird gestützt durch eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung von Beschwerden, Auslöse- und Risikofaktoren empfohlen:

Beschwerden:

- Die Symptome (Husten, Giemen, Luftnot und Brustenge) treten allein oder gemeinsam wiederholt auf.
- Die Symptome verschlechtern sich während der Nacht und/oder in den frühen Morgenstunden.
- Die Symptome variieren in Zeit und Intensität und können ggf. nur episodenhaft auftreten.

Auslösefaktoren:

- Atemwegsreize
- Tages- und Jahreszeit
- Aufenthaltsort und Tätigkeit
- Auftreten während oder vor allem nach körperlicher Belastung
- Zusammenhang mit Atemwegsinfektionen
- psychosoziale Faktoren

Risikofaktoren:

- Vorhandensein anderer atopischer Beschwerden (Ekzem, Rhinitis)
- positive Familienanamnese (Allergie, Asthma)

Diagnostik - körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung dient dem Nachweis von Anzeichen einer Atemwegsobstruktion, die im beschwerdefreien Intervall auch fehlen können. Hierbei handelt es sich um

- trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation; diese ist gegebenenfalls durch eine forcierte Expiration zu provozieren;
- verlängertes Expirium;

- bei schwerer Atemnot (v. a. im Kindesalter): thorakale Einziehungen (v.a. Jugulum, intercostal, epigastisch);
- bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch.

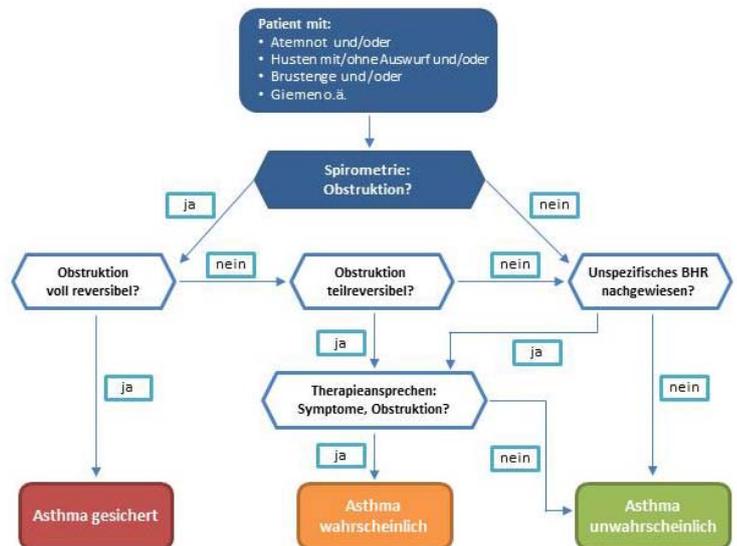


Abbildung 1: AWMF. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma

Diagnostik - Lungenfunktionstest

Bei Verdacht auf Asthma aufgrund von Anamnese und körperlicher Untersuchung muss die Diagnose anhand objektiver Messungen gesichert werden. Zur Abklärung einer variablen, (partiell) reversiblen und/oder belastungsinduzierten Atemwegsobstruktion wird eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt (Abb. 1) [1].

Der Nachweis kann erfolgen

- spirometrisch durch Messung der **forcierten Vitalkapazität** (FVC), der **Einsekundenkapazität** (FEV₁) und durch Bestimmung des Verhältnisses FEV₁/FVC (**Tiffeneau-Index**),
- mittels **Ganzkörperplethysmographie** oder
- durch Messung des fraktionierten **exhalierten Stickstoffmonoxids** (FeNO) in der Ausatemluft.

Das **Peak-Flow-Meter** zur Messung des expiratorischen Spitzenflusses ist ein einfach zu handhabendes Hilfsmittel zur Diagnose, zur Einschätzung des Therapieerfolges und der Asthmaverlaufskontrolle. Die alleinige PEF-Messung ist für die Diagnostik des Asthmas allerdings nicht ausreichend.

Die Global Lung Function Initiative (GLI) hat 2012 spirometrische Referenzwerte für gesunde Probanden im Alter von drei bis 95 Jahren erstellt.

Patienten mit Obstruktion

Die Diagnose von Asthma erfolgt zunächst mittels Spirometrie und dem sogenannten *Tiffeneau-Test*. Dabei gilt eine relative 1-Sekunden-Kapazität (FEV₁/VK) von <70 % bzw. geringer als der altersabhängige *Lower Limit of Normal* (LLN) als Indiz für eine Asthmaerkrankung.

Zum Ausschluss einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, engl. *chronic obstructive pulmonary disease*) wird anschließend ein **Reversibilitätstest** mit kurzwirkenden Beta-2-Sympatho-mimetika (SABA, engl. *short-acting beta-2 agonist*) empfohlen. Bei vielen Asthmapatienten ist eine Obstruktion teilweise bis vollständig reversibel: Bei Patienten mit COPD ist die Reversibilität hingegen meist geringer ausgeprägt, Patienten können aber auch einen Anstieg der FEV₁ um mehr als 200 ml und um mindestens 15 % gegenüber dem Ausgangswert erreichen. Daher gilt bei Erwachsenen, dass allein anhand der Reversibilität nicht zwischen Asthma und COPD unterschieden werden kann. Vielmehr sind bei entsprechender Klinik, Beginn und Verlauf der Erkrankung, Variabilität der Beschwerden und Exposition gegen inhalativen Noxen für die Differenzierung zwischen Asthma und COPD wichtig.

Patienten ohne Obstruktion

Bei Patienten ohne Obstruktion, aber typischer Anamnese für Asthma zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wird die Durchführung einer Hyperreagibilitätstestung mittels eines standardisierten, mehrstufigen inhalativen Provokationstests bzw. einer zirkadianen PEF-Variabilität >20 % bei Messungen über einen Zeitraum von drei bis 14 Tagen empfohlen.

Bei Kindern kann der Nachweis einer **bronchialen Hyperreagibilität** z. B. durch Laufbandbelastung erfolgen.

Spirometrie-Leitlinie

Generell wird gemäß der aktuellen Leitlinie zur Spirometrie empfohlen, die Messung spirometrischer Parameter für eine repräsentative forcierte Expiration mindestens dreimal zu wiederholen [8]. Die Differenz zwischen dem größten und zweitgrößten Wert sollte dabei nicht mehr als 5 % und weniger als 150 ml betragen (Abb. 2).

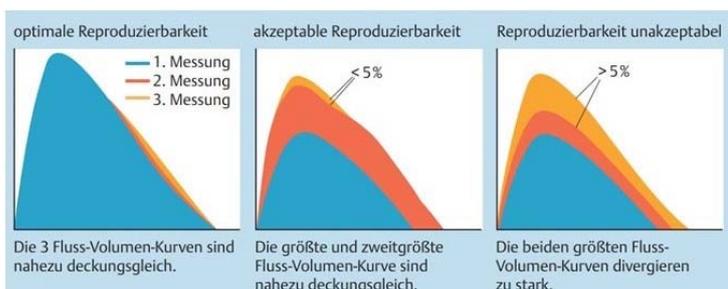


Abbildung 2: Reproduzierbarkeitskriterien für spirometrische Messungen; mod nach [8]

Zusammenfassung Asthma-Diagnostik

Die Diagnose von Asthma ist bis heute eine klinische Diagnose, bestehend aus Anamnese, klinischen Symptomen, dem Therapieverlauf sowie dem Therapieansprechen. Hinreichend für die Diagnose ist dabei nicht ein einzelner Messwert oder Biomarker, sondern es bedarf der Zusammenschau aller Befunde und einer Reihe von Untersuchungen, wie Lungenfunktionstests. Diese werden ergänzt durch die folgenden Tests und Biomarker:

- Differenzialblutbild
- Fraktionierter exhalierter Stickstoffmonoxid (FeNO)
- Serologie
- Hauttests (Allergiediagnostik)

Dabei ist das alleinige Auftreten einer bronchialen Hyperreagibilität oder erhöhter FeNO-Werte nicht beweisend für eine Asthmaerkrankung. Aufgrund dieser Komplexität kann die Asthmadignose nur durch einen erfahrenen Arzt gestellt werden.

Therapieziele

In Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten sind folgende Therapieziele anzustreben:

- Vermeidung von
 - akuten und chronischen Krankheitserscheinungen (z. B. Symptome, Asthmaanfälle),
 - krankheitsbedingter Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag,
 - Komplikationen und Folgeschäden,
 - unerwünschten Wirkungen der Therapie;
- Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität;
- Verbesserung der gesundheits- und asthmadebezogenen Lebensqualität;
- Reduktion der asthmadebedingten Letalität.

Therapiegrundlagen

Schweregrad des Asthmas

Bis vor einigen Jahren galt die Klassifizierung des Asthmas in vier Schweregrade als Grundlage für die Therapieentscheidung (Therapieanpassung). Die Einteilung erfolgte anhand von Symptomen, des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion sowie der Variabilität der Lungenfunktion. Da jedoch neben dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung auch das Ansprechen auf die Therapie in die Schwere eines Asthmas eingeht, hat sich diese Einteilung für die Verlaufskontrolle nicht bewährt und wurde somit nach internationalen Empfehlungen von einer Klassifizierung nach dem Grad der Asthmakontrolle abgelöst [8].

Asthmakontrolle

Als Instrumente zur Beurteilung der Asthmakontrolle werden in der Praxis Fragebögen, wie der Asthma Control Test (ACT) oder der Asthma Control Questionnaire (ACQ) [9], verwendet und anhand des Therapieansprechens und der entsprechenden Punktwerte wie folgt unterteilt in

- kontrolliertes Asthma (→ 20 bis 25 Punkte),
- teilweise kontrolliertes Asthma (→ 16 bis 19 Punkte) und
- unkontrolliertes Asthma (→ ≤15 Punkte).

Alternativ bieten die GINA-Empfehlungen eine kürzere Variante mit nur vier Fragen an, die u. a. für Hausärzte noch praktikabler sein soll (Abb. 3). In diesem 4-Fragen-Schema fehlt die generelle Frage nach der subjektiven

Hatten Sie in den letzten 4 Wochen ...	Nein	Ja
... mehr als 2x/Woche Symptome tagsüber?	0	1
... irgendein nächtliches Erwachen wegen Asthma?	0	1
... den Bedarfsinhalator mehr als 2x/Woche gebraucht?	0	1
... irgendeine Aktivitätseinschränkung wegen Asthma?	0	1

Gut kontrolliert: 0 Punkte	Teils kontrolliert: 1-2 Punkte	Unkontrolliert: 3-4 Punkte
-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

Abbildung 3: Reproduzierbarkeitskriterien für spirometrische Messungen

Bewertung der Asthmakontrolle (ACT: „Wie gut hatten Sie Ihr Asthma unter Kontrolle?“). Letztere Frage wird von einigen Experten kritisiert, da sie zu einer Unter- oder Überbewertung der aktuellen Erkrankungsschwere führen kann [8, 10].

Die Asthmakontrolle wird anhand der ermittelten Punkte in die folgenden Kategorien unterteilt:

- Gut kontrolliert (→ 0 Punkte)
- Teils kontrolliert (→ 1 bis 2 Punkte)
- Unkontrolliert (→ 3 bis 4 Punkte)

Asthmathherapie

Oberstes Ziel der Asthmathherapie ist, die Asthmakontrolle mit geringst möglicher Anzahl an Antiasthmatica in niedrigst möglicher Dosis aufrechtzuerhalten.

Die deutsche Asthma-Leitlinie (DAL) empfiehlt zum Erreichen der Asthmakontrolle ein fünfstufiges Therapieschema mit steigender Therapieintensität (Abb. 4) [1]. Dabei ist die medikamentöse Behandlung mit Bedarfstherapeutika zur raschen symptomatischen Therapie (Reliefer) ebenso vorgesehen wie der Einsatz von Langzeittherapeutika zur Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle (Controller). Diese Therapie sollte stets durch nicht medikamentöse Maßnahmen, wie körperliches Training und Atemphysiotherapie, ergänzt werden.

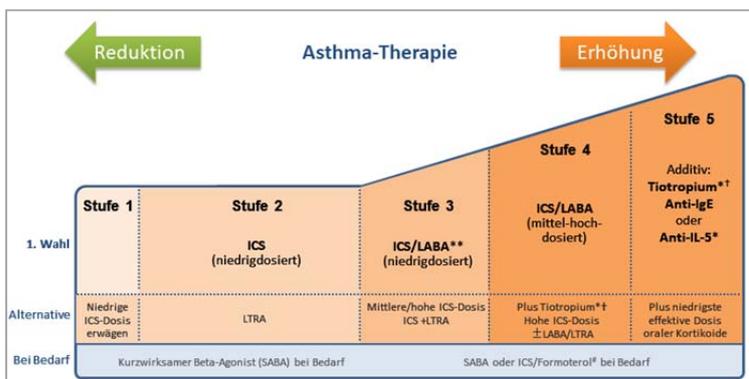


Abbildung 4: Asthmatherapiestufen zur Erreichung der Asthmakontrolle

5-Stufenschema: Konzept und Initialtherapie

Prinzipiell kann eine vollständige Asthmakontrolle im Rahmen des fünfstufigen Therapieschemas durch zwei verschiedene Behandlungsstrategien erzielt werden:

Step-up-Konzept: Das Step-up-Konzept sieht vor, mit einer geringen Therapieintensität zu beginnen und die Behandlung bei unzureichender Wirkung zu intensivieren.

Step-down-Konzept: Beim Step-down-Konzept wird mittels einer stärkeren Therapieintensität zu Behandlungsbeginn eine schnelle Krankheitskontrolle angestrebt. Nach Erreichen der Asthmakontrolle wird die Behandlungsintensität gegebenenfalls wieder auf das benötigte Niveau des jeweiligen Patienten reduziert.

Die Wahl der Behandlungsstrategie liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist individuell für den jeweiligen Patienten zu treffen.

Zu beachten ist, dass die Therapiestufen nicht dem Asthmaschweregrad des Patienten zuzuordnen sind. Mit Ausnahme des bis dato unbehandelten Patienten – dessen Schweregrad eine Rolle bei der Entscheidung spielt, auf welcher Therapiestufe eine Langzeittherapie begonnen werden sollte – erfolgt die Zuordnung zu einer Therapiestufe gemäß Leitlinie immer entsprechend dem jeweils aktuellen Grad der Asthmakontrolle.

5-Stufen-Schema: Medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas

Stufe 1: SABA und bedarfsweise ICS

Stufe 1 des Therapieschemas richtet sich an Patienten mit sehr milder Asthmaform. In der Regel kann bei diesen Patienten auf eine Dauermedikation verzichtet werden und lediglich eine bedarfsweise Versorgung mit SABA erfolgen. Alternativ kann eine Dauertherapie mit einem niedrig dosierten inhalativen Glukokortikoid (ICS, engl. Inhaled Corticosteroids) begonnen werden, da es mittlerweile als hinreichend erwiesen gilt, dass Lungenfunktion und Krankheitskontrolle so auf lange Sicht besser erhalten bleiben [10].

Stufe 2: ICS als erste Wahl

Ab Stufe 2 wird die Dauertherapie mit niedrig dosiertem ICS zum Mittel der ersten Wahl. Dies betrifft in der Regel Patienten, die typischerweise mehr als zweimal pro Woche einer Bedarfsinhalation bedürfen. Als Alternative zur ICS-Therapie kann insbesondere bei Kindern eine Behandlung mit Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA), wie Montelukast, in Betracht gezogen werden.

Der Einsatz von Theophyllin ist nicht mehr Bestandteil des Stufenschemas und wird nur noch im Text als mögliche Option erwähnt. Eine Dauertherapie mit dem Xanthinderivat ist aufgrund der schlechten Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation nur noch in begründeten Ausnahmefällen, nach sorgfältiger Abwägung und in niedriger Dosierung angezeigt.

Stufe 3: ICS plus LABA

Ist das Asthma mit einem ICS nicht zu kontrollieren, so wird in Stufe 3 eine Kombination aus niedrig dosiertem

ICS und einem ebenfalls niedrig dosierten, lang wirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten (LABA, engl. Long-Acting Beta-2 Agonist) empfohlen. Hier sollte möglichst der Einsatz einer Fixkombination erfolgen, da LABA als Monotherapie bei Asthma nicht zugelassen ist. Alternativ wird eine mittlere bis hohe ICS-Dosis oder die Kombination aus ICS und LTRA empfohlen.

Als Bedarfsmedikation kann Patienten in Stufe 3 zudem auch ein SABA oder eine Formoterol-haltige Fixkombination aus ICS und LABA verordnet werden, insofern dasselbe Präparat auch in Dauertherapie zum Einsatz kommt. Diese Behandlungsstrategie wird auch als **SMART-Konzept** (engl. *Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy*) bezeichnet, demzufolge Dauer- und Bedarfstherapie mit ein und demselben Präparat durchgeführt werden.

In Deutschland sind hierzu Fixkombinationen aus Beclomethason bzw. Budenosid und Formoterol zugelassen. Die Empfehlungen für die Bedarfsmedikation in Stufe 3 des Therapieschemas gelten nachfolgend ebenso für die Stufen 4 und 5.

Stufe 4: Hochtitation und Tiotropium

Bei nicht ausreichender Asthmakontrolle mittels kombinierter ICS/LABA-Therapie wird in Stufe 4 des Therapieschemas die Hochtitation des ICS auf eine mittlere bis hohe Dosis empfohlen. Für Patienten, die unter ICS/LABA-Therapie nicht gut kontrolliert sind, besteht die Möglichkeit, die Therapie durch Tiotropium als Zusatzoption zu erweitern. Die Hinzunahme von Tiotropium sollte bevorzugt empfohlen werden, ehe die ICS-Dosis auf ein Maximum hochtitriert wird.

Stufe 5: Biologika

In Therapiestufe 5 zählen Anti-IL-5-Antikörper – neben Tiotropium und Anti-IgE – zu den Mitteln der ersten Wahl für schweres Asthma. Die Biologika kommen in Abhängigkeit vom Asthmaphänotyp zum Einsatz, wenn die Voraussetzungen zur Verordnung bei den Patienten gegeben sind. Wichtig: Die Tiotropium-Zusatztherapie ist dabei keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz der anderen in dieser Stufe genannten Therapieoptionen.

Als Second-Line-Option können orale Steroide (OCS, engl. Oral Corticosteroids) in der niedrigsten effektiven Dosis erwogen werden.

Aufgrund eines günstigen Nebenwirkungsprofils empfiehlt die DAL, bei schwerem Asthma die nebenwirkungsärmere Biologika-Therapie der nebenwirkungs-trächtigen Prednisolon-Dauertherapie vorzuziehen. Eine Prednisolon-Dauertherapie ist nur noch eine alternative oder additive Option.

Biologika-Therapieoptionen und aktuell zugelassene Antikörper

Anti-IgE: Eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab wird bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma empfohlen (Abb. 5). Diese Form äußert sich vornehmlich durch ein erhöhtes Gesamt-IgE, eine Eosinophilie und durch perenniale Allergien [11].

Anti-IL-4R: Seit Mai 2019 ist Dupilumab zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas mit Typ-2-Inflammation zugelassen. Der Wirkstoff richtet sich gegen den gemeinsamen Rezeptor für IL-4 und IL-13 auf B- und T-Zellen. Diese Interleukine sind Schlüsselmediatoren der Typ-2-Inflammation [12].

Anti-IL-5: Eine Anti-IL-5-Therapie mit einem der zugelassenen Antikörper Mepolizumab oder Reslizumab zeigt bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma (SEA) eine gute Wirksamkeit. Patienten mit SEA weisen typischerweise ein niedriges Gesamt-IgE und eine ausgeprägte Eosinophilie auf. Allergien stehen bei der Behandlung eines typischen Anti-IL-5-Patienten indes nicht im Vordergrund [13, 14].

Anti-IL-5R: Seit 2018 ist Benralizumab zur Therapie bei schwerem eosinophilen Asthma zugelassen. Der Antikörper bindet an den humanen IL-5-Rezeptor auf der Oberfläche eosinophiler Granulozyten. Dies führt zum programmierten Tod der Zellen und damit zur Reduktion der Entzündungsreaktion [15].

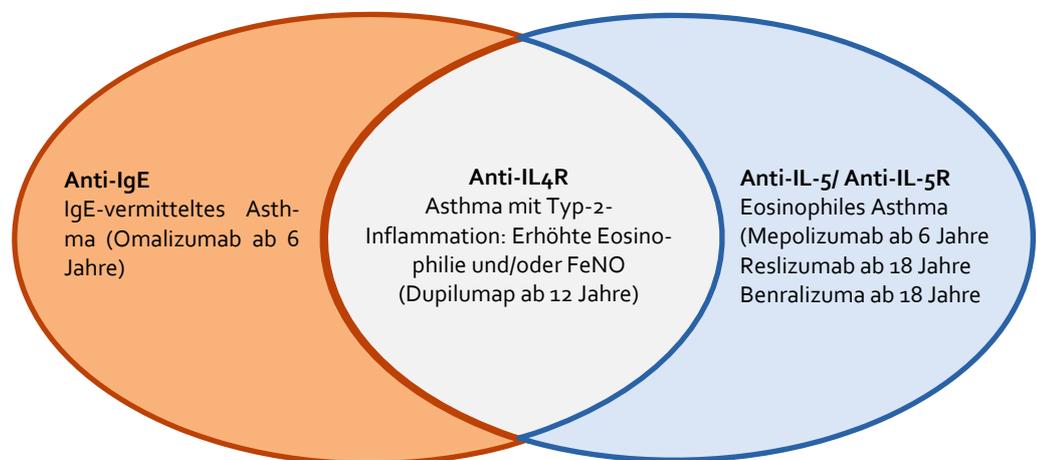


Abbildung 5: Welches Biologikum für welchen Patienten?

Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle

Der Grad der Asthmakontrolle sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie indiziert ist [1].

Dabei sollte entschieden werden, ob die bisherige Therapie im gleichen Umfang fortgeführt wird oder eine Intensivierung bzw. Reduktion der Therapie angezeigt ist.

Reduktion der medikamentösen Therapie bei kontrolliertem Asthma

- Bei mindestens dreimonatiger Asthmakontrolle kann eine Therapiede-eskalation, u. a. durch Reduktion von ICS, erwogen werden.

Intensivierung der medikamentösen Therapie bei Verschlechterung des Asthmas

- Wird keine ausreichende Krankheitskontrolle unter bestehender Therapie erzielt, sollten zunächst folgende Aspekte vor der Intensivierung der Therapie berücksichtigt werden:
 - Kontrolle der Therapieadhärenz
 - Überprüfung der Inhalationstechnik
 - Überprüfung der Diagnose Asthma
 - Persistierende Exposition gegenüber Schadstoffen und Allergenen
 - Aggravierende Faktoren
- Kann das Asthma unter bestehender Therapie nicht mehr ausreichend kontrolliert werden, sollte eine Therapieintensivierung gemäß Stufenschema durchgeführt werden.
- Nach Intensivierung der Therapie sollte die Asthmakontrolle innerhalb von vier Wochen überprüft werden.

Nicht medikamentöse Maßnahmen zur Therapie des Asthmas

Die Asthmatherapie ist regelmäßig durch folgende, nicht medikamentöse, Therapiemaßnahmen zu ergänzen [1]:

- Patientenschulung
- Körperliches Training
- Atemphysiotherapie

- Tabakentwöhnung
- Psychosoziale Aspekte
- Kontrolle des Körpergewichtes

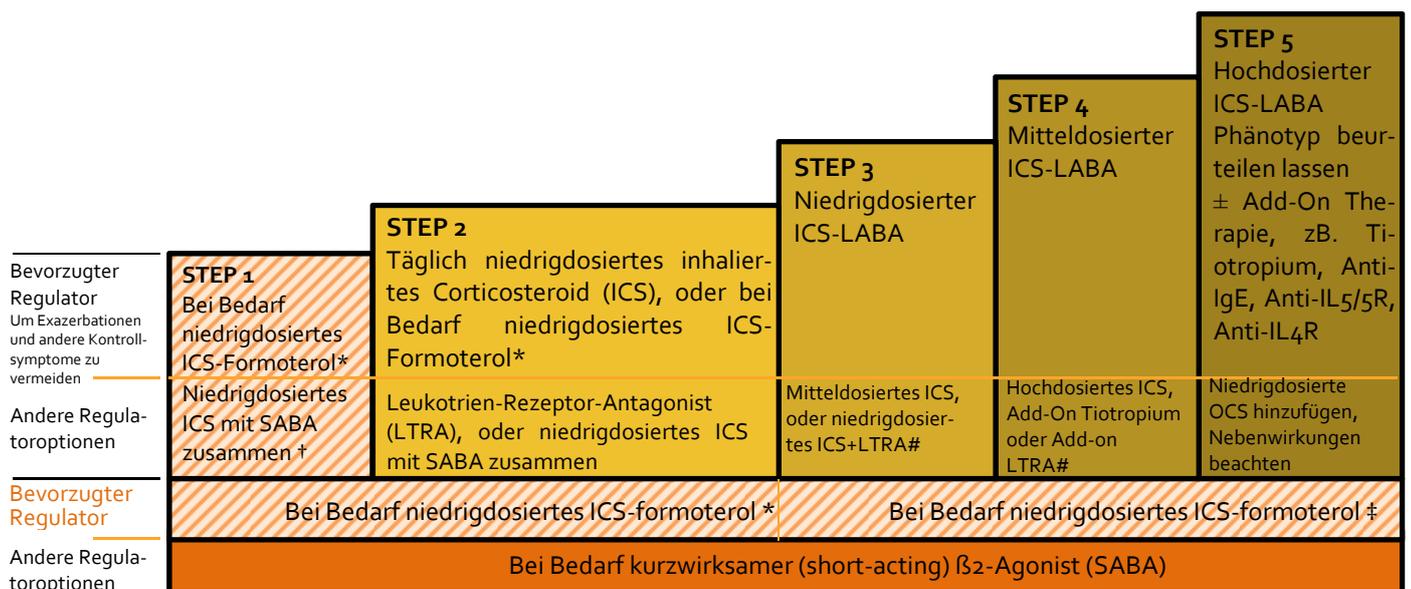
Deutsche Asthma-Leitlinie im internationalen Vergleich

Die aktuell gültige deutsche Asthma-Leitlinie (DAL) erschien im Herbst 2017 und orientiert sich in vielen Punkten an den damaligen Empfehlungen der *Global Initiative for Asthma* (GINA 2017). Der alljährlich erscheinende GINA-Report versteht sich nicht als Leitlinie, sondern als integrierte, evidenzbasierte Strategie mit dem Fokus auf Translation in die klinische Praxis. Nach eigenen Angaben stellt der „Pocket Guide for Asthma Management and Prevention“ von 2019 einen Meilenstein dar und beinhaltet die gravierendsten Neuerungen im Asthmamanagement seit 30 Jahren [3].

Genereller Kurwechsel: Steroide so früh wie möglich

GINA-Empfehlungen zur Initialtherapie von mildem Asthma sehen vor, dass Jugendliche und Erwachsene mit mildem Asthma initial nicht mehr ausschließlich mit kurz wirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) behandelt werden sollen. Die Therapie soll vielmehr immer auch ein Kortikosteroid enthalten. Bislang liegen positive Daten zur Fixkombination Budesonid/Formoterol vor, die in Deutschland in dieser Stufe jedoch nicht zugelassen ist. Alternativ sollen Patienten ein niedrig dosiertes Steroid und ein SABA symptomorientiert aus separaten Inhalern anwenden.

Hintergrund der neuen Empfehlung sind Evidenzen, dass eine SABA-Monotherapie zwar Asthmasymptome kontrolliert, jedoch nicht das Exazerbationsrisiko sowie die asthmabedingte Mortalität senkt. Zudem soll vermieden werden, dass sich im frühen Krankheitsverlauf Muster einer Patientenabhängigkeit gegenüber SABA



* Off-label; Daten nur mit Budesonid-Formoterol (bud-form)

† Off-label; getrennte oder kombinierte ICS und SABA Inhalierer

‡ Niedrigdosiertes ICS-Formoterol ist der Befreier für Patienten, denen Bud-Form verschrieben wird oder BDP-Formoterol Wartung und Befreiungstherapie

Ziehen Sie es in Betracht, HDM SLIT für sensibilisierte Patienten mit allergischer Rhinitis oder vorhergesagter FEV₁ > 70% hinzuzufügen

Abbildung 6: Asthmabehandlungsstrategie; mod. nach [3]

einstellen.

Nach GINA ist die bevorzugte Bedarfsmedikation (Reliever) für Patienten ab zwölf Jahren auf allen Asthmastufen niedrig dosiertes ICS-Formoterol. SABA soll nur noch in begründeten Ausnahmefällen angewendet werden. Einzig bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren wird SABA als alleiniges Bedarfstherapeutikum empfohlen.

Im Folgenden wird das neue GINA-Stufenschema zur Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vorgestellt (Abb. 6).

Auf **Stufe 1** wird die bedarfsweise Einnahme von niedrig dosiertem ICS-Formoterol empfohlen (*off Label*). Therapie der zweiten Wahl ist die gleichzeitige Einnahme von ICS und einem kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (*off Label*).

Auf der **Stufe 2** wird ein täglich inhaliertes ICS in niedriger Dosis plus SABA bei Bedarf ebenso empfohlen wie eine bedarfsweise niedrige ICS-Formoterol Gabe (*off Label*). Als alternative Therapieoption werden Leukotrienzereceptorantagonisten (LTRA) oder die gleichzeitige Einnahme von niedrig dosiertem ICS mit kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (SABA) (*off Label*) genannt.

Auf **Stufe 3** ist die bevorzugte Medikation niedrig dosiertes ICS plus SABA nach Bedarf. Alternativ kann eine niedrig dosierte ICS-Formoterol Fixkombination als Dauertherapie wie auch im Bedarfsfall zum Einsatz kommen (SMART-Konzept). Nachgelagerte Behandlungsalternativen sind eine mittlere ICS-Dosis oder ein

sowie zusätzlich niedrig dosierte orale Kortikosteroide (OCS) infrage.

Definition der ICS-Hochdosis

Die Definition der ICS-Hochdosis wurde im GINA Report 2019 unverändert übernommen. Für erwachsene Patienten gilt demnach die Gabe von >800 µg Budesonid-Äquivalent als ICS-Hochdosisbehandlung [3, 16]. In diesem Punkt orientiert sich die deutsche Asthma-Leitlinie an den Vorgaben der *European Respiratory Society* (ERS) und der *American Thoracic Society* (ATS). Diese definieren ≥ 1600 µg Budesonid-Äquivalent/Tag als „ICS-Hochdosis“ (Abb. 7) [17].

Fazit

- Die Diagnose von Asthma ist bis heute eine klinische Diagnose, bestehend aus Anamnese, klinischen Symptomen, dem Therapieverlauf sowie dem Therapieansprechen.
- Die Empfehlungen der aktuell gültigen deutschen Asthma-Leitlinie (DAL) von 2017 orientieren sich weitgehend an denen der international anerkannten GINA-Empfehlung aus demselben Jahr.
- Die deutsche Asthma-Leitlinie (DAL) empfiehlt zum Erreichen der Asthmakontrolle ein fünfstufiges Therapieschema mit steigender Therapieintensität.
- Der Grad der Asthmakontrolle sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht wurden oder eine Therapieanpassung erforderlich ist.
- Die Asthmatherapie soll regelmäßig durch nicht medikamentöse Therapiemaßnahmen ergänzt werden.
- Der GINA-Report 2019 versteht sich als Meilenstein und fordert einen generellen Kurswechsel in der Asthmatherapie, indem Steroide so früh wie möglich eingesetzt werden sollen.
- Eine Asthmatherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen soll nicht mehr mit kurz wirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) allein begonnen werden, sondern soll immer ein Kortikosteroid enthalten.

Inhalative Steroide (ICS)	Tagesgesamtdosen in (µg)*	
	GINA High	ERS/ATS High
Beclometason (Pulverinhalator)	> 1.000	≥ 2.000
Beclometason (HFA-Dosieraerosole)	> 400	≥ 1.000
Budesonid	> 800	≥ 1.600
Ciclesonid	> 320	≥ 320
Fluticasonpropionat	> 500	≥ 1.000
Mometasonefuroat	> 440	≥ 800

* Patienten > 12 Jahre

Abbildung 7: Definitionen einer ICS-Hochdosistherapie – GINA vs. ERS/ATS; mod. nach [3, 17]

niedrig dosiertes Steroid kombiniert mit einem LTRA.

Auf der **Stufe 4** soll vorzugsweise mittelhoch dosiertes ICS-Formoterol als Dauer- und Bedarfstherapie oder eine mittelhoch dosierte ICS/LABA-Kombination plus SABA bei Bedarf eingesetzt werden. Ferner kann die Hinzunahme von Tiotropium oder eines Leukotrienantagonisten erwogen werden. Alternativ kann die ICS/LABA-Dosis erhöht werden. Hierbei sollten die Steroidnebenwirkungen beachtet werden.

Auf der **Stufe 5** soll hoch dosiertes ICS/LABA eingesetzt werden. Als Add-on-Therapien kommen (Phänotyp-abhängig) Tiotropium, anti-IgE, anti-IL₄R, anti-IL₅/5R

Literatur:

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Verabschiedet am: 12.09.2017. AWMF-Registernummer: 020-009; Verfügbar: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-009.html (Zugriff am 23.10.2019)
2. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 Verfügbar: www.ginasthma.org

4. Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest* 2014;145:219–25
5. Akmatov MK et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas- Bericht Nr. 18/08. Berlin 2018. Zugriff: www.versorgungsatlas.de/the-men/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=92
6. Steppuhn H et al. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017;2(3):36–45
7. Lambrecht BN und Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015 Jan;16(1):45–56
8. Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. S2k-Leitlinie zur Spirometrie, Langfassung, *Pneumologie* 2015;69:146–163
9. Jia CE et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Mar;131(3):695–703
10. Reddel HK et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the STARTstudy. *Lancet* 2017;389:157–66
11. SmPC zu Produkt-Nr. 000606 (Omalizumab) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Verfügbar: www.ema.europa.eu
12. SmPC zu Produkt-Nr. 004390 (Dupilumab) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Verfügbar: www.ema.europa.eu
13. SmPC zu Produkt-Nr. 003860 (Mepolizumab) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Verfügbar: www.ema.europa.eu
14. SmPC zu Produkt-Nr. 003912 (Reslizumab) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Verfügbar: www.ema.europa.eu
15. SmPC zu Produkt-Nr. 004433 (Benralizumab) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Verfügbar: www.ema.europa.eu
16. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017 Verfügbar: www.ginasthma.org
17. Chung KF et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343–73

Autor:

Univ.-Prof. Dr. Christian Taube
 Direktor der Klinik für Pneumologie
 Ruhrlandklinik
 Westdeutsches Lungenzentrum
 am Universitätsklinikum Essen gGmbH
 Tüschener Weg 40
 45239 Essen

Transparenzinformation:

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. unter: www.cme-kurs.de.

Bildnachweis:

© Science Photo Library - Alamy Stock Foto

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Pathogenese von Asthma bronchiale ist falsch?

- Die Hygienehypothese, die den Wegfall wichtiger Schutzmechanismen als Auslöser für eine Asthmaerkrankung beschreibt, konnte mittlerweile widerlegt werden.
- Der genetischen Prädisposition liegen komplexe Veränderungen in mehreren, an verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beteiligten Genen zugrunde.
- Umweltfaktoren, die teilweise auch als epigenetische Faktoren die Genexpression modulieren können, umfassen unter anderem unterschiedliche Innen- und Außenraumallergene, Ernährung sowie das Aktiv-/Passivrauchen.
- Das Hinzukommen neuer Risikofaktoren (z. B. Schadstoffe) wird ebenfalls als Ursache einer ansteigenden Asthmaprävalenz gesehen.
- Frühkindliche virale Infektionen oder mikrobielle Besiedelung der Atemwege scheinen ebenso Einfluss auf die Entstehung einer Asthmaentwicklung zu haben.

? Wie hoch ist die Asthmaprävalenz derzeit bei Kindern in Deutschland?

- Etwa 2,5 %
- Etwa 5 %
- Etwa 7,5 %
- Etwa 10 %
- Etwa 12,5 %

? Welche Aussage zur Pathophysiologie von Asthma ist falsch?

- Pathophysiologisch ist Asthma durch eine Entzündungsreaktion als Folge einer komplexen Immunreaktion gekennzeichnet.
- Charakteristisch für allergisches Asthma ist eine durch TH₂-Zellen initiierte, Immunglobulin-(Ig-)E-, Mastzellen- und Eosinophilen-dominierte Immunreaktion als Folge einer Interleukin-(IL-)4-, IL-5- und IL-13-Produktion.
- Auch bei Formen des nicht-allergischen Asthmas kann eine ausgeprägte Eosinophilie mit Sekretion von IL-4, IL-5 und IL-13 vorliegen.
- In ca. 95 % der Asthmafälle liegt keine eosinophile Entzündung vor.
- Die bronchiale Obstruktion bei Asthma und die daran geknüpften Symptome sind als Konsequenz bestimmter struktureller und/oder pathophysiologischer Mechanismen anzusehen.

? Welche Antwort(en) ist (sind) richtig?

Bei Verdacht auf Vorliegen von Asthma wird eine ausführliche Anamnese empfohlen unter Berücksichtigung von ...

1. ... Beschwerden wie wiederholtes Auftreten anfallsartiger, oftmals nächtlicher Atemnot.
2. ... Beschwerden wie Brustenge.
3. ... Beschwerden wie pfeifende Atemgeräusche („Giemen“).
4. ... Auslösefaktoren wie Atemwegsreize.
5. ... Risikofaktoren wie das Vorhandensein anderer atopischer Beschwerden.

- Nur Antwort 1 ist richtig.
- Antworten 1, 2 und 5 sind richtig.
- Antworten 3, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Antwort 5 ist richtig.
- Alle Antworten sind richtig.

? Welcher Mechanismus trägt nicht zur Atemwegsobstruktion beim Asthma bronchiale bei?

- Die beidseitige Stimmbandparese bei einer rezidivierenden Tonsillitis
- Die Kontraktion der glatten Muskulatur als Antwort auf die Ausschüttung multipler bronchokonstriktorischer Mediatoren und Neurotransmitter
- Ödeme und Schwellungen der Bronchialschleimhaut als Folge der Ausschüttung entzündlicher Mediatoren
- Die Verlegung der Atemwege durch zähen Schleim
- Das Airway Remodeling

? Welcher der nachfolgend genannten Untersuchungen, Tests und Biomarker gehört nicht zur allgemeinen bzw. speziellen Asthmadagnostik?

- Bestimmung der Eosinophilen-Konzentration im Blut
- Bestimmung des HbA_{1c}
- Lungenfunktionstest (Reversibilität, Hyperreagibilität, Variabilität)
- Messung der fraktionierten Konzentration des exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO)
- Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum

? Welches diagnostische Verfahren ist zur primären Diagnosestellung von Asthma bronchiale geeignet?

- Die arterielle Blutgasanalyse unter Belastung
- Die Spirometrie
- Die Bronchoskopie mit transbronchialer Lungenbiopsie
- Die Bestimmung der Zahl aktivierter neutrophiler Granulozyten im Blut
- Das hochauflösende Computertomogramm (HR-CT)

- ? Welcher Wirkstoff oder welche Wirkstoffgruppe wird in Therapiestufe 2 für die Dauerbehandlung von Asthma bevorzugt empfohlen?**
- Orale Glukokortikosteroide
 - Orales Theophyllin
 - Niedrig dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS)
 - Langwirksame Beta-2-Symphathomimetika
 - Langwirksame Anticholinergika
- ? Den aktuellen GINA-Empfehlungen folgend wird eine Monotherapie mit SABA als Bedarfsmedikation bei welchen Patientengruppen bevorzugt?**
- Bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren
 - Bei Jugendlichen und Erwachsenen der Stufen 1 bis 2
 - Bei Jugendlichen und Erwachsenen der Stufen 1 bis 5
 - Bei Jugendlichen und Erwachsenen der Stufen 3 bis 5
 - Bei Erwachsenen der Stufen 3 bis 5
- ? Ab welcher Therapiestufe kommen Biologika als Zusatztherapie für die Behandlung von schwerem Asthma zum Einsatz?**
- Ab Stufe 1
 - Ab Stufe 2
 - Ab Stufe 3
 - Ab Stufe 4
 - Ab Stufe 5