



ONLINE ERSCHIENEN AM 16.10.2017

Leitliniengerechte Diagnose und Therapie von Asthma - Update 2017

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.

Sowohl die Diagnose als auch Behandlung von Asthma ist komplex, da zur eindeutigen Asthmadignose nicht auf einen einzelnen Biomarker oder Messwert zurückgegriffen werden kann. Asthma stellt daher bis heute eine klinische Diagnose dar, die eine Reihe von Befunden sowie eine ausführliche Anamnese umfasst. Ferner ist die Behandlung aufgrund unterschiedlicher Asthmaformen und Schweregrade der Erkrankung immer individuell an den jeweiligen Patienten anzupassen.

Die vorliegende CME-Fortbildung gibt einen Ausblick auf die neuen Asthma-Leitlinien, die sich in vielen

Punkten an den Empfehlungen der Global Initiative for Asthma (GINA) orientieren sollen.

Ein eigenes Kapitel widmet sich den jüngst aktualisierten GINA 2017 Empfehlungen und anderen internationalen Asthma-Leitlinien

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 und
- 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 I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

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

Mit freundlicher Unterstützung von **Teva GmbH, Berlin.**

Einleitung

Asthma bronchiale – kurz Asthma – ist eine heterogene, chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Reversibilität und Variabilität der Atemwegsobstruktion und eine bronchiale Hyperreagibilität gekennzeichnet ist [1].

Weltweit sind mit mehr als 330 Millionen Menschen zwischen 1–18 % der Bevölkerung von dieser Krankheit betroffen [2, 3]. Insgesamt verzeichnete man seit dem 20. Jahrhundert vor allem in den westlichen Industrienationen einen deutlichen Anstieg der Asthmaerkrankungen, wobei durch den wachsenden sozioökonomischen Wohlstand zunehmend auch Menschen aus Schwellenländern wie Brasilien und China betroffen sind [3]. In Europa wird die Asthmaprävalenz derzeit auf 5–10 % der Bevölkerung geschätzt [4]. In Deutschland sind ca. 10 % der kindlichen und 5 % der erwachsenen Bevölkerung von Asthma betroffen [5].

Pathogenese

Die Entstehung von Asthma wird sowohl von genetischen Faktoren als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst:

- 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,
 - Aktiv-/Passivrauchen,
 - berufsbedingte Sensibilisierung,
 - Luftverschmutzung,
 - Mikrobiome,
 - Infektionen,
 - Schmerzmitteleinnahme oder
 - Stress.

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 Sekretion von IL-4, IL-5 und IL-13 vorliegen, während in ca. 50 % der Asthmafälle eine nicht eosinophile Entzündung auftritt.

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 bronchokonstriktorischer Mediatoren und Neurotransmitter und ist Hauptursache der Obstruktion.
- Ödeme und Schwellungen der Bronchialschleimhaut entstehen durch mikrovaskuläre Leckagen als Folge der Ausschüttung entzündlicher Mediatoren.
- Eine *Dyskrinie* (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 fehlergesteuerten 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.

Anamnese

Bei Verdacht auf Vorliegen von Asthma ist eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung

folgender Beschwerden, Auslöse- und Risikofaktoren empfohlen:

Beschwerden:

- wiederholtes Auftreten anfallsartiger, oftmals nächtlicher Atemnot und/oder
- Brustenge und/oder
- Husten mit und ohne Auswurf,
- pfeifende Atemgeräusche („Giemen“),
- Intensität und Variabilität der Beschwerden.

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, epigastrisch),
- bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch.

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,
- fraktioniertem exhalieren Stickstoffmonoxid (FeNO),
- einer Serologie und
- Hauttests (Allergiediagnostik).

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

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 [6].

Der Nachweis kann

- spirometrisch durch Messung der **Sekundenkapazität** (FEV₁, engl. *forced expiratory volume in 1 second*) und der begleitenden inspiratorischen **Vitalkapazität** (VK),
- mittels Analyse von **Fluss-Volumen-(FV-)Diagrammen** oder der **Ganzkörperplethysmographie** sowie
- durch wiederholte Messungen des **expiratorischen Spitzenflusses** (*Peak Flow*) erfolgen.

Das **Peak-Flow-Meter** zur Messung des expiratorischen Spitzenflusses (PEF, engl. *Peak Expiratory Flow*) ist ein wichtiges und einfach

zu handhabendes Hilfsmittel zur Diagnose, Einschätzung des Therapieerfolges und der Asthma-Verlaufskontrolle.

Sollwerte für FEV₁, VK und *Peak Flow* sind abhängig von Alter, Geschlecht und Körpergröße.

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-Sympathomimetika (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 3–14 Tagen empfohlen.

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

Spirometrie-Leitlinie

Generell wird gemäß der neuen Leitlinie zur Spirometrie empfohlen, die Messung spirometrischer Parameter für eine repräsentative forcierte Expiration mindestens dreimal zu wiederholen [8]. Die Differenz zwischen dem größten

- Reduktion der asthmabedingten Letalität.

Therapiegrundlagen

Schweregrad des Asthmas

Bis vor einigen Jahren galt die Klassifizierung des Asthmas in vier Schweregrade als Grundlage für die Therapieentscheidung (-anpassung). Die Einteilung erfolgte anhand von Symptomen, dem Ausmaß der Atemwegsobstrukti-

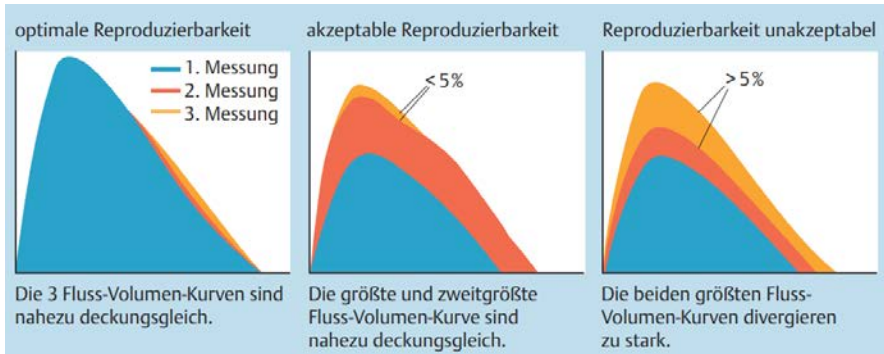


Abbildung 1: Reproduzierbarkeitskriterien für spirometrische Messungen.

und zweitgrößten Wert sollte dabei nicht mehr als 5 % und weniger als 150 ml betragen (Abb. 1).

Therapieziele

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

- Vermeidung von
 - akuten und chronischen Krankheitserscheinungen (z. B. Symptome, Asthmaanfälle),
 - einer krankheitsbedingten 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 asthmabezogenen Lebensqualität;

on 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 [3].

Asthmakontrolle

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

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

Alternativ bieten die GINA-Empfehlungen eine kürzere Variante mit nur 4 Fragen an, die u. a. für Hausärzte noch praktikabler

sein soll (Abbildung 2). In diesem 4-Fragen-Schema fehlt die generelle Frage nach der subjektiven 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 [1].

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

- gut kontrolliert (→ 0 Punkte),
- teils kontrolliert (→ 1–2 Punkte) und
- unkontrolliert (→ 3–4 Punkte).

Asthmatherapie

Oberstes Ziel der Asthmatherapie besteht darin, die Asthmakontrolle mit geringstmöglicher Anzahl an Antiasthmatika in niedrigstmöglicher Dosis aufrechtzuerhalten.

Die neue deutsche Asthma-Leitlinie empfiehlt zum Erreichen der Asthmakontrolle ein 5-stufiges Therapieschema mit steigender Therapieintensität [1]. Dabei ist sowohl die medikamentöse Behandlung mit Bedarfstherapeutika zur raschen symptomatischen Therapie sowie mit Langzeittherapeutika zur Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle vorgesehen. Diese Therapie sollte stets durch nicht medikamentöse Maßnahmen, wie körperliches Training und Atemphysiotherapie, ergänzt werden.

Der Grad der Asthmakontrolle sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht wurden oder eine Therapieanpassung erforderlich ist.

5-Stufen-Schema: Konzept und Initialtherapie

Prinzipiell kann eine vollständige Asthmakontrolle im Rahmen des 5-stufigen Therapieschemas mittels zweier verschiedener 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 des jeweils aktuellen Grades der Asthmakontrolle (Abbildung 3).

5-Stufen-Schema: medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas

Stufe 1: SABA und bedarfsweise ICS

Stufe 1 des Therapieschemas rich-

| 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 2: Verkürztes 4-Fragen-Schema zur Asthmakontrolle

tet 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 niedrigdosierten inhalativen Glukokortikoid (ICS, engl. *inhaled corticosteroid*) 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 1. Wahl

Ab Stufe 2 wird die Dauertherapie mit niedrigdosiertem ICS zum Mittel der 1. 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 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRA), wie Montelukast, in Be-

tracht gezogen werden.

Der Einsatz von Theophyllin wird in der neuen Asthma-Leitlinie nicht mehr Bestandteil des Stufenschemas sein und nur noch im Text als mögliche Option erwähnt werden. Eine Dauertherapie mit dem Xanthinderivat Theophyllin 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 niedrigdosiertem ICS und einem ebenfalls niedrigdosierten, langwirksamen 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 bzw. die Kombination aus ICS und LTRA empfohlen.

Das Anticholinergikum Tiotropium hat in der Europäischen Union in dieser Indikation noch **keine Zulassung**. Es darf jedoch in begründeten Fällen – z. B. unter Vorliegen einer LABA-Unverträglichkeit – in Kombination mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis als Therapiealternative eingesetzt werden, da bereits in vielen anderen Ländern eine Zulassung vorliegt.

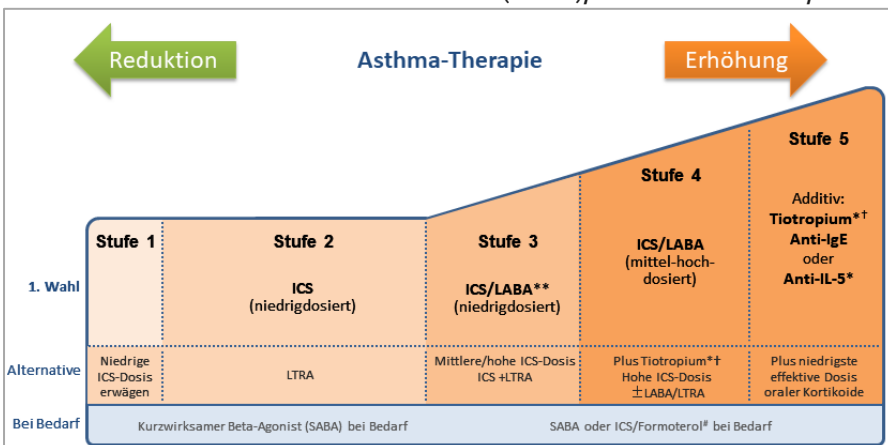


Abbildung 3: AsthmaTherapiestufen zur Erreichung der Asthmakontrolle

Als Bedarfsmedikation kann Patienten in Stufe 3 zudem auch ein SABA oder eine Formoterolhaltige Fixkombination aus ICS und LABA verordnet werden, insofern das gleiche Präparat auch in Dauertherapie zum Einsatz kommt. Hierbei handelt es sich um das sogenannte **SMART-Konzept** (engl. *single maintenance and reliever therapy*), demzufolge Dauer- und Bedarfstherapie mit ein und demselben Präparat durchgeführt werden.

In Deutschland sind in dieser Indikation 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: Hochtitration und Tiotropium

Bei nicht ausreichender Asthmakontrolle mittels kombinierter ICS/LABA-Therapie wird in Stufe 4 des Therapieschemas die Hochtitration 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 ist dabei empfohlen, bevor die ICS-Dosis auf ein Maximum hochtitriert wird.

Stufe 5: Biologika

In Therapiestufe 5 kommen – neben Tiotropium – Biologika als Zusatztherapie für schweres Asthma zum Einsatz, sofern die Patienten die Voraussetzungen zur Verordnung dieser Präparate erfüllen.

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

Aufgrund eines günstigen Nebenwirkungsprofils sprechen sich die neuen Leitlinien für den Einsatz von Biologika als Mittel der 1. Wahl aus. Eine Prednisolon-

Dauertherapie ist hingegen nur 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. Diese Form äußert sich vornehmlich durch ein erhöhtes Gesamt-IgE, eine Eosinophilie und perenniale Allergien (Abbildung 4).

Anti-IL-5: Eine Anti-IL-5-Therapie

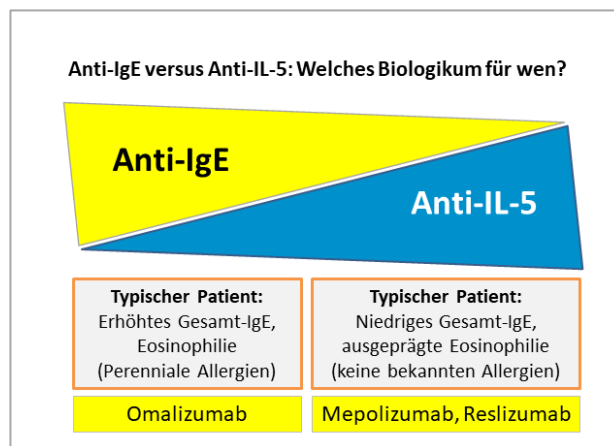


Abbildung 4: Welches Biologikum für welchen Patienten?

mit einem der beiden 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.

Einen Überblick zu weiteren in der Entwicklung und in klinischen Studien befindlichen Biologika-Therapieoptionen gibt unsere CME-Fortbildung: [Schweres Asthma – Update 2017](#)

Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle

Das Ausmaß der Asthmakontrolle sollte in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie indiziert ist [3].

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

Reduktion der medikamentösen Therapie bei kontrolliertem Asthma

- Bei mindestens 3-monatiger 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 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 4 Wochen überprüft werden.

Nicht medikamentöse Maßnahmen zur Therapie des Asthmas

Die Asthmatherapie ist regelmäßig durch folgende, nicht medikamentöse, Therapiemaßnahmen zu ergänzen [5]:

- Patientenschulung,
- körperliches Training,
- Atemphysiotherapie,

- Tabakentwöhnung,
- psychosoziale Aspekte und
- Kontrolle des Körpergewichts.

Neue Asthma-Leitlinie im internationalen Vergleich

Die Empfehlungen der *Global Initiative for Asthma* (GINA) werden in der Regel jährlich auf Basis aktuell internationaler Evidenz überarbeitet und dienen somit als Orientierung für fast alle nationalen Leitlinien.

In den folgenden Punkten unterscheiden sich die neuen deutschen Leitlinien von den internationalen GINA-Empfehlungen:

Stellenwert von Theophyllin

Das aktuelle Therapieschema der internationalen GINA-Empfehlungen enthält nach wie vor Theophyllin als Therapiealternative auf den Stufen 2–4, wobei es als 2. Wahl speziell auf den Stufen 3–4 empfohlen wird [3]. Im Gegensatz dazu wird Theophyllin aufgrund des schlechten Verhältnisses zwischen Wirkung und Nebenwirkungen in der neuen deutschen Asthma-Leitlinie nur noch in begründeten Fällen empfohlen. Dauermedikation der 1. Wahl sind dagegen

Gabe von >800 µg Budesonid-Äquivalent als hochdosierte ICS-Behandlung empfohlen [3].

Dahingegen orientiert sich die neue deutsche Asthma-Leitlinie in diesem Punkt an den Leitlinien der *European Respiratory Society* (ERS) und der *American Thoracic Society* (ATS). Mit ≥ 1600 µg Budesonid-Äquivalent/Tag wird eine doppelt so hohe Dosis als „ICS-Hochdosis“ im Vergleich zu GINA empfohlen (Abbildung 5) [11].

Schlussfolgerungen

- Die Empfehlungen der neuen deutschen Asthma-Leitlinie und der neuen Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma orientieren sich weitgehend an denen der international anerkannten GINA-Empfehlungen 2017.
- Die Definition der ICS-Hochdosistherapie unterscheidet sich hingegen erheblich in den beiden Leitlinien. Die deutsche Empfehlung orientiert sich dabei an der ATS-/ERS-Leitlinie zum schweren Asthma.
- Eine Behandlungsempfehlung

Literatur:

1. Lommatzsch M, Buhl R. Die neue GINA-Leitlinie 2017. Was ist neu? *Pneumologie* 2017;14(5):303–308
2. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from www.ginasthma.org
4. Sears MR; Trends in the prevalence of asthma. *Chest* 2014;145:219–225
5. AWMF, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, Langfassung 2. Auflage; Stand August 2013
6. Buhl et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma; *Pneumologie* 2006;60:139–183
7. Lambrecht et al. The immunology of asthma. *Nature Immunology* 2015;16:45–56
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, Zhang HP, Lv Y et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:695–703
10. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157–166
11. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:847–855

| 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 5: Definitionen einer ICS-Hochdosistherapie - GINA vs. ERS/ATS

ICS in niedriger bis mittlerer Dosis; als Therapiealternative wird der LTRA-Montelukast empfohlen.

Definition der ICS-Hochdosis

Ferner unterscheiden sich die Leitlinien in der Definition der ICS-Hochdosistherapie: Gemäß GINA wird für erwachsene Patienten die

mit Theophyllin wurde aus dem neuen deutschen Stufenschema aufgrund der schlechten Wirkungs-Nebenwirkungs-Relation gestrichen.

Bildnachweis:

© Science Photo Library - Alamy
Stock Foto

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.

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?

- < 5 %
- etwa 10 %
- etwa 30 %
- etwa 40 %
- etwa 50 %

? 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 („Giemmen“).
 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 Atemwegobstruktion 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 exhaliereten 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-Sympathomimetika
- Langwirksame Anticholinergika

? Eine Patientin (49 J.) hat unter ICS/LABA-Dauertherapie (mittlere ICS-Dosis) wiederholte steroidpflichtige Exazerbationen. Die Therapietreue der Patientin ist gut.

Welche Vorgehensweise empfehlen die Leitlinien, um das Risiko für ein erneutes Auftreten von Exazerbationen zu senken?

- Zusätzliche Gabe von Tiotropium
- Zusätzliche Gabe Theophyllin
- Zusätzliche Gabe eines Anti-IgE-Antikörpers
- Zusätzliche Gabe eines Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRA)
- Zusätzliche Gabe eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA)

? 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