
Asthma – aktuelle Therapiemöglichkeiten

Alltagsversorgung von Patienten mit Asthma - was ist der Status
quo, welche Inhalationstechnik passt?

Autor:

Prof. Dr. med. Felix Herth

Medizinischer Geschäftsführer, Chefarzt der Abteilung Pneumologie und
Beatmungsmedizin, Universität Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

- Vorstellung des Autors
- Asthma - Inhalte:
 - Allgemeines
 - Pathogenese
 - Pathophysiologie
 - Formen
 - Allgemeine und spezielle Diagnostik
 - Therapieziele
 - Therapiegrundlagen
 - Stufenschema nach GINA guidelines 2016
 - Medikamentöse Therapie/Empfehlungen für die initiale Dauertherapie
 - Therapieanpassung („Step-Up“, „Step-Down“)
 - Asthmakontrolle
- Anhang 1: Zusatzmaterial zur Inhalationstherapie
- Anhang 2: Zusatzmaterial zur Asthmatherapie

Asthma – Autorenavorstellung

Im ersten Teil führt Sie Herr Prof. Dr. Felix Herth in das Thema ein, erklärt die wichtigsten Daten zu Prävalenz, Symptomatik und Pathophysiologie des Asthmas, erläutert die wichtigsten klinischen Formen und geht auf die aktuelle Diagnostik und Therapie des Asthmas ein.



Univ.-Prof. Felix JF Herth, MD, PhD, FCCP, FERS
Medizinischer Geschäftsführer, Chefarzt der Abteilung Pneumologie und
Beatmungsmedizin an der Thoraxklinik der Universität Heidelberg,
Röntgenstr. 1, D-69126 Heidelberg

1984 – 1990	Medizinstudium in Freiburg
1997	Facharzt „Innere Medizin“
1998	Teilgebiet „Pneumologie“
1999 – 2003	Oberarzt der Abteilung für Interdisziplinäre Endoskopie und Onkologie der Thoraxklinik, Heidelberg
2003 – 2004	Medizinischer Direktor der Abteilung für Experimentelle Endoskopie am Beth Israel Deaconess Hospital der Harvard Medical School in Boston
Seit 2004	Chefarzt der Abteilung für Innere Medizin – Pneumologie der Thoraxklinik Heidelberg
Seit 2015	Medizinischer Geschäftsführer der Thoraxklinik Heidelberg

Asthma – Allgemeines

Definition und Hauptsymptome

- Asthma ist eine heterogene, multifaktorielle Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist.
- Kennzeichen des Asthmas ist eine variable Atemwegsobstruktion, die in den meisten Fällen spontan oder nach Medikamentengabe reversibel ist.
- Bei lange bestehenden Formen eines schweren Asthmas kann es zum „**airway remodeling**“ kommen mit dem klinischen Bild einer irreversiblen Obstruktion.
- Die asthmatische Symptomatik wird durch das Ausmaß der Obstruktion bestimmt.
- Die **Symptome (Husten, pfeifende und keuchende Atemwegsgeräusche, Engegefühl und Schmerzen in der Brust, Luftnot)** treten episodisch auf, mit einem Schwerpunkt in der Nacht und den frühen Morgenstunden, und sind mit einer **expiratorischen Flusslimitation** assoziiert.
- Eine **bronchiale Hyperreaktivität** ist häufig vorhanden, in den neuen GINA Guidelines von 2016 aber nicht zwingend als diagnostisches Kriterium vorgeschrieben.

Asthma – Allgemeines

Lebenszeitprävalenz

- Nach Schätzungen der „Global Initiative for Asthma“ sind weltweit ca. 300 Millionen Menschen von Asthma betroffen.
- Durch den wachsenden sozioökonomischen Wohlstand sind zunehmend auch Menschen aus Schwellenländern wie Brasilien oder China betroffen, während die Zahlen in Hochprävalenzländern eine Plateaubildung auf hohem Niveau zeigen.
- In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz für Erwachsene zwischen 8–10%.
- Bei Kindern ist Asthma die häufigste chronische Erkrankung mit den höchsten Zahlen in westlichen Industrienationen; die Prävalenz im Alter von 6–7 Jahren liegt bei 11,5%, im Alter von 13–14 Jahren bei 14,1%.

Mortalität

- Weltweit starben 2010 laut Angaben der WHO ca. 250.000 Menschen an Asthma.
- In Deutschland kam es zu einer Abnahme der Todesfälle um ein Drittel in den letzten 10 Jahren; aktuell sterben ca. 1.100 Menschen pro Jahr an Asthma.
- 1,9 % der Sterbefälle aufgrund von Erkrankungen des Respirationssystems entfallen auf Asthma.

Asthma – Allgemeines

Sozioökonomischer Einfluss von Asthma

- Laut Krankheitskostenrechnung des statistischen Bundesamts lagen die Kosten von Asthma bronchiale in Deutschland im Jahr 2008 bei insgesamt 1,789 Mio. €, davon entfallen 59 % der Kosten auf Apotheken (was im wesentlichen den Kosten für Arzneimittel im ambulanten Bereich entspricht).
- Im Jahr 2011 wurden ca. 700 Arbeitsunfähigkeitstage/10.000 Versicherte erfasst (Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes, Daten der erwerbstätigen Mitglieder).
- 8 % aller lungenerkrankungsbedingten Rentenfälle in Deutschland sind auf Asthma bronchiale zurückzuführen.

Asthma – Pathogenese

Vielfältige Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren beeinflussen die Entstehung des Asthmas, vor allem, wenn sie in einem kritischen Zeitraum der pränatalen und frühkindlichen Entwicklung stattfinden. Bei bereits bestehendem Asthma wirken sie im Falle einer Persistenz als Trigger der Symptomausprägung.

Wirtsfaktoren

- Gene, die zu Atopie, bronchialer Hyperreaktivität und Atemwegsentszündung prädisponieren
- Übergewicht
- Geschlecht

Umweltfaktoren

- Innenraumraumallergene: Hausstaubmilben, z.B. Katzen, Hunde, Mäuse, Pilze, Hefen, Schimmel
- Außenraumallergene wie Pollen (saisonal), Schimmel
- Ernährung
- Aktiv-/Passivrauchen
- Berufsbedingte Sensibilisierung/Allergene (z.B. Mehlstäube oder Farben)
- Luftverschmutzung (Innen-/Außen-)
- Mikrobiome
- Infektionen (v.a. viral)
- Schmerzmitteleinnahme mit z.B. Paracetamol
- Stress

Asthma – Pathogenese

- Der **genetischen Prädisposition** liegen komplexe Veränderungen in mehreren Genen zugrunde, die an verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beteiligt sind wie z.B. Entzündungsprozesse, „airway remodeling“, Unterschiede in der Therapieresponse.
- **Umweltfaktoren** wirken teilweise als epigenetische Faktoren, die die Genexpression verändern können und so die Prävalenz der Asthmasymptome beeinflussen.
- Wichtige Hypothesen zur Entstehung von Asthma sind z.B. die **Hygienehypothese**, die den **„Wegfall wichtiger Schutzmechanismen postuliert“** (Verlust der frühen Stimulation des kindlichen Immunsystems durch Infektionen und Kontakt zu unterschiedlichen Mikroben mit der Folge einer überschießenden Reaktion auf natürlich in der Umwelt vorkommende Antigene oder Allergene).
- Andere Hypothesen postulieren das **„Hinzukommen neuer Risikofaktoren“** (wie z.B. einige Schadstoffe) als Ursache für die steigende Asthmaprävalenz.
- Bestimmte frühkindliche virale Infektionen und die frühkindliche mikrobielle Besiedelung der Atemwege scheinen ebenso einen Einfluss auf die Asthmaentwicklung zu haben.

Asthma – Pathophysiologie

Die Entzündung bei Asthma ist Folge einer komplexen Immunreaktion, an der eine Vielzahl von Gewebsveränderungen auf zellulärer und humoraler Ebene beteiligt sind.

- Auf zellulärer Ebene sind Entzündungszellen wie dendritische Zellen, Lymphozyten, Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten, Thrombozyten, Makrophagen, natürliche Killerzellen und Zellen des angeborenen Immunsystems (ILCs) beteiligt.
- Des Weiteren spielen Epithelzellen, muköse Drüsen, glatte Muskelzellen, Matrixproteine (z.B. Kollagen), Atemwegsnerven und von bestimmten Zellen exprimierte lösliche Signalstoffe oder Mediatoren (z. B. Zytokine) eine bedeutende Rolle.
- **Charakteristisch für das allergische Asthma ist eine nach allergischer Sensibilisierung durch T-2-Helfer-Zellen initiierte IgE-, Mastzellen und Eosinophilen-dominierte Immunreaktion** als Folge der Produktion bestimmter Zytokine (v.a. Interleukin 4, 5, 13).
- Neue Studienergebnisse haben jedoch gezeigt, dass auch **andere Entzündungsmuster** bei Patienten mit Asthma nachgewiesen werden können.
- Zum Beispiel kann **auch bei Formen des nicht allergischen Asthmas** eine ausgeprägte **Eosinophilie** mit einer Bildung und Sekretion von IL-4, -5 und -13 vorliegen und **in ca. 50% der Fälle von Asthma** liegt eine **nicht-eosinophile Entzündung** vor.

Asthma – Pathophysiologie

Die bronchiale Obstruktion bei Asthma und die daran geknüpften Symptome sind als Folgen bestimmter struktureller und/oder pathophysiologischer Mechanismen anzusehen.

Kontraktion der glatten Muskulatur

- Entsteht als Antwort auf die Ausschüttung multipler bronchokonstriktorischer Mediatoren und Neurotransmitter und ist Hauptursache der Obstruktion
- Ist in der Regel komplett reversibel nach Bronchospasmolyse und/oder inflammatorischer Therapie

Ödem und Schwellung der Bronchialschleimhaut

Durch mikrovaskuläre Leckagen als Folge der Ausschüttung entzündlicher Mediatoren

Verlegung der Atemwege durch zähen Schleim (Dyskrinie)

- Kann in Form von sog. „Plugins“ die Atemwege blockieren
- Man geht davon aus, dass die gebildeten Schleimpropfen zu „**air trapping**“ und **Hyperinflation** führen.

Asthma – Pathophysiologie

„Airway remodeling“

- Durch eine erhöhte Empfindlichkeit des Atemwegsepithels auf Umwelteinflüsse oder virale Entzündungen kommt es, vergleichbar einer „gestörten Wundheilung“, zur Wandverdickung der Luftwege und zwar proportional zu Dauer und Schweregrad der Asthmaerkrankung.
- Beteiligte Prozesse sind u.a. ein Anstieg glatter Atemmuskelzellen, eine Kollagendeposition in den Wänden der Atemwege, eine Angiogenese, eine neuronale Proliferation und eine Metaplasie epithelialer Schleimzellen mit der Folge einer vermehrten Schleimproduktion.
- Man geht davon aus, dass diese Prozesse maßgeblich an der Entstehung der **bronchialen Hyperreaktivität** beteiligt sind.

Bronchiale Hyperreaktivität

Definiert als bronchiale Obstruktion als Antwort auf einen Stimulus, der für gesunde Patienten ungefährlich ist und keine Reaktion auslöst.

Asthma – Formen

Aufgrund der Heterogenität der Patienten werden verschiedene Asthmaformen („Phänotypen“) anhand klinischer und laborchemischer Parameter definiert. Klinische (therapeutische) Relevanz hat derzeit vor allem die Einteilung in „allergisches“ vs. „nicht allergisches“ Asthma und in „eosinophiles“ vs. „nicht eosinophiles“ Asthma.

Allergisch (extrinsisch)

- Häufigste Form, Beginn oft im Kindes-, Jugend- oder frühen Erwachsenenalter im Rahmen einer allergischen Diathese (oft zusätzlich allergische Rhinokonjunktivitis, atopisches Ekzem, seltener Nahrungsmittel-/Medikamentenallergie)
- Genetische Veranlagung zur Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern gegen in der Umwelt vorhandene Allergene (z. B. Pollen, Hausstaubmilben, Tierproteine)
- Definiert durch den Nachweis einer Allergie im Hauttest und/oder den Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper im Serum. Des weiteren Eosinophilie im Serum oder Sputum.
- Gewöhnlich gutes Ansprechen auf inhalative Glukokortikosteroide (ICS)
- Ggf. Möglichkeit einer Antikörpertherapie (Anti-IgE)

Asthma – Formen

Nicht allergisch (intrinsisch)

- 30–50 % der erwachsenen Asthmatiker, Beginn oft im Erwachsenenalter
- Keine anamnestische/klinische Sensibilisierung gegen Allergene (Prick-Tests und Labortests auf spezifische IgE-Antikörper negativ)
- Oft gemischt eosinophile-neutrophile oder zellarme Entzündungsreaktion in der Bronchialschleimhaut mit eher schlechtem Ansprechen auf ICS
- Ursache: vermehrte virale Infektionen bzw. mögliche lokale Allergie der Atemwege (Nachweis mit aktuellen Tests nicht möglich)
- Häufige Koinzidenz von Sinusitiden, Polyposis nasi, Unverträglichkeit gegen ASS und andere NSAR

Asthma – Formen

Mischformen (allergisch, nichtallergisch)

- Häufig
- Übergang eines initial allergischen Asthmas in nichtallergische Formen
- Exazerbationen oft vorhanden
- Bei Säuglingen gelegentlich Übergang einer nichtallergischen, Infekt-getriggerten Atemwegsobstruktion in allergisches Asthma

Eosinophil vs. nicht eosinophil

- Unterscheidung durch eosinophile Granulozyten (Sputum und/oder Blut)
- Wenn eosinophil getriggert, meist gutes Ansprechen auf Glukokortikosteroide (GCS)
- Ggf. Möglichkeit einer Antikörpertherapie

Asthma – Formen

Schweres Asthma (allergisch, nicht allergisch)

- Trotz optimaler Therapie mit (hochdosierten) ICS und weiteren Controllern (v.a. LABA, ggf. auch systemischen GCS) weiterhin unkontrolliert oder
- Keine Möglichkeit des „Step-down,, der Therapie ohne dass die Symptomatik wieder unkontrolliert wird
- Dauerhaft Asthmasymptome von hoher Intensität und Variabilität
- Ständige Einschränkungen der täglichen Aktivitäten
- Häufige schwere Exazerbationen und reduzierte Lebensqualität
- Entscheidend ist hier die klinische Abgrenzung gegen das schwierig zu behandelnde Asthma (wichtige diagnostische Schritte sind der Ausschluss von Differenzialdiagnosen, Überprüfung der Therapieadhärenz, Überprüfung der richtigen Inhalationstechnik, Beachtung von möglichen persistierenden Triggern und Komorbiditäten)

Asthma – Formen

Anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion

- Akute Atemwegseinengung infolge körperlicher Belastung
- Oft im Laufsport bei Atmung in trockener, kalter Luft
- Häufig beeinträchtigender Reizhusten
- Entwicklung meist bis zu 5–10 min nach Belastungsende, seltener während Belastung; spontane Auflösung meist bis zu 45 min später
- Gutes Ansprechen auf inhalative Beta-2-Sympathomimetika oder Prophylaxe nach Vorbehandlung mit Beta-2-Sympathomimetika (diagnoseweisend)
- Häufig bei Asthmatikern; aber anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion kann auch ohne Asthmadiagnose asthmatische Symptomatik produzieren.

Raucher-assoziiertes Asthma

- Neutrophile Entzündung in den Atemwegen
- Eher schlechtes Ansprechen auf Kortikosteroide, FeNO erniedrigt
- CAVE: Übergangsform zwischen Asthma und COPD möglich

Asthma – Formen

Late-Onset-Asthma

- Erstmalige Manifestation im höheren Lebensalter, v.a. Frauen, meist nicht allergisch
- Bei älteren Patienten erkennbar durch Besserung einer bronchialen Obstruktion (FEV₁, Peak-Flow) und der Symptomatik nach Gabe von inhalativen und ggf. systemischen GCS
- Häufig erhöhter Bedarf an ICS
- Selten bei Vaskulitiden wie Churg-Strauss-Syndrom

Berufsasthma

- Teilursache in bis zu 15 % der Asthmaerkrankungen
- **Immunologische Reaktion auf Arbeitsstoffe**; u.a. Bäcker (Getreidemehlstäube), Futtermittelindustrie (schimmelpilzhaltiger Staub), Krankenpflege (Naturlatex), Tierhaltung
- **Nichtimmunologische Reaktion auf Arbeitsstoffe (chemisch-irritativ/toxisch)**; u. a. Kunststoffherstellung, Metallverarbeitung, Textilveredelung, Maler u. v. a.

Asthma – Formen

Asthma mit fixierter Atemflusslimitation

- Einige Patienten mit lange bestehendem Asthma
- Obstruktion, die auf Bronchospasmolyse akut und unter Controllertherapie im Verlauf nicht mehr reversibel ist
- Ursache vermutlich „airway remodeling“ mit Fibrosierung der Atemwege

Asthma bei Adipositas

- Untergruppe adipöser Asthmatiker mit schweren respiratorischen Symptomen und nur geringer eosinophiler Entzündung der Atemwege

Asthma in der Schwangerschaft

- Ein Drittel der Frauen erlebt eine Verschlechterung, ein Drittel eine Verbesserung und ein Drittel ein Gleichbleiben der Asthmasymptomatik.

Asthma – Formen

Exazerbationen bei Asthma

- Definiert als Episoden akuter Krankheitsverschlechterung
- Reaktion auf Risikofaktorexposition wie Allergene oder Umweltnoxen, Trigger wie kalte Luft oder Stress (z.B. Anstrengung) sowie (v.a. virale) Infektionen.
- Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die auslösenden Risikofaktoren für eine Exazerbation stark vom jeweiligen Asthmaphänotyp abhängen.
- Klinisch ist eine schwere Exazerbation gekennzeichnet durch einen Abfall des PEF oder der $FEV_1 < 60\%$ des persönlichen Grenzwerts.
- Inflammatorisches Infiltrat und Sputumzusammensetzung während einer Exazerbation unterscheiden sich deutlich von der Situation des stabilen Zustands.
- Dies legt den Schluss nahe, dass sich die pathogenetischen Mechanismen der Exazerbation von denen des stabilen Asthmas unterscheiden.
- Eine mögliche Erklärung der erhöhten Anfälligkeit des Atemwegsepithels für Rhinoviren oder Respiratory-Syncytial-Viren liegt in einem Defekt der angeborenen Immunabwehr für virale Infekte.

Asthma – allgemeine Diagnostik

Bei Verdacht auf Asthma aufgrund von Anamnese und klinischer Untersuchung muss die Diagnose anhand objektiver Tests zur Bestätigung der Atemwegsobstruktion gesichert werden.

	NVL-Kriterien (Erwachsene)	GINA-Kriterien 2016 (Erwachsene)
Spirometrie	FEV ₁ /VK < 0,70	FEV ₁ /FVC < 0,75; ein Wert > 0,75 normal
Reversibilitätstests		
Nach Inhalation von kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika	Nach Inhalation von ≥ 4 Hüben eines SABA FEV ₁ -Zunahme > 15 % (mind. 200 ml)	FEV ₁ -Zunahme um > 12% und > 200 ml vom Ausgangswert ^{**} ; höhere diagnostische Sicherheit bei Anstieg > 15% und > 400 ml
Nach hochdosierter ICS-Therapie für 4 Wo	FEV ₁ -Zunahme > 15 % (mind. 200 ml)	FEV ₁ -Zunahme um > 12% und > 200 ml (oder PEF um > 20%)*
Provokationstests mit bronchokonstriktorisches Stimuli		
Methacholin-Inhalation	Abfall der FEV ₁ > 20 %*	Abfall der FEV ₁ ≥ 20%*,***
Laufbelastung ⁺	Abfall der FEV ₁ > 10 %*	Abfall der FEV ₁ > 10% und > 200 ml
Und/oder zirkadiane PEF-Variabilität	> 20 % über einen Zeitraum von 3-14 Tagen, mind. 4 Messungen pro Tag	Durchschnittliche zirkadiane PEF-Variabilität von > 10% anhand einer 2 x täglichen PEF Bestimmung über 2 Wo

* Bezogen auf den Ausgangswert;** 10–15 min nach Inhalation von 200–400 µg Albuterol oder Äquivalent; *** mit Standarddosen Metacholin oder Histamin oder ≥ 15% bei standardisierter Hyperventilation, oder Provokation mit hypertoner Salz- oder Mannitol-Lösung, + standardisiert; FEV₁ = forcierte expiratorische 1-sec-Kapazität; VK = Vitalkapazität; FVC = forced vital capacity. Modifiziert nach Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.

Asthma – spezielle Diagnostik

Allergiediagnostik:

- Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern in der Haut (PRICK-TEST): hochsensitiv, risikolos
 - Nicht durchführen bei akuter Urtikaria (falsch positive Resultate) oder atopischer Dermatitis, sowie bei Antihistaminika- oder Antidepressiva-Einnahme
- Nachweis zirkulierender IgE-Antikörper im Blut (RAST), Gesamt-IgE (PRIST):
 - Diagnosefestigung
 - Verbesserte Indikationsstellung für die spezifische Immuntherapie, Möglichkeit des spezifischen serologischen Monitorings der erzielten immunologischen Effekte

Messung der fraktionierten Konzentration des exhalierten Stickoxids (FeNO):

- **Zustände mit erhöhtem FeNO:** eosinophiles Asthma und eosinophile Bronchitis, Atopie, allergische Rhinitis, evtl. im Rahmen viraler respiratorischer Infekte
- **Zustände mit erniedrigtem FeNO:** bei Rauchern, während Bronchokonstriktion
- **Diagnostische Bedeutung in Zukunft: Verlaufsbeurteilung des Therapieansprechens auf ICS**
 - FeNO > 50 ppb war in Studien teilw. assoziiert mit guten kurzzeitigen Ansprechen auf ICS
 - Dauerhaft hohe FeNO-Werte (> 50 ppb) unter hochdosierten ICS können ein Hinweis auf mangelnde Adhärenz, Allergenpersistenz oder starke intrinsische Krankheitsaktivität sein

Asthma – spezielle Diagnostik

Sputumdiagnostik:

- Anhand der Sputumdiagnostik kann die Entzündungsreaktion erfasst werden.
- Unterschieden wird eine eosinophile, gemischt eosinophil-neutrophile oder zellarme Entzündung.
- Diese Unterscheidung ist hilfreich in der Phänotypisierung des Asthmas und kann Einfluss nehmen auf die Therapie.
- Ein Beispiel ist die nicht allergische Form des Asthmas mit neutrophiler Entzündungsreaktion, die schlecht auf ICS anspricht.
- Auch beim Raucher-assoziierten Asthma findet man ein eher neutrophiles Zellbild.
- Bisher ist diese Diagnostik jedoch nur in Studien möglich (aufwendig, hohe Kosten).

Bestimmung der Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten im Serum:

- **Bezüglich der Grenzwerte herrscht noch keine Einigkeit in Fachinformationen oder Studien.**
- Folgende Unterteilung wird u.a. aktuell angewendet: normal: < 300 Zellen/ μ l, mittelwertig erhöht: 300–500 Zellen/ μ l, erhöht: > 500 Zellen/ μ l
- **Bedeutsam ist die Eosinophilie für die Indikationsstellung einer spezifischen Therapie im Sinne eines personalisierten Therapieansatzes, da sie der wichtigste Prädiktor für ein Ansprechen auf die Anti-IL-5-Therapie ist.**

Asthma- Therapieziele

Ziele

- Vermeidung von akuten/chronischen Krankheitserscheinungen
- Vermeidung einer Beeinträchtigung der physischen, psychischen und geistigen Entwicklung sowie einer Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Alltagsaktivitäten, Verbesserung der Lebensqualität sowie Reduktion der Letalität
- Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden und Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen (NW)
- Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität

In der Praxis bedeutet dies:

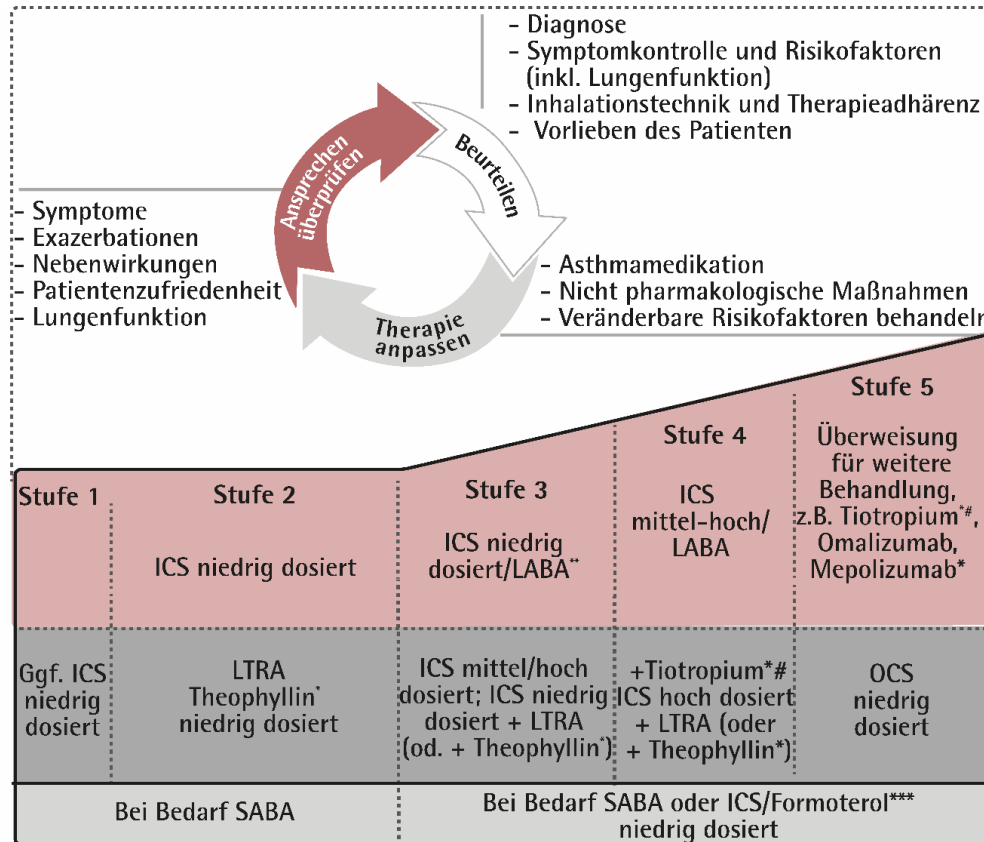
- Symptomkontrolle, seltene Exazerbationen bei uneingeschränkter körperlicher Aktivität
- Minimaler Bedarf an zusätzlichen kurz wirksamen Beta-2-Sympathomimetika
- Bestmögliche Lungenfunktion mit normalem, wenig variablem Peak-Flow
- Minimierung von Nebenwirkungen der Asthmatherapie

Wichtig: Mit Patienten über Erkrankung und Therapieerwartungen sprechen

Asthma – Therapiegrundlagen

- **Die Therapie und die Verlaufsbeurteilung des Asthmas orientieren sich am Grad der Asthmakontrolle.**
- Die medikamentöse Therapie hat die Unterdrückung der Entzündungsreaktion, die Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität sowie der Atemwegsobstruktion zum Ziel.
- Sie sollte immer durch nicht medikamentöse Maßnahmen ergänzt werden.
- Sie richtet sich aktuell nach **stufenweisen Empfehlungen für eine Therapie mit Bedarfs- und Dauermedikation** der aktuellen Asthma-Leitlinien (u.a. GINA, NHL)
- **Der Schweregrad des Asthmas wird ermittelt anhand des notwendigen Therapieschemas zur Kontrolle von Symptomen und Exazerbationen.**
- **Schweregrade des Asthma bronchiale:**
 - **Mildes Asthma:** gut kontrolliert mit einer Stufe 1 oder 2 Medikation (z.B. mit einer Bedarfsmedikation allein, oder einer niedrig dosierten Dauermedikation)
 - **Mittelschweres Asthma:** gut kontrolliert mit einer Stufe 3 Medikation (z.B. niedrig dosiertes ICS + LABA)
 - **Schweres Asthma:** notwendige Medikation der Stufe 4 oder 5 zur Kontrolle, oder fehlende Kontrolle unter dieser Medikation (z.B. hoch dosiertes ICS/LABA)

Asthma – Stufentherapie nach GINA guidelines 2016



* Nicht für Kinder < 12 J (cave: Tiotropium und Mepolizumab in D nur für Erwachsene zugelassen); ** Für Kinder von 6–11 J: bevorzugte Behandlung auf Stufe 3 ist ein mittelhoch-dosiertes ICS; *** Niedrig dosiertes ICS/Formoterol: Bedarfsmedikation für Pat., die niedrig dosiertes Budesonid/Formoterol od. niedrig dosiertes Beclometason/Formoterol als Dauer- und Bedarfstherapie verschrieben bekommen haben. # Tiotropium (Vernebler): Add-on-Therapie für Pat. mit Exazerbationen in der Anamnese; nicht indiziert bei Kindern < 12 J (in Deutschland < 18 Jahren). ©2016 Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Available from www.ginasthma.org.

Asthma – Medikamentöse Therapie I

Bedarfsmedikation (Reliever), Ziel: rasche Minderung der bronchialen Obstruktion:

- **1. Wahl**
 - Inhalative rasch wirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA): Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin; Formoterol (LABA) kann aufgrund seines schnellen Wirkeintritts wie ein SABA verwendet werden
 - **Beachte:** Formoterol als Reliever in Monotherapie (ohne ICS) nicht empfohlen!
- **Neues Reliever-Konzept nach GINA 2015 (MART/SMART-Konzept):**
Niedrig dosiertes ICS/Formoterol-Kombinationspräparat alternativ zu SABA:
ab Stufe 3 Einsatz von Formoterol + niedrig dosiertem ICS (Beclometason oder Budesonid)
nicht nur als Controller, sondern zusätzlich auch bedarfsweise, da dadurch eine niedrigere Exazerbationsrate im Vergleich zu anderweitiger Controllertherapie und bedarfsweisem SABA erreicht werden kann

Alternativen (nachrangige Wertigkeit):

- Inhalatives Anticholinergikum: Ipratropiumbromid
- SABA + inhalatives Anticholinergikum (fixe Kombination): Fenoterol + Ipratropiumbromid
- Rasch wirksames Theophyllin oder unretardiertes orales Beta-2-Sympathomimetikum oder systemisches GCS

Asthma – Medikamentöse Therapie II

Dauermedikation (Controller), Ziel: Reduktion der Entzündung in den Atemwegen

- **Inhalative Kortikosteroide (ICS)** z.B. Ciclesonid, Fluticason, Budesonid, Beclometason, Mometason
 - Indiziert bei unzureichend kontrolliertem Asthma (Erw./Jgdl./Ki.) (ggf. päparatespezifische Zulassungbeschränkungen beachten)
 - Steigerung der Dosis nach Kontrollgrad bzw. Stufenschema
- **Alternative:** Ergänzung von LABA in Kombination mit ICS oder fixe Kombination
- **Bei unzureichender Symptomkontrolle mit niedrig bzw. mittel-hoch dosiertem ICS:**
 - ICS + LABA (inhalativ): Beclometason/Formoterol, Budesonid/Formoterol, Fluticason/Salmeterol, Fluticasonfuroat/Vilanterol, Fluticason/Formoterol
 - Leukotrienrezeptorantagonist (Montelukast): orale Therapie als Alternative zu ICS; bei unzureichender Kontrolle kombiniert mit übrigen Controllern; Vorteil bei gleichzeitiger allergischer Rhinitis
- **Neuere Option Triple-Therapie:**
 - Langwirksames Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium mittels Soft-Inhaler als Zusatztherapie bei häufigen Exazerbationen und schlecht kontrolliertem Asthma (ab Stufe 4): ICS/LABA/LAMA

Asthma – Medikamentöse Therapie III

Nur in begründeten Fällen einzusetzen

- **Systemische GCS** (Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Fluocortolon, Triamcinolon): oral in niedrigster noch effektiver Dosis für unkontrolliertes Asthma trotz Ausschöpfen o. g. Controller (ab Therapiestufe 5) + bei akuter Exazerbation
- ICS über einen Vernebler (Studiendaten zu Pat. mit OCS-Bedarf zeigen, dass durch eine ICS-Therapie mit Vernebler die OCS-Dosis reduziert und die Exazerbationsrate gesenkt werden konnte)
- **Theophyllin**: möglich ab Stufe 3: als Zusatzmedikation zu einem ICS; auf Stufe 2: niedrig dosiert (nachrangige) Alternative zu ICS; unzureichende Kontrolle: in Kombination mit übrigen Controllern; nicht empfohlen für Kinder < 12 J
- **Antikörpertherapie im Sinne eines personalisierten Therapieansatzes:**
Voraussetzung für eine Verordnung ist eine exakte Phänotypisierung der Patienten, da diese Wirkstoffe nur bei Vorliegen bestimmter klinischer Voraussetzungen und Erfüllen bestimmter Laborkonstellationen eingesetzt werden sollen. Derzeit eingesetzte Wirkstoffe sind:
 - **Monoklonaler IgE-Antikörper** bei IgE-vermittelter Pathogenese nach Ausschöpfen der Asthma-Standardtherapie und Vorliegen der Zulassungsbedingungen
 - **Anti-IL-5-Antikörper** (subkutane oder intravenöse Applikation) bei Asthma mit hoher Eosinophilen-Konzentration im Differenzialblutbild.

Asthma – Therapie, Notfall

Bei klinischen Hinweisen auf eine bedrohliche Situation wie

- Hypoxie < 92 % O₂-Sättigung
- Hyperkapnie
- Bradykardie
- Tachykardie > 140 /min
- Tachypnoe > 35/min
- Silent lung
- Frustrane Atemarbeit

-> Sofortige intensivmedizinische Behandlung veranlassen!

Asthma – Therapieanpassung („Step-Down“)

Stufenweise Anpassung der Therapie in Abhängigkeit der Asthmakontrolle – „Step-Down“:

Warum:

- Um das minimal notwendige Therapieregime zum Erhalt der Asthmakontrolle zu erreichen
- Um den Patienten zu überzeugen, dass niedrigere Dosen nur zu erreichen sind, wenn die Dauermedikation wirklich regelmäßig angewendet wird.

Wann: Bei Erreichen und Erhalt der Asthmakontrolle über 3 Monate.

Wie reduzieren:

- Die ICS Dosen sollten um 25–50% reduziert werden in 3-monatigen Intervallen.
- Wenn möglich, ebenfalls Reduktion des Bedarfs raschwirkender SABA

Beachte: Bei zu schneller Reduktion der Controller-Therapie steigt das Exazerbationsrisiko.

Beachte: Die Patienten sollten einen genauen Behandlungsplan erhalten, wie und wann die alte Medikation im Falle einer Verschlechterung der Symptome wieder einzusetzen ist.

Beachte: Positive Bedingungen vor der Durchführung schaffen und Patienten gut vorbereiten/ begleiten, da hohe Gefahr einer deutlichen Compliance-Verschlechterung besteht, wenn der Versuch fehl schlägt.

Asthma – Therapieanpassung („Step-Up“)

Stufenweise Anpassung der Therapie in Abhängigkeit der Asthmakontrolle – „Step-Up“:

- **Dauerhaftes „Step-Up“ (Bei Nichtansprechen auf die initiale Behandlung)**
 - Wichtig vor „Step-Up“: Prüfung der Inhalationstechnik, Ausschalten von Triggern und Komorbiditäten, erneute Überprüfung der Asthmediagnose
 - Bei erneutem Nichtansprechen nach 2–3 Mo sollte zum alten Therapieregime zurückgekehrt und dann Alternativen bzw. eine Facharztüberweisung erwogen werden
- **Kurzzeitiges „Step-Up“: (für 1–2 Wochen):**
 - Kurzzeitige Erhöhung der Controller-Dosis mit ICS z.B. bei viralen Infekten oder saisonaler Pollenbelastung
 - Kurzzeitige Gabe orale Kortikosteroide im Falle einer schweren Exazerbation (PEV, $FEV_1 < 60\%$ des Sollwerts) und bei fehlendem Ansprechen auf eine Steigerung in Bedarfs- und Dauermedikation für 2–3 Tage
- **„Step-Up“-Anpassung „von-Tag-zu-Tag“:**

Bei Verwendung von ICS/Formoterol als Dauertherapie + Bedarfsmedikation wird die Bedarfsdosierung entsprechend der Symptomatik täglich angepasst bei gleichbleibender Dosierung der Dauertherapie

Asthma - Asthmakontrolle

Empfohlene Schritte der Beurteilung des Asthmas nach neuesten GINA Guidelines 2016

1. Prüfung der Asthmakontrolle (Symptomkontrolle + Risiko für schlechtes Outcome)

- Prüfung der Symptomkontrolle der letzten 4 Wochen (geeignete Tools für die klinische Praxis sind z.B. Asthma-Fragebögen wie Asthma-Kontrolltest [ACT] oder Asthma-Tagebücher mit PEF-Variabilitätsmessungen)
- Feststellung möglicher Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome
- Lungenfunktionsprüfung

2. Beurteilung der aktuellen Asthmatherapie

- Dokumentation der aktuellen Behandlung
- Inhalationstechnik beobachten, Adhärenz und Nebenwirkungen erfragen
- Behandlungsplan festlegen
- Patienten in Bezug auf seine Erwartungen befragen

3. Erfassung von Komorbiditäten

Rhinitis, Rhinosinusitis, gastro-ösophagealer Reflux, Adipositas, obstruktive Schlafapnoe, Depression und Angststörungen können u.a. die Asthmakontrolle beeinflussen und den Asthmaphänotyp verändern.

Asthma – Asthmakontrolle

In die Beurteilung des schlechten Outcome fließen eine Vielzahl an Parametern ein (im Folgenden eine Auswahl):

- **Modifizierbare Risikofaktoren für eine Exazerbation:**
u.a. hoher SABA-Bedarf, inadäquate ICS-Therapie, schlechtes Ansprechen auf eine ICS-Therapie, falsche Inhalationstechnik, mangelhafte Adhärenz, niedrige FEV₁ (besonders bei einem Wert < 60% vom Soll), psychologische oder sozioökonomische Probleme, permanente Triggerexposition, Komorbiditäten, Sputumeosinophilie oder Eosinophilie i.S.
- **Anzahl der Exazerbationen und Klinikaufenthalte innerhalb der letzten 12 Mo**
- **Risiko für eine fixierte Obstruktion:**
u.a. fehlendes Ansprechen auf eine ICS-Therapie, niedrige initiale FEV₁
- **Risikofaktoren für Nebenwirkungen:**
u.a. häufige Einnahme von OCS, Langzeittherapie mit hochdosierten und/oder hochpotenten ICS, schlechte Inhalationstechnik

Filmbeitrag 1: Wie ist der Status quo im Bereich des Asthmamanagements?

Einleitung



Herr Prof. Herth von der Universität Heidelberg berichtet in folgendem Filmbeitrag etwas zum aktuellen Status quo im Bereich der Diagnostik, Therapie und Kontrolle des Asthmas.

Weiterführende Informationen finden Sie im Einführungsteil dieser CME-Fortbildung.“

Filmbeitrag 2: Schweres unkontrolliertes Asthma – eine Herausforderung für Diagnostik und Therapie

Einleitung



Herr Prof. Herth von der Universität Heidelberg berichtet in folgendem Filmbeitrag über die Diagnostik und Therapie des schweren therapierefraktären Asthmas.

Filmbeitrag 3: Maßgeschneidertes Device in der Therapie von Atemwegserkrankungen (Schwerpunkt Asthma)

Einleitung



Herr Prof. Herth von der Universität Heidelberg berichtet in folgendem Filmbeitrag etwas zu den Grundlagen und den verschiedenen Techniken der Inhalationstherapie. Er geht auf Anwendungsfehler ein und gibt Hinweise zur korrekten Anwendung.

Filmbeitrag 4: Aktuelle Fragestellungen in der Asthmatherapie

Einleitung



Herr Prof. Herth von der Universität Heidelberg geht in diesem Filmbeitrag auf wichtige aktuelle Fragestellungen in der Asthmatherapie ein.

Asthma - Anhang

Auf den folgenden Seiten stehen Ihnen nützliche Zusatzinformationen für die klinische Praxis aus folgenden Bereichen zur Verfügung:

- Inhalationstherapie
 - Übersicht der häufigsten Anwendungsfehler in der Inhalationstherapie
 - Übersicht der wichtigsten Vor- und Nachteile der Inhalationssysteme im Vergleich
 - Übersicht mit den wichtigsten Anwendungshinweisen der beiden Systeme pMDI und TPI
- Asthmatherapie
 - Empfehlungen für die initiale Dauertherapie
 - Übersicht verschiedener ICS-Dosierungen für die Dauertherapie
 - Therapiealgorithmus bei schwerem Asthma

Asthma – Anhang: Inhalationstherapie

Übersicht der häufigsten Anwendungsfehler in der Inhalationstherapie

Dosieraerosole	Trockenpulverinhalatoren
Fehlendes Schütteln vor Anwendung	Fehler beim Befüllen des Device
Ausatmung vor Inhalation unterlassen	Expiration in das Device vor oder nach der Inhalation
Mehrfache Auslösung des Inhalators während Inhalation	Zu zögerliche und schwache Inspiration
Auslösung der Wirkstofffreisetzung erst gegen Ende der Inhalation	Vorzeitiger Stopp der Inhalation
Fehlendes Atemanhalten nach Inhalation	Atem anhalten nach Inhalation unterlassen
	Inhalationserfolg nicht überprüft
Weitere Anwendungsfehler: falsche Körperhaltung, falsches Halten des Device, zu kurze Wartezeit zwischen den Sprühstößen (mind. 30 sek), falsche Platzierung des Mundstücks	

Asthma – Anhang: Inhalationstherapie

Übersicht der wichtigsten Vor- und Nachteile der Inhalationssysteme im Vergleich

	Vorteile	Nachteile
Dosieraerosole	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe, flussunabhängige Dosiskonstanz • Konstante, flussunabhängige Partikelgröße • Geringes Kontaminationsrisiko • Handlich 	<ul style="list-style-type: none"> • Gute Koordination erforderlich • Hohe Deposition im Mund-Rachen-Raum, v.a. bei mangelhafter Inhalationstechnik • Dosiszählwerk fehlt häufig
Atemzuggetriggert	<ul style="list-style-type: none"> • Siehe Dosieraerosole • Keine Koordinationsprobleme 	<ul style="list-style-type: none"> • S. Dosieraerosole, aber ohne Koordinationsaussage • Keine Verwendung mit Spacer möglich
Mit Spacer	<ul style="list-style-type: none"> • Weniger Koordinationsprobleme • Reduzierte Deposition im Mund-Rachen-R. • Verbesserte pulmonale Deposition • Hilfreich bei akuten Exazerbationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Unhandlich und teurer • Gefahr von Dosierungsfehlern (mehrfaches Auslösen, verzögerte Inhalation etc.) • Reinigungsaufwand
Pulverinhalatoren	<ul style="list-style-type: none"> • Einfach transportierbar, handlich • Erforderliche Koordination reduziert • Mehrdosissysteme meist mit Zählwerk • Multiple Feedbackmechanismen • Rasch anwendbar • Nachfüllbare Systeme möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Abhängigkeit vom inspiratorischen Atemfluss • Rasche starke Inspiration erforderlich • Hohe Deposition im Mund-Rachen-Raum, v.a. bei mangelhafter Inhalationstechnik • Feuchtigkeitsempfindlichkeit • Vorbereitung der Inhalation erfordert v. a. bei Eindosis-Systemen manuelles Geschick
Vernebler	<ul style="list-style-type: none"> • Für alle Altersgruppen geeignet • Keine Koordination erforderlich • Diverse Verneblertechniken verbessern Dosisgenauigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Unhandlich, zeitaufwändig • Ungenauigkeiten bei Dosis und Partikelgröße • Reinigungsaufwand • Hohes Kontaminationsrisiko

Asthma – Anhang: Inhalationstherapie

Übersicht zu den wichtigsten Anwendungshinweisen der beiden Systeme pMDI und TPI

Dosieraerosole	Trockenpulverinhalatoren
Entfernen der Mundstückkappe	Inhalator öffnen, ggf. Kappe abnehmen
Inhalator schütteln	Korrekte Einlage und Durchstechung der Kapsel oder Vorbereitung des entsprechenden Systems
Tiefe Ausatmung (nicht in den Inhalator) vor der Auslösung der Wirkstofffreisetzung	Tiefe Ausatmung vor Auslösung (CAVE: nicht in Device ausatmen, da Verklumpungsgefahr der Substanz besteht)
Mundstück mit Zähnen und Lippen fest umschließen	Mundstück mit Zähnen und Lippen fest umschließen
Inhalator während des Auslösens senkrecht und mit dem Mundstück nach unten halten, Kopf leicht nach hinten neigen	Inhalator während Inspiration in der für das jeweilige System vorgesehenen Ausrichtung halten, Kopf leicht nach hinten neigen
Langsam einatmen (ca. 5 sek)	Zu Beginn der Inhalation tief einatmen bis volle Lungkapazität erreicht ist*.
Im Anschluss Atem anhalten, solange wie es möglich ist (möglichst 5-10 sek)	Im Anschluss Atem anhalten, solange wie es möglich ist (möglichst 5-10 sek)
Nicht in den Inhalator ausatmen	Nicht in den Inhalator ausatmen
Schließen des Geräts nicht vergessen	Schließen des Geräts nicht vergessen
Bei ICS-Inhalation Mund ausspülen	Bei ICS-Inhalation Mund ausspülen

* Stellungnahme der deutschen Atemwegsliga zur Inhalationsgeschwindigkeit bei Pulverinhalatoren 2014: Es kann sinnvoll sein, die Inhalation nach Angaben des Beipackzettels durchzuführen, um genau die geprüfte Wirkung (nicht mehr, aber auch nicht weniger) anzustreben. Aus diesem Grund empfehlen einige Hersteller von Pulverinhalatoren eine langsame Einatmung, also die Atemtechnik, welche bei der Prüfung vor der Zulassung zur Anwendung kam. Mod. nach Melani A et al. 2011.

Asthma – Anhang: Empfehlungen für die initiale Dauertherapie

Empfehlungen für die initiale Dauertherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen		
Controllerverordnung	Stufe	Klinische Symptome
Keinen Controller	Stufe 1	Asthmasymptome/SABA-Bedarf < 2/Mo, kein nächtliches Erwachen, fehlende Risikofaktoren für Exazerbationen/keine Exazerbation im letzten Jahr
Niedrig dosiertes ICS	Stufe 1	Erwägen bei Patienten mit Risikofaktoren für Exazerbationen
Niedrig dosiertes ICS	Stufe 2	Keine regelmäßigen Asthmasymptome, aber ein oder mehrere Risikofaktoren für Exazerbationen (z.B. schlechte Lungenfunktion, Bedarf an OCS aufgrund der Exazerbation oder Intensivaufenthalt)
Niedrig dosiertes ICS	Stufe 2	Asthmasymptome oder SABA-Bedarf zwischen 2 x/Mo und 2x/Wo, oder nächtliches Erwachen aufgrund des Asthmas 1 x - oder mehrmals/Mo
Niedrig dosiertes ICS LTRA oder Theophyllin	Stufe 2	Asthmasymptome oder SABA-Bedarf > 2 x/Wo
Mittel-/Hochdosiertes ICS od. niedrig dosiertes ICS/LABA	Stufe 3, 4	Schwerwiegende Asthmasymptome während der meisten Tage; nächtliches Erwachen wegen Asthma 1 x oder mehrmals/Wo, v.a. wenn ein Risikofaktor vorhanden ist
Kurzzeitige OCS + Start reguläre Controllertherapie mit hochdosierten ICS od. mittel-dosierten ICS/LABA	Stufe 4, 5	Erstvorstellung des Patienten mit schwerem unkontrollierten Asthma oder einer akuten Exazerbation

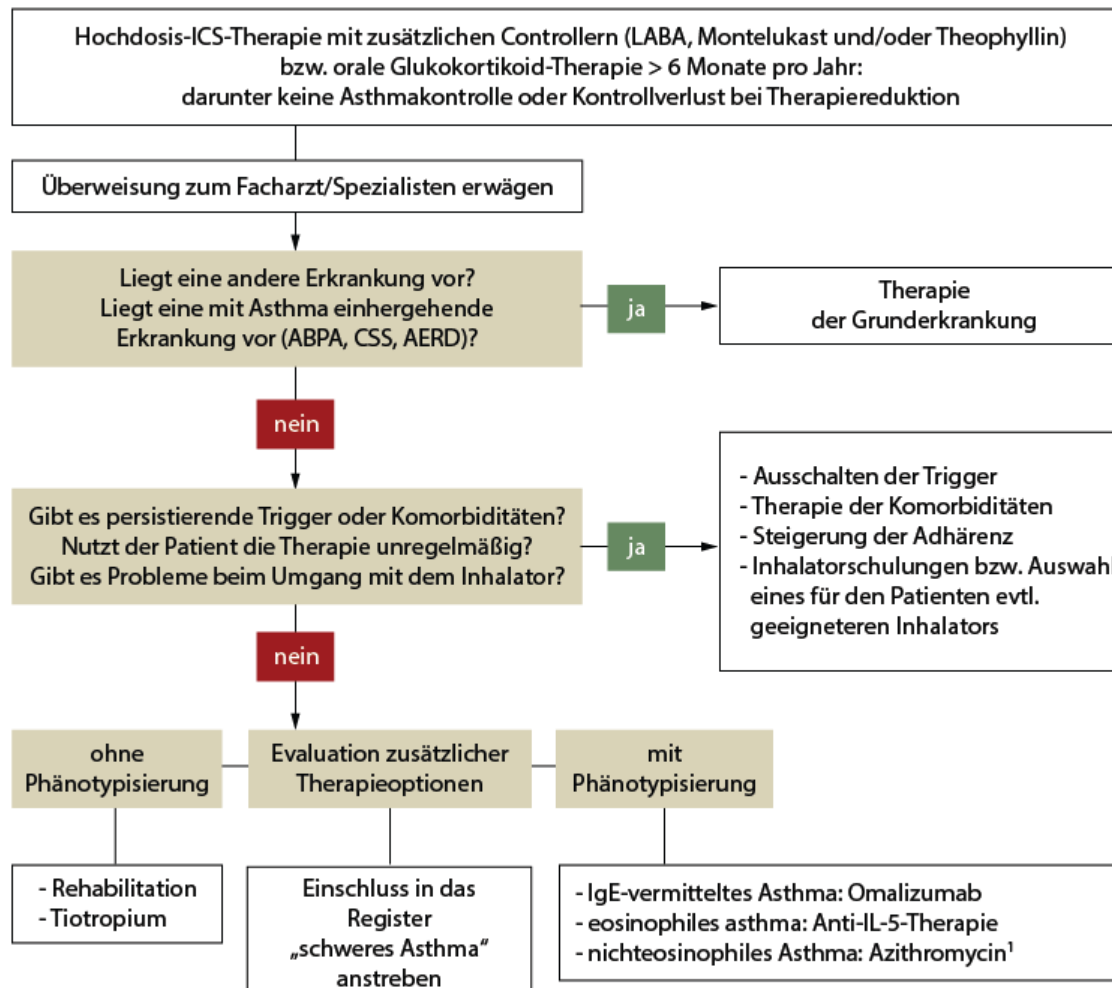
Asthma – Anhang: ICS-Dosierungen für die Dauertherapie

Übersicht der ICS-Dosierungen für die Dauertherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen

Wirkstoffe	Tägliche Dosis (in µg)		
	Niedrig	Mittel-Hoch	Hoch
Beclometasone Dipropionat (HFA)*	100–200	> 200–400	> 400
Budesonid (DPI)	200–400	> 400–800	> 800
Ciclesonid (HFA)	80–160	> 160–320	> 320
Fluticasonefuroat (DPI)	100	Nicht erhältlich	200
Futicasonpropionat (DPI, HFA)	100–250	> 250–500	> 500

DPI: Dry powder inhaler = Trockenpulverinhalator; HFA: Hydrofluoroalkan Dosieraerosol; * Laut Fachinformation entspricht eine Dosis von 100 µg Beclomethason in Präparaten mit extrafeiner Partikelgrößenverteilung (wie Ventolair®, Foster® oder Inuvair®) jeweils einer Dosis von 250 µg Beclomethason in Präparaten mit einer herkömmlichen Partikelgrößenverteilung. Modifiziert nach Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016.

Asthma – Anhang: Therapiealgorithmus bei schwerem Asthma



¹ Bei niedriger Bluteosinophilenzahl ($< 0,2 \times 10^9/L$ unter systemischer Glukokortikoidkarenz) und unter Beachtung eventueller Kontraindikationen für eine Makrolid-Therapie ICS, inhalatives Glukokortikoid; LABA, langwirksames inhalatives Betamimetikum; ABPA, allergische bronchopulmonale Aspergillose; CSS, Churg-Strauss-Syndrom; AERD, Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (ASS-Intoleranz); IgE, Immunglobulin E; IL, Interleukin; Lommatzsch M, Virchow JC: Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 847–55. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0847

Gesamtes Literaturverzeichnis für Einführung und Filminhalte

1. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. <http://www.versorgungsleitlinien.de>
2. Chung KF et al., International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43:343–373.
3. GAP-Studie = GRAZAX®-Asthma-Präventionsstudie
4. Gillissen A, Welte T, Weißbuch Lunge 2014, 4. Auflage – Frisch Texte Verlag.
5. GINA Executive and Science Committee. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, U.S. Department of Health and Human Services, 2016
6. Holgate ST, Wenzel S, Asthma Primer. Nature 2015; 1:1–22.
7. Kenn K, Schwieriges Asthma - Differenzialdiagnosen und therapeutische Optionen. Pneumologie 2008, 5:32–39.
8. Krögel C, Pumpe K, Anwendung der Inhalationstherapie bei Asthma und COPD in der allgemeinärztlichen Praxis .
9. Krüll M, Welches Device für welchen Patienten? Inhalationstherapie bei Asthma bronchiale. PNEUMONEWS 2015; 7 (3):36–40.
10. Laube BL et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011;37(6):1308-31
11. Lommatzsch M. Therapie des refraktären Asthma mit Antikörpern. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141:790–793.
12. Lommatzsch M, Geißler C. Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas - Wer profitiert von der neuen Antikörpertherapie? PNEUMONEWS 2016; 8(3):39–44.
13. Lommatzsch M, Virchow JC: Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2014; 111: 847–55.
14. Anwendung der Inhalationstherapie bei Asthma und COPD in der allgemeinärztlichen Praxis
15. Taube C, Asthma bronchiale – personalisierte Therapie am Horizont?Allergo J Int 2014; 23: 246–251.
16. Thai Dinh Q, Bals R. State of the Art: Allergologie. Allergie ist eine moderne Epidemie des 21. Jahrhunderts. Kompendium Pneumologie 2015; 9(1):32–32.
17. Virchow JC, Asthma bronchiale - Fortschritte in den letzten 10 Jahren und Perspektiven für die weitere Entwicklung. Pneumologie 2013; 10 [Suppl 1]:16–22.
18. Virchow JC Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma - A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(16):1715-1725.