

Unkontrolliertes Asthma kontrollieren – 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 ist eine heterogene respiratorische Erkrankung, die mit chronischer Atemwegsentzündung einhergeht. Sie ist durch Symptome wie Keuchen, Kurzatmigkeit, Enge in der Brust und Husten definiert. Die Symptome können im Zeitverlauf und in der Intensität variieren, ebenso wie die expiratorische Atemwegsverengung.¹ Sowohl die Richtlinien der *Global Initiative for Asthma* (GINA)¹ als auch der *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS) definieren Asthma über die Therapie, die benötigt wird, um die Krankheit zu kontrollieren.^{1,2}

2 Asthma-Kontrolle

2.1 Asthma-Kontrolle: Status und Verbesserungsmöglichkeiten

Wichtig in der Behandlung von Asthma ist die Asthma-Kontrolle. Das Level der Asthma-Kontrolle bezeichnet das Ausmaß der Asthma-Manifestationen oder deren Reduzierung oder Vermeidung durch Therapie.¹ Die Asthma-Kontrolle umfasst zwei Punkte:¹

- Symptomkontrolle
- Zukünftiges Risiko von unerwünschten Ergebnissen, z. B. Exazerbationen

2014 wurde die webbasierte Umfrage „REALISE“ (REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience) mit 8.000 Patienten aus 11 Ländern, die mindestens 2 Verschreibungen zur Behandlung von Asthma in den letzten 2 Jahren erhielten, veröffentlicht. Sie zeigte, dass die Asthma-Kontrolle in Europa nach wie vor unzureichend ist:³ Obwohl mehr als 80 % der teilnehmenden Patienten in ihren Antworten ihr Asthma als ‚gut kontrolliert‘ einschätzten, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Grad der Asthma-Kontrolle schlecht ist:

45 % der Patienten hatten demnach unkontrolliertes Asthma.³ Somit schätzen viele Patienten Ihren Gesundheitszustand zu gut ein. Mit verstärkter Aufklärung von Patienten und weiteren Fortbildungen für Ärzte können viele Asthma-Erkrankungen besser kontrolliert werden. Akute Exazerbationen traten laut der REALISE-Umfrage häufig auf: 24 % der Patienten mussten eine Notaufnahme aufsuchen, 12 % wurden hospitalisiert und 44 % benutzten orale Steroide innerhalb der letzten 12 Monate.³ Trotz stattgefundener Exazerbationen betrachteten 75 % dieser Patienten ihr Asthma als ‚nicht schwer‘.³

Diese Daten weisen auf die Möglichkeit hin, die Asthma-Kontrolle und damit auch das Befinden der Patienten zu verbessern. Selbst schweres Asthma, welches durch eine abnormale Lungenfunktion charakterisiert ist, spricht auf Therapien an und ist bei den meisten Patienten reversibel.⁴ Die GINA-Leitlinien¹ schlagen ein Konzept für angeleitetes Selbst-Management für Patienten mit Asthma vor, um eine optimale Patientenversorgung und Asthma-Kontrolle zu gewährleisten. Dieses besteht aus drei Komponenten:¹

- Selbst-Monitoring
- Ein Asthma-Plan, der spezifiziert, wie eine Verschlechterung der Erkrankung erkannt werden kann und wie darauf reagiert werden muss
- Regelmäßige Überprüfung der Asthma-Kontrolle, der Behandlung und der Fähigkeiten des Patienten. Der dritte Punkt umfasst neben einem offenen Arztgespräch über mögliche Probleme auch eine Einschätzung der Symptomkontrolle, eine Bewertung von Komorbiditäten, und die Kontrolle, ob der Patient den Inhalator korrekt verwendet und sein Therapie-Regime befolgt

Eine solche Patientenschulung wird auch von der Deutschen Atemwegsliga e. V. unter dem Namen NASA (Nationales Ambulantes Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker) gefordert.

2.2 Überprüfung der Asthma-Kontrolle

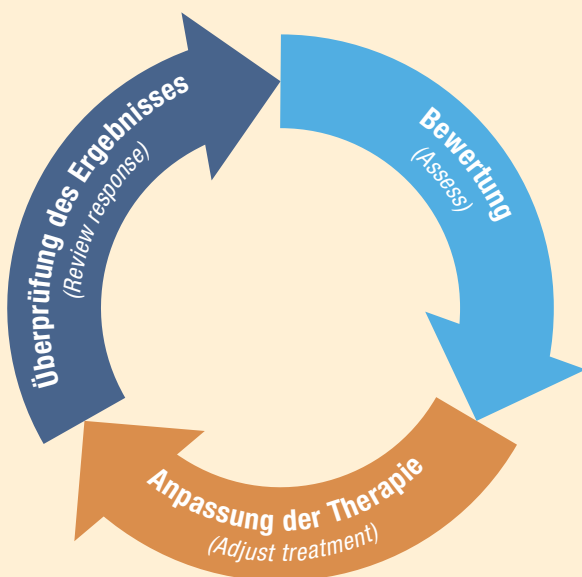
Die Asthma-Kontrolle und der Schweregrad der Asthma-Erkrankung bezeichnen verschiedene Dinge.⁵ Das Level der Asthma-Kontrolle ist besonders wichtig, da es direkt die Lebensqualität beeinflusst und Ärzte anhand der Asthma-Kontrolle die Therapieentscheidung treffen. Unkontrolliertes Asthma tritt nicht nur bei Patienten mit schwerem Asthma auf, sondern bei allen Asthma-Schweregraden.⁵

Wie kann der Arzt die Asthma-Kontrolle seiner Patienten bewerten und wie kann er unkontrollierte Patienten identifizieren? Um eine optimale Asthma-Kontrolle zu erreichen, ist es wichtig, dass der Arzt die Asthma-Kontrolle regelmäßig überprüft und bewertet. Die GINA-Leitlinien empfehlen, dass der Patient 1–3 Monate nach dem Start der Therapie beim Arzt vorstellig werden soll. Anschließend ist ein Arztbesuch alle 3–12 Monate anzuraten. Nach einer Exazerbation sollte der Patient binnen 1 Woche seinen Arzt aufsuchen.¹ Das Thema Therapieadhärenz sollte bei jedem Besuch besprochen werden. Drei Schritte sind in den partnerschaftlich geführten Gesprächen zwischen Arzt und Patient wichtig, um das Asthma-Management zu optimieren:¹

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

Die GINA-Leitlinien enthalten eine Richtlinie, um die Kontrolle des Asthmas einzuordnen (siehe Tabelle 1).¹ Eine regelmäßige Bewertung der Asthma-Kontrolle – gerade auch bei Fällen von mildem oder moderatem Asthma – kann den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten stark verbessern. Eine Studie mit 1.299 Patienten untersuchte die Asthma-Kontrolle der Patienten bei Routinebehandlung. Für die Einschätzung der Asthma-Kontrolle wurden die GINA-Kriterien von 2010 sowie der *Asthma Control Test* (ACT) verwendet und die Resultate miteinander verglichen. Die Autoren zeigten, dass die beiden Evaluationssysteme nicht gut korrespondieren; der ACT zeigte dabei deutlich bessere Ergebnisse bei Patienten, deren Asthma-Kontrolle nach GINA-Kriterien vergleichsweise schlechter bewertet wurde.⁶ In der klinischen Routine sollten daher die GINA-Kriterien angewendet werden.

Box 1: Überprüfung der Asthma-Kontrolle nach GINA¹



Die GINA-Leitlinien vertreten ein Asthma-Management, das auf der Asthma-Kontrolle basiert und sich an den drei wiederkehrenden Schritten **ASSESS – ADJUST TREATMENT – REVIEW RESPONSE** orientiert.¹

Für viele Patienten ist die Symptomkontrolle ein guter Hinweis auf ein reduziertes Exazerbationsrisiko. Bei anderen Patienten trifft dies jedoch nicht zu, und es treten trotz guter Symptomkontrolle Exazerbationen auf. Daher sollten sowohl die Symptomkontrolle als auch das Risiko von zukünftigen Exazerbationen bei der Auswahl und Überprüfung der Therapie beachtet werden.¹

Das Exazerbationsrisiko hängt unter anderem von folgenden Faktoren ab:¹

- Unkontrollierte Asthma-Symptome
- Hoher SABA-Verbrauch
- Inadäquater ICS-Gebrauch: keine ICS verschrieben, schlechte Therapieadhärenz, fehlerhafte Inhalator-Nutzung
- Niedriger FEV₁-Wert
- Erhöhte Bronchodilatator-Reversibilität
- Schwere psychologische oder sozioökonomische Probleme
- Kontakt mit Rauch oder Allergenen falls sensibilisiert
- Komorbiditäten: Adipositas, chronische Rhinosinusitis, bestätigte Nahrungsmittelallergie
- Sputum- und Bluteosinophilie, erhöhtes FeNO (in Erwachsenen mit allergischem Asthma unter ICS-Therapie)
- Schwangerschaft
- Intubation oder Aufenthalt auf der Intensivstation wegen Asthma
- ≥ 1 schwere Exazerbation in den letzten 12 Monaten

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

2.3 Einschätzung von Asthma-Anfällen

Während die Lungenfunktion nicht stark mit Asthma-Symptomen korreliert, ist ein niedriger FEV₁-Wert ein starker Prädiktor für das Exazerbationsrisiko.¹ Neben einer Zunahme von Beschwerden oder einer Einschränkung der Lungenfunktion zählen Asthmaanfälle zu den Exazerbationen.⁷ Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V. gibt eine Übersicht über die Symptome bei leichten, mittelschweren und schweren Asthma-Anfällen bei Kindern und Erwachsenen (Tabelle 2).⁷

Ein Sonderfall ist das saisonale Asthma bei Patienten mit einer Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen, wie beispielsweise Baum- oder Gräserpollen. Während manche Patienten außerhalb der Saison keinerlei Symptome und eine normale Lungenfunktion aufweisen, kann das saisonale Asthma bei Patienten mit persistierendem Asthma eine Akzentuierung der Beschwerden darstellen.⁷

3 Ziele der Asthmatherapie

Hauptziel der Asthmatherapie ist die Asthma-Kontrolle, also die Prävention von Exazerbationen und der Erhalt der Lungenfunktion, wobei Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten werden sollen.

4 Der Stufenplan der Behandlung nach GINA

Die GINA-Leitlinien enthalten einen Stufenplan, an dem sich Ärzte in Ihrer Therapieentscheidung orientieren können (Abbildung 1).

GINA-Stufe 1:

Für Patienten mit mildem Asthma, empfehlen die GINA-2019-Leitlinien eine Bedarfstherapie mit niedrig-dosiertem ICS-Formoterol. Die Empfehlungen gelten für Patienten mit gelegentlichen Symptomen, die nicht häufiger als zweimal pro Monat auftreten, und ohne Risiko für Exazerbationen. Aus Sicherheitsgründen empfehlen die GINA-Leitlinien nicht mehr eine SABA-Monotherapie zur Behandlung von Asthma.¹ Diese Änderung der Empfehlungen stützt sich auf starke wissenschaftliche Evidenz, dass eine reine SABA-Behandlung das Risiko für schwere Exazerbationen und asthma-bedingte Todesfälle erhöht und dass die zusätzliche Gabe von ICS dieses Risiko deutlich verringert. Als alternative Behandlungsoption empfehlen die GINA-Leitlinien die Einnahme von niedrig-dosiertem ICS bei jeder Einnahme von SABA.¹

GINA-Stufe 2:

Patienten sollen den Leitlinien nach niedrigdosiertes ICS als Erhaltungstherapie bekommen. Dieses reduziert die Symptome, erhöht die Lungenfunktion, verringert das Exazerbationsrisiko und die Zahl der Hospitalisierungen und verbessert die Lebensqualität. Als Alternative empfehlen die Leitlinien die Einnahme von ICS/Formoterol bei Bedarf. Wissenschaftliche Studien zeigten für das Exazerbationsrisiko, dass die Therapie mit ICS/Formoterol nach Bedarf gegenüber einer Erhaltungstherapie mit ICS nicht unterlegen ist.¹

GINA-Stufen 3 und 4:

Für erwachsene und jugendliche Patienten gibt es zwei bevorzugte Therapieoptionen. Eine Option ist die Kombination aus ICS und LABA als Erhaltungstherapie, niedrigdosiert in GINA-Stufe 3 und mitteldosiert in GINA-Stufe 4, und zusätzlich SABA nach Bedarf oder mitteldosiertes ICS plus LTRA in GINA-Stufe 3 oder hochdosiertes ICS plus Tiotropium oder LTRA in GINA-Stufe 4. Als zweite Therapieoption empfehlen die Leitlinien niedrigdosiertes ICS-Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie.¹

Tabelle 1:

Bewertung der Asthma-Kontrolle für Erwachsene, Jugendliche und Kinder im Alter von 6–11 Jahren (nach GINA 2018).¹

Traten in den letzten 4 Wochen folgende(s) Ereignis(se) auf:	Level der Asthma-Kontrolle		
	Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Asthma-Symptome am Tag ≥ 2 x/Woche	Keine Ja-Antwort	1–2 Ja-Antworten	3–4 Ja-Antworten
Asthma als Grund für nächtliches Erwachen			
Bedarfstherapie zur Symptombehandlung ≥ 2 x/Woche			
Asthma als Grund für jedwede Aktivitätseinschränkung			

Tabelle 2:

Einschätzung von Asthma-Exazerbationen bei Kindern und Erwachsenen.⁷

	Symptome
Leichte bis mittelschwere Asthma-Exazerbation bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> ■ PEF ≥ 50 % des Bestwertes ■ Normales Sprechen ■ Atemfrequenz: < 25/min ■ Herzfrequenz: < 110/min
Schwere Asthma-Exazerbation bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> ■ PEF < 50 % des Bestwertes ■ Sprech-Dyspnoe ■ Atemfrequenz: ≥ 25/min ■ Herzfrequenz: ≥ 110/min

PEF, peak expiratory flow

GINA-Stufe 5:

Diese Patienten sollten dringend an einen Spezialisten verwiesen werden. Bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten kann eine Therapie mit hochdosiertem ICS-LABA erwogen werden. Abhängig vom Erkrankungsphänotyp kann eine zusätzliche Behandlung, z. B. mit Tiotropium, IgE-Antikörpern oder IL-5-Antikörpern sinnvoll sein. Als Alternativtherapie werden orale Kortikosteroide angegeben.¹

- Als Bedarfstherapie wird ICS/Formoterol empfohlen.¹

Bevor eine Therapieeskalation auf die nächste Stufe („Step-Up“) erfolgt, sollte überprüft werden, ob andere Probleme einer erfolgreichen Therapie im Wege stehen. Klassischerweise können die richtige Inhalator-Anwendung, schlechte *Compliance* des Patienten sowie Umwelt-Expositionen Probleme darstellen, mit deren Vermeidung ein „Step-Up“ vermieden werden kann.¹ Eine Eskalation der Asthma-Therapie nach GINA (meist ICS/LABA) hilft im allgemeinen der Asthma-Kontrolle. Der FEV₁-Wert verbessert sich, aber dennoch erreichen viele Patienten keine optimale Kontrolle.⁶ Dies kann auch durch Komorbiditäten, Umweltfaktoren oder psychosoziale Faktoren bedingt sein.¹

Wenn andererseits eine gute Asthma-Kontrolle über 3 Monate hinweg erreicht werden konnte, kann über ein „Step-Down“ nachgedacht werden.¹

5 ICS/LABAs als Erhaltungs- und Bedarfstherapie [(Single inhaler) Maintenance and Reliever Therapy, (S)MART]

5.1 ICS/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie – das Konzept

Das (S)MART-Konzept sieht vor, dass das ICS/LABA sowohl als Erhaltungs- als auch als Bedarfstherapie eingesetzt wird. Dadurch, dass die ICS/LABA Kombination zusätzlich bei Bedarf genommen wird, therapiert der Patient seine Symptome und behandelt gleichzeitig die Entzündungskomponente der Asthma-Erkrankung. Dieses Konzept erlaubt den Patienten, die Therapie selbst anhand der Symptome anzupassen. Wie oben beschrieben, empfiehlt die GINA-Leitlinie ICS/Formoterol über das gesamte Schweregradspektrum als die bevorzugte symptomorientierte Therapie.¹ Politiek et al. haben gezeigt, dass Formoterol einen schnellen Wirkungseintritt aufweist, der dem Patienten eine rasche Symptomlinderung verschafft⁸ während die höhere Einnahme des ICS die Entzündungskomponente behandelt.

5.2 ICS/LABAs als Erhaltungs- und Bedarfstherapie – Anwendungen in der Praxis

In der Praxis zeigt sich allerdings ein häufiges Verwenden von SABAs als Bedarfstherapie; ICS/LABA wird selten zur Bedarfstherapie eingesetzt. Während Patienten auf der ganzen Welt oft Bronchodilatoren als Bedarfstherapien einsetzen, wird nur verhältnismäßig wenig anti-inflammatorische Behandlung prophylaktisch eingesetzt. Dies ergab eine Umfrage in 29 Ländern in Nordamerika, Europa und Asien, bei der 7.786 erwachsene Patienten und 3.153 Kinder befragt wurden.⁹

Strukturierte Telefon-Interviews mit 3.415 Erwachsenen im Alter von ≥ 16 Jahren in 11 Ländern unter ICS oder ICS/LABA-Erhaltungstherapie haben gezeigt, dass, unabhängig von der Art der verschriebenen Erhaltungstherapie, die SABA-Dosierung bei ersten Anzeichen einer Verschlechterung der Symptome

rasch erhöht wird. Dabei berichten die Autoren eine bis zu 4-fache Erhöhung der SABA-Dosis zum Zeitpunkt der größten Verschlechterung.¹⁰ Die ICS-Gabe wird dagegen viel später und weniger stark erhöht.¹⁰ Die häufige Verwendung von schnellwirksamen Bronchodilatoren betrifft dabei sowohl Patienten mit schwerem Asthma als auch Patienten mit mäßigem, mildem oder intermittierendem Asthma⁹ und ist oft ein Hinweis darauf, dass das Asthma möglicherweise nicht ausreichend kontrolliert ist.¹¹ Hasford et al. zeigten 2010, dass sich dieses Einnahmeverhalten auch in den ärztlichen Verordnungen widerspiegelt: SABAs wurden in einer deutschen Studie am häufigsten verschrieben, nämlich bei 44,8% der Patienten.¹² Diese Verteilung zeigt ein Paradox in der Asthma-Therapie auf: Durch die starke Verwendung der SABAs werden zwar die Symptome therapiert, aber die zugrundeliegende Entzündung bleibt unbehandelt. Nach P. J. Barnes reduzieren ICS – zusätzlich zu einem LABA – in der Bedarfstherapie die Entwicklung der Atemwegsentszündung und können somit die Entstehung von Exazerbationen verhindern.¹³

Tattersfield et al. untersuchten Symptome, den Peak Expiratory Flow (PEF) und SABA-Gebrauch, die den Exazerbationen in der FACET-Studie¹⁴ vorausgingen.¹⁵ Dabei fiel auf, dass sich die Asthma-Symptome sowie der PEF bereits deutlich vor der Exazerbation verschlechterten. In den 10 bis 3 Tagen vor der Exazerbation verschlechterte sich der Zustand allmählich, danach deutlich schneller. Parallel dazu wurden vermehrt SABAs als Bedarfstherapie verwendet.¹⁵ Insbesondere in der Phase der frühen Symptome könnte den Asthma-Exazerbationen durch gesteigerte ICS-Dosen entgegengewirkt werden.

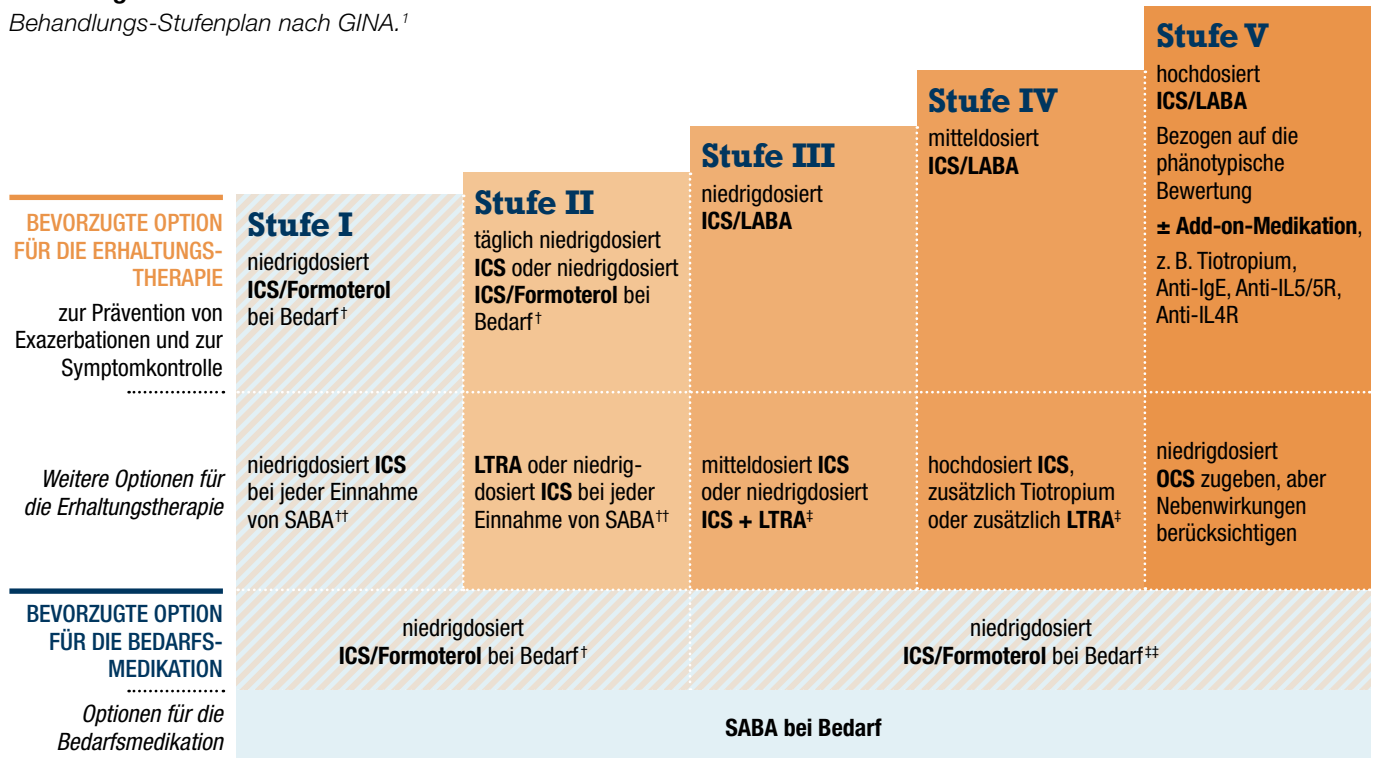
5.3 ICS/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie – Ergebnisse klinischer Studien

Eine Reihe von Studien belegt, dass (S)MART mit der ICS/LABA-Kombination Budesonid/Formoterol die Asthma-Kontrolle verbessert.¹⁶ Die verbesserte Asthma-Kontrolle zeigte sich sowohl im Vergleich zu einer hohen Dosis ICS als Erhaltungstherapie plus SABA als Bedarfstherapie^{17,18} als auch im Vergleich zu ICS/LABA plus SABA: Dabei zeigen die Studien im Vergleich zu einer ICS/LABA-Kombination mit SABA als Bedarfstherapie sowohl eine verlängerte Zeit bis zur ersten Exazerbation^{19–22} als auch weniger schwere Exazerbationen.^{19–22} Dieses gute Ergebnis konnte dabei mit einer geringeren Menge an ICS erreicht werden^{21,22} und war mit weniger Hospitalisierungen assoziiert.²²

Eine post-hoc Analyse von 5 klinischen Studien mit insgesamt >12.000 Patienten konnte zeigen, dass die (S)MART-Therapie mit der Wirkstoff-Kombination Budesonid/Formoterol eine bessere klinische Kontrolle erzielte als eine ICS/LABA + SABA-Therapie²³. Im Vergleich zu einer höheren Dosis ICS + SABA zeigte die Therapie eine signifikant bessere klinische Kontrolle in den GINA-Stufen 2–4 und signifikant weniger Exazerbationen in den Stufen 3 und 4.²³ Eine Beobachtungsstudie zeigte, dass Budesonid/Formoterol als (S)MART-Therapie in verschiedenen Dosierungen mit einem hohen Anteil an Tagen assoziiert ist, die ohne Bedarfstherapie auskommen, was auf eine akzeptable Asthma-Kontrolle bei dieser symptom-orientierten Therapieform hinweist.²⁴

Abbildung 1:

Behandlungs-Stufenplan nach GINA.¹



ICS, inhalatives Kortikosteroid; Ig, Immunglobulin; IL, Interleukin; LABA, lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum; LTRA, Leukotrien-Rezeptor-Antagonist; OCS, orales Kortikosteroid; R, Rezeptor; SABA: kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum. [†]Off-Label; Daten nur für Budesonid/Formoterol vorhanden. ^{††}Off-Label; separat oder kombinierte ICS- und SABA-Inhalatoren. [‡]HDM SLIT bei sensibilisierten Patienten mit allergischer Rhinitis und einem geschätzten FEV₁ >70 % in Erwägung ziehen. ^{‡‡}Niedrigdosiert ICS/Formoterol ist die Bedarfstherapie bei Patienten, denen Budesonid/Formoterol oder Beclometason-Dipropionat/Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie verschrieben wurde.

Das Konzept der ICS/LABA-Kombination als (S)MART ist für eine weitere Wirkstoffkombination zugelassen. In einer klinischen Studie haben Beclomethason/Formoterol als (S)MART die Zahl der Exazerbationen stärker reduziert als Beclomethason/Formoterol plus SABA als Bedarfstherapie.²⁵

Es wird vermutet, dass das (S)MART-Konzept zu einer besseren Therapie-Adhärenz der Patienten führt, da nur ein Inhalator für die Erhaltungs- und Bedarfstherapie benutzt wird.²⁰ Die Dosierung muss an das Auftreten von Nebenwirkungen beim Patienten angepasst werden.

Budesonid/Formoterol ist in Deutschland nur als Erhaltungs- und Bedarfstherapie ab GINA-Stufe 3 zugelassen. Die Zulassung in der Erhaltungs- und Bedarfstherapie bei Asthma bezieht sich auf Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene für die Stärken 80/4,5 µg und 160/4,5 µg.

6 Window of Opportunity: Zeitraum von den ersten Anzeichen bis zur Exazerbation/Phase höchster Symptomatik

In strukturierten Interviews sagten 68 % der Patienten aus 11 Ländern aus, frühe Anzeichen einer Verschlechterung ihres Asthmas zu erkennen.¹⁰ Die mittlere Dauer von den ersten Anzeichen bis zum Zeitpunkt größter Verschlechterung sind 5,1 Tage.¹⁰ Dieser Zeitraum kann als „window of opportunity“ gesehen werden, in den Patienten frühzeitig durch ein Erhöhen

der Asthma-Medikation eingreifen können, um eine weitere Verschlechterung zu vermeiden.¹⁰ Leider wird die Medikation oft nur mit einem SABA angepasst, während ICS weniger stark erhöht wurden, so dass das „window of opportunity“ ungenutzt bleibt.¹⁰

7 Neue Therapieansätze für schwere Fälle unkontrollierten Asthmas

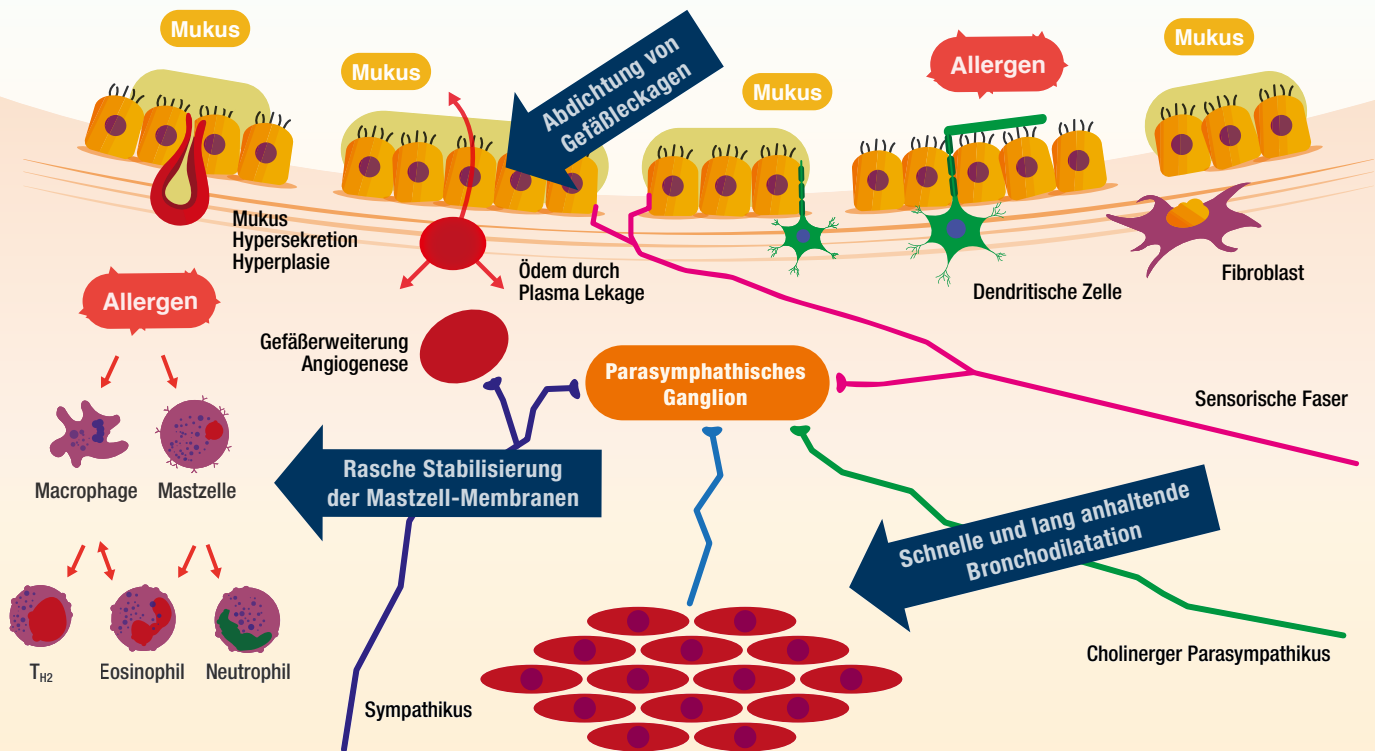
Trotz angemessener Therapie verbleiben einige Patienten in verschiedenen GINA-Stufen unkontrolliert. Um diesem Problem zu begegnen, wurden neue Therapieansätze für Patienten in den GINA-Stufen 4 und 5 entwickelt. Insbesondere hofft man, Patienten mit schwerem Asthma helfen zu können.²⁶ Ein interventionelles Verfahren für Patienten der GINA-Stufe 5 ist die bronchiale Thermoplastie¹, die in spezialisierten Zentren durchgeführt wird. Eine zentrale Rolle spielen monoklonale Antikörper, die gegen spezifische pathogene Signalwege gerichtet sind. Dementsprechend ist es wichtig, dass die Therapie individuell auf den Patienten abgestimmt wird.²⁶

In Deutschland zugelassen sind momentan IgE-, IL5- und IL4-Antikörper. Weitere monoklonale Antikörper sind in der Entwicklung.

* Auswertung zweier Studien mit 3.829 bzw. 4.399 Patienten.
 ** Nicht alle ICS/LABA Produkte sind für die GINA-Stufen 2 - 4 zugelassen. Es gilt die Zulassung in der Packungsbeilage.
 Post-hoc-Analysen sind nachträglich durchgeführte Signifikanztests und können daher lediglich Hinweise auf mögliche Zusammenhänge geben.

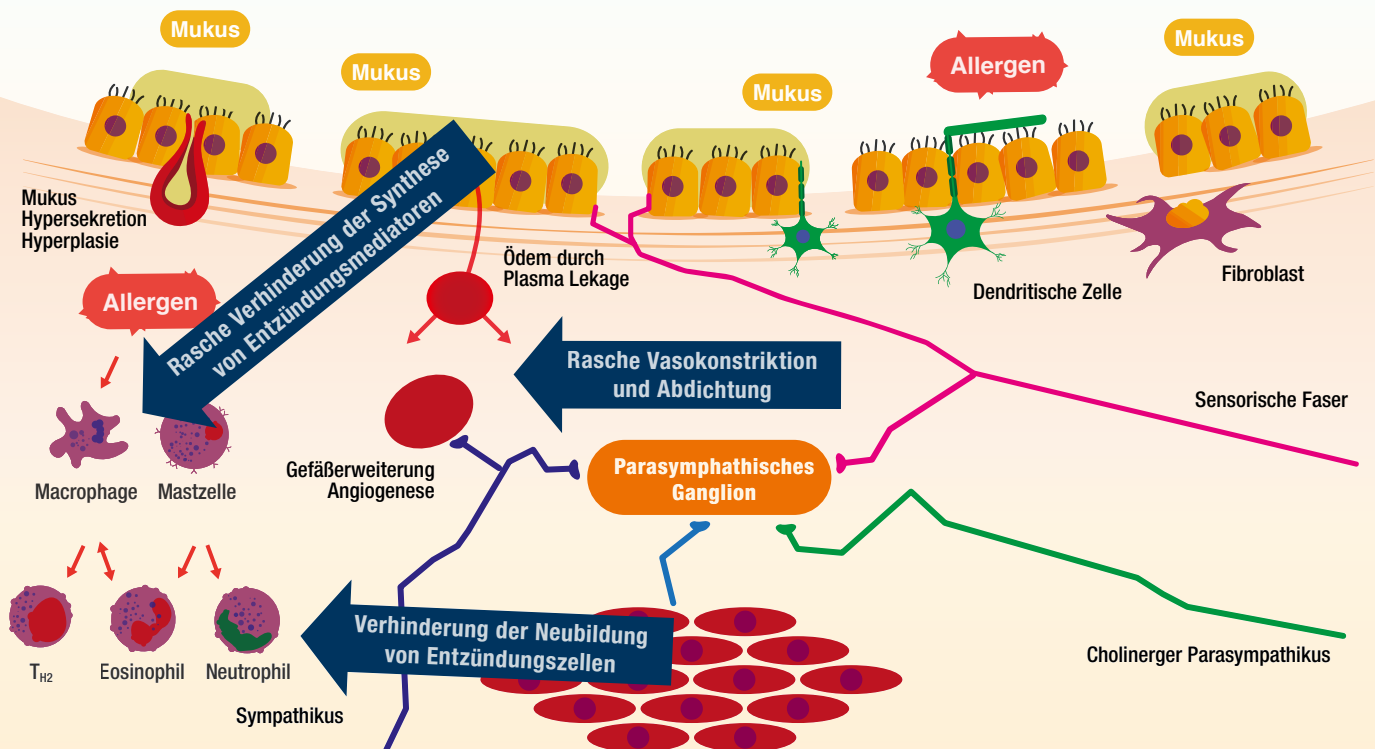
Box 2: Wirkmechanismus der ICS/LABA-Kombination

Formoterol



Mod. nach Barnes PJ. Nat Rev Drug Discov 2004;3(10):831-44.
 Mod. nach Proskocil BJ, Fryer AD. Proc Am Thorac Soc 2005;2(4):305-10; discussion 11-2.

ICS



Mod. nach Barnes PJ. Nat Rev Drug Discov 2004;3(10):831-44.
 Mod. nach Proskocil BJ, Fryer AD. Proc Am Thorac Soc 2005;2(4):305-10; discussion 11-2.

Wirkungsweise des LABA Formoterol:¹³

- Formoterol wirkt schnell als Bronchodilatator indem es die glatte Atemwegsmuskulatur entspannt.
- Formoterol verhindert Gefäßleckagen, indem es an die β_2 -Rezeptoren der Endothelzellen der post-kapillaren Venolen bindet.
- β_2 -Agonisten wie Formoterol haben einen protektiven Effekt auf die Adenosin-induzierte Bronchokonstriktion, welche abhängig von Mastzellen ist.
- Formoterol führt zu einer signifikant reduzierten Anzahl von Neutrophilen im Sputum und einer reduzierten IL-8 Konzentration. Die Rolle der Neutrophilen bei Asthma ist umstritten, es ist aber wahrscheinlich, dass die Aktivierung der Produkte der neutrophilen Zellen während einer Exazerbation nachteilig für den Patienten ist.

ICS-Wirkmechanismus:¹³

- Anders als zunächst angenommen, zeigen sich erste Auswirkungen einer ICS-Therapie bereits nach einigen Tagen.
- ICS erhöhen *in vitro* die β_2 -Rezeptordichte in menschlichen Lungenzellen und *in vivo* in der Nasenschleimhaut.
- ICS aktivieren MKP-1 Enzyme, welche als Inhibitor des MAP-Kinase-Signaltransduktionswegs agieren. Dies wirkt anti-inflammatorisch.
- ICS hemmen pro-inflammatorische Gene, wie z. B. NF- κ B.
- ICS führen mutmaßlich zu einer schnellen Vasokonstriktion.
- ICS führen zu einer signifikanten Reduktion der Eosinophilen im Sputum, was wahrscheinlich u. a. durch einen Effekt auf den Transkriptionsfaktor GATA-3 in T_{H2}-Zellen bewirkt wird.

8 Zusammenfassung

- Eine Verbesserung der Therapieadhärenz ist stets der erste Schritt zu einer verbesserten Asthma-Kontrolle. Dabei muss der Patient reflektieren, dass die eigene Asthma-Erkrankung unkontrolliert sein kann, auch wenn er es selbst nicht so einschätzen würde.
- Eine optimierte Therapie und Kontrolle sind im Sinne des Patienten, da sich bessere Behandlungsergebnisse und somit eine bessere Lebensqualität erzielen lassen.
- Der behandelnde Arzt ist aufgefordert, auch weniger schwere Asthma-Fälle diesbezüglich zu bewerten, da diese oft eine unzureichende Asthma-Kontrolle aufweisen.
- Das (S)MART-Konzept mit ICS/LABAs als Bedarfs- und Erhaltungstherapie ist durch den Einsatz von nur einem Inhalator für den Patienten gegenüber anderer Therapiekonzepte mit mehreren Inhalatoren einfacher in der Anwendung. Zusätzlich besteht der Vorteil, dass auch die zugrundeliegende Entzündungskomponente der Erkrankung immer mitbehandelt wird. Dies verringert das Exazerbationsrisiko und verbessert die Asthmakontrolle.
- Der häufige Einsatz von SABAs kann ein Indikator für nicht ausreichend kontrolliertes Asthma sein. Er kann durch das (S)MART-Konzept reduziert werden. Dies bedeutet für viele Patienten eine bessere Asthma-Kontrolle mit weniger Exazerbationen, reduzierter Einnahme von ICS sowie weniger Hospitalisierungen.

9 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.

10 Referenzen

1. GINA. (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2019.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
3. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009.
4. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405-13.
5. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006;100:1139-51.
6. Munoz-Cano R, Torrego A, Bartra J, et al. Follow-up of patients with uncontrolled asthma: clinical features of asthma patients according to the level of control achieved (the COAS study). *Eur Respir J* 2017;49.
7. Buhl R, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html> (Zugriff 10.03.2020)
8. Politiek MJ, Boorsma M, Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1999;13:988-92.
9. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
10. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
11. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012;13:59.
12. Hasford J, Uricher J, Tauscher M, Bramlage P, Virchow JC. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication – a population based study of 483,051 patients. *Allergy* 2010;65:347-54.
13. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007;29:587-95.
14. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
15. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:594-9.
16. Aalbers R, Vogelmeier C, Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir Med* 2016;111:1-7.
17. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
18. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
19. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
20. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26:819-28.
21. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
22. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
23. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
24. Stallberg B, Naya I, Ekelund J, Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53:447-55.
25. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
26. Quirce S, Bobolea I, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Future biologic therapies in asthma. *Arch Bronconeumol* 2014;50:355-61.

NOTIZEN

A large grid of graph paper for taking notes, consisting of 20 columns and 30 rows of small squares.

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