

## Patienten-Management

# Therapie-refraktäre Asthmasymptome

Thomas Rothe, Jörg Leuppi und die Mitglieder der «Arbeitsgruppe Asthma» der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie

Im klinischen Alltag wird das Ziel, Asthmasymptome mit einer Richtlinien-orientierten Therapie zu unterdrücken, oft nicht erreicht. Der folgende Artikel möchte helfen, Erwachsene mit Therapie-refraktären Asthmasymptomen identifizieren zu können, und aufzeigen, welche Optionen dann zur Verfügung stehen.

## Einleitung

Die erste Fassung der internationalen Asthma-Richtlinien (GINA [1]), die 1995 publiziert worden war, hinterliess beim Leser den Eindruck, dass Asthmasymptome mit einer Guideline-orientierten Therapie zuverlässig unterdrückt werden können. Im klinischen Alltag wird dieses Ziel jedoch öfters nicht erreicht [2]. Im Jahr 2004 publizierten Bateman et al. die GOAL-Studie [3], die zeigen konnte, dass sogar im Rahmen eines Studienprotokolls und trotz hoher Dosis eines Kombinationspräparates aus inhalierbarem Kortikosteroid (ICS) und langwirkendem Beta-Agonisten (LABA) – analog der Therapiestufe 4 der GINA-Guidelines – in bis zu 30% der Fälle keine ausreichende Asthmakontrolle möglich war.

## Häufige Asthma-Phänotypen

Im Idealfall sollte die Therapie des Asthmas auf den individuellen Phänotyp ausgerichtet sein. Die Cluster-Analyse von Haldar et al. [4] identifizierte drei wichtige Asthma-Phänotypen: Eine grosse Gruppe bestand aus Patienten mit «*early-onset*», primär allergischem Asthma» mit Konkordanz von Intensität der eosinophilen Entzündung in den Atemwegen und Asthmasymptomen. Diese Symptome sind Ausdruck der bronchialen Hyperreaktivität (BHR) der Atemwege. Weiterhin wurde eine Gruppe mit «*late-onset*-Asthma mit Eosinophilie» identifiziert, bei dem IgE-vermittelte Reaktionen gegen exogene Allergene keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Haldar nannte diesen Phänotyp *inflammatory predominant type*. In manchen dieser Fälle fehlen BHR und typische Asthmasymptome fast vollständig. Aufgrund einer zunehmenden entzündlichen Schwellung der bronchialen Mukosa entwickelt sich eine auf Beta-Agonisten (BA) nicht reversible Obstruktion mit konsekutiver Belastungsdyspnoe, die sich grund-



Thomas Rothe

ABPA	Allergische bronchopulmonale Aspergillose
ACOS	Asthma-COPD-Overlap-Syndrom
ACT	Asthma Control Test (Asthma-Kontroll-Test)
BA	Beta-Agonist
BHR	Bronchiale Hyperreaktivität
cF	Zystische Fibrose
CHES	Chronisch hyperplastische eosinophile Sinusitis
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CSS	Churg-Strauss-Syndrom
EAA	Exogen allergische Alveolitis
FeNO	Forced expired Nitritoxid (exhalierbares NO)
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in the first second (Einsekundenvolumen)
GINA	Global Initiative of Asthma (Internationale Asthma-Guidelines)
GÖR	Gastro-ösophagealer Reflux
ICS	Inhaled corticosteroid (inhalierbares Kortisonpräparat)
IPPB	Intermittent positive pressure breathing (Überdruckbeatmung mit Vernebelung von Medikamenten)
LABA	Long acting beta agonist (lang wirkender Beta-Agonist)
LAMA	Long acting muscarinic antagonist (lang wirkendes Anticholinergikum)
LLN	Lower limit of normal (5er-Perzentile der Normalverteilung der Werte)
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PF	Peak flow (Spitzenfluss)
SABA	Short acting beta agonist (kurz wirkender Beta-Agonist)
SAMA	Short acting muscarinic antagonist (kurz wirkendes Anticholinergikum)
VCD	Vocal cord dysfunction (Dysfunktion der Stimmbänder)

legend von der Klinik des Anstrengungsasthmas unterscheidet. Dieser Asthma-Phänotyp, der erstmalig von Turner-Warwick [5] als *drifter's type of asthma* beschrieben worden war, kann eine COPD imitieren. Der Nachweis einer Bluteosinophilie und eines hohen FeNO (exhalierendes Nitrit-Oxid) hilft dabei, auf die eosinophile Entzündung in den Atemwegen zu schließen. Mit einem mehrtägigen oralen Kortisonstoss (*steroid trial*) von ca. 40 mg Prednisolon-Äquivalent täglich lässt sich oft eine Normalisierung der FEV<sub>1</sub> erreichen.

Haldars Studie, wie auch die Cluster-Analyse von Moore et al. [6], beinhalteten eine Gruppe mit «*late-onset-, nicht-atopischem Asthma bei übergewichtigen Frauen*». Trotz ausgeprägter Asthmasymptomatik findet sich

endobronchial keine Häufung von Entzündungszellen (paucigranulozytär). Diese Patientinnen sprechen nur gering auf therapeutische Kortikosteroide an. Durch die Gabe hochdosierter Kortikosteroide steigt aber das Risiko einer weiteren Gewichtszunahme und eines Steroiddiabetes.

Um den individuellen Asthma-Phänotyp eines Patienten zu identifizieren, sind eine ausführliche Asthma- und Allergieanamnese sowie eine Allergiediagnostik erforderlich. Weiterhin sollte der FeNO-Wert kontrolliert werden. Ergibt er keinen Hinweis auf eine eosinophile Entzündung, sind ein induziertes Sputum bzw. alternativ eine Biopsie der bronchialen Mukosa sinnvoll, um herauszufinden, welcher Zelltyp bei der bronchialen Entzündung dominiert. Neben einer Eosinophilie findet sich gelegentlich eine neutrophile Entzündung. Das «neutrophile Asthma» ist im zeitlichen Verlauf oft nicht stabil [7]. Es kann Ausdruck eines Nikotinkonsums sein, einer chronischen Infektion z.B. mit *Clamydia pneumoniae*, bzw. es resultiert manchmal daraus, dass eine primär eosinophile Entzündung über längere Zeit mit höheren Dosen von Kortikosteroiden behandelt worden ist.

**Tabelle 1:** Kriterien der Asthmakontrolle nach GINA.

Asthmasymptome/ Befunde	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliert (eine positive Antwort)	Nicht kontrolliert
Symptome im Tagesverlauf	Nie (bzw. seltener als 2x pro Woche)	>2x pro Woche	Mehr als drei Kriterien des teilweise kontrol- lierten Asthmas erfüllt
Einschränkungen im täglichen Leben durch das Asthma	Keine	Bestehende Einschränkungen	
Nächtliche Asthmasym- ptome (Husten, Atemnot)	Keine	Kommt vor	
Einnahme einer Bedarfs- medikation	Keine (max. 2x pro Woche)	Mehr als 2x pro Woche	
Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> oder PF)	Normal	<80% des individuel- len Bestwertes (sofern bekannt) bzw. des Normwertes	

### Unkontrollierte Asthmasymptome trotz intensiver Therapie

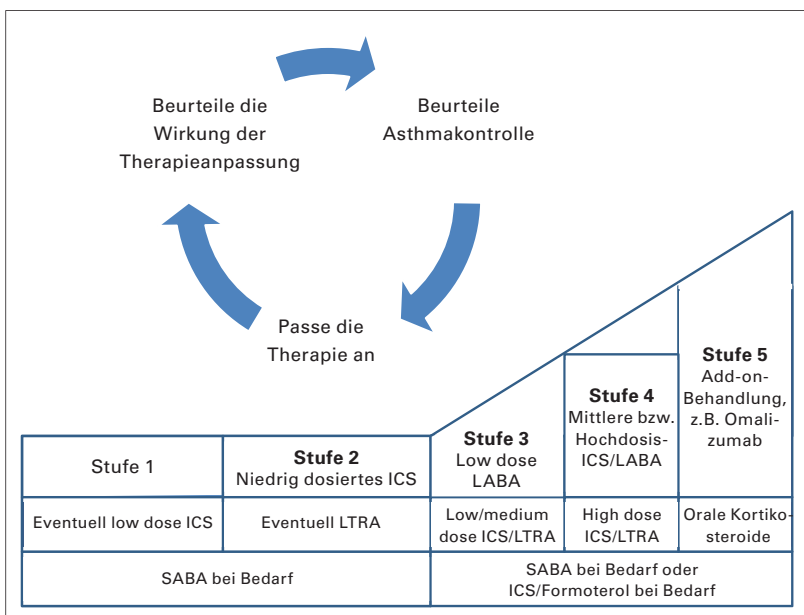
Bei kontrolliertem Asthma treten Asthmasymptome nur selten auf, und Aktivitäten des täglichen Lebens sind nur gelegentlich eingeschränkt. Der Grad der aktuellen Asthmakontrolle lässt sich durch verschiedene Verfahren evaluieren:

1) GINA-Fragen zur Asthmakontrolle (Tab. 1), die auf gezielten Asthmasymptomen der letzten Woche und einer aktuellen FEV<sub>1</sub> basieren. Die aktuelle FEV<sub>1</sub> muss zur «individuell besten FEV<sub>1</sub>» in Vergleich gesetzt werden. Sie sollte bei jedem Asthmapatienten in einer stabilen Phase des Asthmas oder nach einer intensiven Steroidtherapie ermittelt werden.

2) Asthma-Kontroll-Test (ACT®) [8], der die Symptome der letzten vier Wochen erfasst und in vielen Sprachen erhältlich ist.

3) Peak-flow-(PF-)Monitoring. Eine ausreichende Asthmakontrolle liegt vor, wenn die tägliche PF-Variabilität geringer als 20% (idealerweise 10%) ausfällt.

Bei unzureichender Asthmakontrolle liegt oft eine vermehrte PF-Variabilität vor. Hier ist eine längerfristige Intensivierung der Therapie notwendig. Auch bei primär guter Asthmakontrolle können virale Atemwegsinfekte [9] und eine Allergenexposition zu einem Verlust der Asthmakontrolle führen. Kommt es zur Exazerbation, ist ein kurzer Steroidstoss erforderlich. Danach gelingt es meist wieder, das Asthma mit der vorbestehenden



**Abbildung 1:** GINA-Therapiestufen des Asthmas.

Medikamentendosis zu kontrollieren. Eine weitere Ursache von Exazerbationen ist die Reduktion der Dosis therapeutischer Kortikosteroide [10], das heisst, eine individuell notwendige Schwellendosis an Kortikosteroiden wurde unterschritten. In diesem Fall muss die Steroidmedikation langfristig wieder über die Schwelle erhöht werden.

Lässt sich trotz einer ausgebauten Asthmatherapie entsprechend der Stufen 4 und 5 der GINA-Guidelines (Abb. 1) keine ausreichende Asthmakontrolle erzielen, ist eine medizinische Abklärung erforderlich, um herauszufinden, warum die Symptome Therapie-refraktär sind. Die Patienten weisen eine verminderte Lebensqualität auf [11], riskieren fatale Exazerbationen wie auch relevante Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente und verursachen hohe Krankheitskosten. Die nötigen Abklärungen sollten in Zusammenarbeit mit einem Spezialisten erfolgen.

Zwei Fragen stellen sich dabei:

- 1) Handelt es sich wirklich um ein Asthma oder vielmehr um ein Syndrom, das ein Asthma imitieren kann?
- 2) Wenn es sich doch um Asthma handelt, existieren Faktoren, die es komplizieren und es deshalb schwierig machen, das Asthma zu kontrollieren?

## Syndrome, die ein Asthma imitieren können

### Vocal cord dysfunction

Die *vocal cord dysfunction* (VCD) stellt eine dynamische, inspiratorische Obstruktion des Larynx dar, die sowohl ein Asthma imitieren, wie auch komplizieren kann [12]. Sie tritt manchmal infolge eines gastroösophagealen Refluxes (GÖR) oder einer chronischen Sinusitis mit *post nasal drip* auf. Die VCD wurde auch im Rahmen einer Konversionsstörung beschrieben.

**Tabelle 2:** Asthma-komplizierende Faktoren.

– Aktiv- und Passivrauchen
– Exposition gegenüber unspezifischen Atemwegsirritantien (z.B. am Arbeitsplatz)
– Unzureichende Inhalationstechnik
– Ungenügende Therapie-Adhärenz (speziell bei ICS)
– Fortwährende Allergenexposition (bekanntes oder unbekanntes Allergen, auch bei der Arbeit)
– Gastroösophagealer Reflux
– Chronische Rhinosinusitis
– Häufige virale Atemwegsinfekte
– <i>Vocal cord dysfunction</i>
– Hyperventilation ( <i>dysfunctional breathing</i> )

### Asthma COPD Overlap Syndrome

Das GINA-update 2014 nahm neu den Ausdruck *Asthma COPD Overlap Syndrome* (ACOS) auf [13]. Dies erklärt, warum manche Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und Symptomen von Asthma nicht adäquat auf eine anti-asthmatische Therapie ansprechen. Diese sollten als ACOS identifiziert und nicht als schweres Asthma fehldiagnostiziert werden.

### Aspergillose

Das Auftreten einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA), einer komplexen Sensibilisierung auf *Aspergillus fumigatus*, die neben allergenspezifischen IgE- und IgG-Antikörpern auch eine T-zelluläre Hyperergie gegen *Aspergillus* umfasst, kann ein vorbestehendes Asthma komplizieren. Neben einem positiven Pricktest lassen sich im RAST/CAP-Test (Radio-Allergo-Sorbens-Test) im Serum humorale IgE-Antikörper gegen *Aspergillus fumigatus* nachweisen. Als Screening eignet sich der Phadia-CAP m3. Eine hohe Spezifität und Sensitivität für die ABPA besitzt der Nachweis allergenspezifischer IgE gegen *Aspergillus fumigatus* 4 und 6 (m221, m222). Zur Diagnose werden des Weiteren ein hohes Gesamt-IgE (>1000 UI) und der Nachweis zentraler Bronchiektasen im *high resolution CT* gefordert [14].

### Eosinophile Granulomatose

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, früher Churg-Strauss-Syndrom (CSS) genannt, die auch das Lungenparenchym umfasst, besitzt oft eine lange Latenzphase, in der nur Symptome eines schweren hocheosinophilen Asthmas vorliegen, bis dann nach Jahren der Nachweis der Vaskulitis gelingt [15].

### Exogen-allergische Alveolitis

Die exogen-allergische Alveolitis (EAA) ist eine primär restriktive Erkrankung des Lungeninterstitiums. Bei Patienten mit Farmerlunge, bei denen arbeitsbedingt grössere Mengen Feinstaub auch bronchial deponiert werden, kann sich zusätzlich eine bronchiale Obstruktion entwickeln, die unter Umständen Anlass zur Verwechslung mit einem Asthma gibt [16].

### Zystische Fibrose

Bei Erwachsenen bis ungefähr zum 40. Lebensjahr sollte bei Therapie-refraktären bronchialen Symptomen auch die zystische Fibrose mit in die Differentialdiagnose aufgenommen werden.

## Schwer zu kontrollierendes Asthma (difficult-to-control)

Tabelle 2 listet Faktoren auf, die ein Asthma so komplizieren können, dass eine ausreichende Asthmakontrolle verunmöglicht wird. Nach den häufigsten Faktoren

sollte bereits in der Hausarztpraxis gesucht werden. Eine ungenügende Inhalationstechnik lässt sich vermeiden, wenn der Patient aufgefordert wird, zu jeder Kontrolle sein Inhalativum mitzubringen und die Einnahme zu demonstrieren. Offene Fragen, ausgerichtet auf das Vorliegen von Ängsten bezüglich der chronischen Erkrankung bzw. der eingesetzten Medikamente, erlauben es oft, Hinweise auf eine ungenügende therapeutische Adhärenz, vor allem beim Einsatz von Kortikosteroiden, zu erhalten. Aufgrund emotionaler Bindung des Patienten oder seiner Familie verbleibt die Hauskatze, die als verantwortliches Allergen identifiziert worden war, oft im Haushalt, ohne dass der Patient dies so aktiv kommuniziert. Unbekannte Allergene, unter anderem am Arbeitsplatz (inkl. unspezifischer inhalativer Noxen), können eine adäquate Asthmakontrolle verunmöglichen.

Das Rauchen reduziert die Wirkung oraler [17] wie auch inhalativer Kortikosteroide [18] bei Asthma. Psychogene Hyperventilation tritt bei Asthmatikern gehäuft auf, und es fällt den oft Betroffenen schwer, sie von einer bronchialen Obstruktion zu unterscheiden [19].

Die Identifikation von Faktoren, die Asthma komplizieren können und es damit schwierig zu kontrollieren (*difficult-to-control*) machen, ist für die Patienten überaus wichtig und benötigt die Mithilfe des Spezialisten. Die Vermeidung bzw. Behandlung komplizierender Faktoren sollte dazu führen, dass eine ausreichende Asthmakontrolle möglich wird. Lassen sich keine solchen Faktoren identifizieren bzw. behandeln, muss von einem «schweren Asthma» ausgegangen werden.

### Die Definition des schweren Asthmas

Wird bei Vorliegen einer Therapie-refraktären Asthmasymptomatik die Diagnose Asthma bestätigt, und finden sich im Rahmen der Abklärungen (Abb. 2) keine eliminierbaren Faktoren, die es schwierig zu kontrollieren machen, muss von einem «schweren Asthma» (*severe asthma*) ausgegangen werden. Die Kriterien für das Vorliegen eines schweren Asthmas wurden kürzlich in einem Konsensus-Paper festgelegt [20]. Schweres Asthma umfasst sowohl Patienten mit – trotz adäquater Therapie – persistierender Symptomatik wie auch solche, die unter dieser Therapie kontrolliert sind, unter Dosisreduktion aber die Asthmakontrolle verlieren. Mit adäquater Therapie sind die GINA-Therapiestufen 4 und 5 gemeint, die hochdosierte ICS plus LABA und/oder orale Kortikosteroide über >6 Monate beinhalten. Tabelle 3 listet auf, was unter einer «hohen Dosis» ICS zu verstehen ist.

Schweres Asthma und Asthmakontrolle dürfen nicht gleichgesetzt werden! Ein Patient mit schwerem Asthma, der neben ICS/LABA eine tägliche Prednisolon-Dosis von 10 oder 20 mg benötigt, kann damit beschwerdefrei sein, eine normale Lungenfunktion und dementsprechend eine gute Asthmakontrolle aufweisen. Dagegen kann auch ein leichtes Asthma starke Symptome hervorrufen, wenn es nicht behandelt, das heisst unkontrolliert ist. Da die Definition des schweren Asthmas den Begriff «Asthmakontrolle» beinhaltet, ist eine präzise Definition desselben notwendig. Ein «unkontrolliertes Asthma» liegt vor, wenn eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt ist.

- 1) Ungenügende Symptomkontrolle (im ACT <20 Punkte)
- 2) Häufige schwerere Exazerbationen (≥2 systemische Steroidstöße von mehr als drei Tagen Dauer im letzten Jahr)
- 3) Schwere Exazerbationen, d.h. mindestens ein akutstationärer Aufenthalt oder Behandlung auf einer Intensivstation mit oder ohne mechanische Beatmung
- 4) Nach kurzzeitiger Pausierung des BA (entsprechend der Wirkdauer des verwendeten Präparates) liegt die FEV<sub>1</sub> unter 80% des individuellen Bestwertes (bzw.

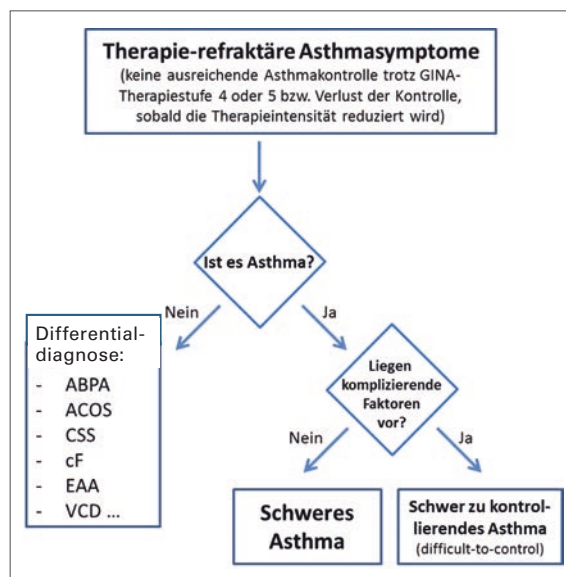


Abbildung 2: Algorithmus bei Therapie-refraktären Asthmasymptomen.

Tabelle 3: Kriterien der «hohen Dosis» topischer Steroide (ICS).

Titel ICS-Präparate	Schwellendosis in µg, die als «hohe Dosis» gilt
Beclomethason dipropionat (BDP)	≥2000
BDP HFA	≥1000 (Autohale®)
Budesonid	≥1600
Ciclesonid	≥320
Fluticason propionat	≥1000
Mometason furoat	≥800



Normwertes), und der Quotient  $FEV_1/VC$  liegt unter der individuellen 5er-Perzentile = *lower limit of normal* (LLN). Diese entspricht ungefähr 88% des Normwertes von  $FEV_1/VC$ .

### Warum wird ein Asthma schwergradig?

Bis heute lässt sich diese Frage nicht abschliessend beantworten. Eine allergische Reaktion gegen exogene Allergene scheint jedoch nicht der Hauptfaktor zu sein, der den Schweregrad des Asthmas bedingt. Dies könnte in Ländern wie Holland bzw. Grossbritannien, in denen bis zu zehnfache Konzentrationen an Hausstaubmilben in Wohnräumen im Vergleich zur Schweiz gemessen werden, anders sein.

Schweres Asthma findet sich häufiger bei Patienten mit *adult-onset*-, hocheosinophilem Asthma, das mit einer «chronischen hyperplastischen eosinophilen Sinusitis» (CHES), Nasenpolypen und einer Steroid-sensitiven Anosmie assoziiert ist. Bei diesen Patienten findet man in bis zu 40% der Fälle eine Intoleranz auf Azetylsalizylsäure (ASS) bzw. auf NSAR (Morbus Widal, Samter-Trias), Allergien treten dagegen seltener auf als beim *early-onset*-Asthma [21].

Mehr als 30% der Schweizer sind Atopiker, das heisst weisen mindestens eine positive Reaktion in einem Routine-Haut-Pricktest mit den wichtigsten lokalen Inhalationsallergenen auf. Nur die Hälfte dieser Population leidet an einer Allergen-vermittelten Krankheit [22]. Bei der anderen Hälfte ist die nachgewiesene Sensibilisierung klinisch «latent». Entsprechend gilt, dass der Nachweis einer Sensibilisierung nicht beweist, dass ein bestehendes Asthma durch eine exogen-allergische Reaktion ausgelöst wird. Sally Wenzel forderte für zukünftige Studien eine präzisere Definition des allergischen Asthmas, die nicht alleine auf dem Nachweis der Atopie basieren darf [23].

Ein häufiges Charakteristikum des schweren Asthmas ist das verminderte Ansprechen auf therapeutische Kortikosteroide. Dies ist ein regelmässiger Befund beim neutrophilen Asthma. Aber auch beim eosinophilen Asthma, das per se gut auf Steroide anspricht, findet sich manchmal eine ungenügende Wirkung, die das Asthma dann schwergradig werden lässt. Kortikosteroide mit längerer Halbwertszeit können diese relative Unwirksamkeit oft durchbrechen [24]. Rauchen, intensives Passivrauchen sowie die Exposition gegenüber Rauch bzw. inhalativen irritativen Noxen am Arbeitsplatz reduzieren das Ansprechen auf therapeutische Kortikosteroide ebenfalls.

Asthma muss auch dann als schwergradig beurteilt werden, wenn häufige und schwere Exazerbationen vorliegen. Diese *frequent exacerbators* können als eigen-

ständiger Asthma-Phänotyp angesehen werden [25]. Kausale Faktoren müssen beim individuellen Patienten ermittelt werden. Exazerbationen sind häufiger bei folgenden Ko-Morbiditäten: chronischer Sinusitis, gastro-ösophagealem Reflux, rezidivierenden viralen Atemwegsinfekten, obstruktiver Schlafapnoe und schweren psychosozialen Belastungsfaktoren [26].

### Behandlung des schweren Asthmas

Die Therapie des Asthmas sollte immer auf dem Stufenschema der GINA-Guidelines (Abb. 1) basieren. Auch bei Patienten, bei denen ein schweres Asthma diagnostiziert worden ist, müssen regelmässig die Medikamenten-Adhärenz und die Inhalationstechnik hinterfragt werden.

Eine Patientenschulung, die ein Selbst-Management und die Abgabe eines schriftlichen individuellen Asthma-Aktionsplanes beinhaltet, befähigt den Patienten, eine Exazerbation frühzeitig zu erkennen und selbständig darauf zu reagieren. Dadurch kann oft ein schwerer Verlauf der Exazerbation verhindert werden. Akute Exazerbationen lassen sich durch eine plötzliche Zunahme an Asthmasymptomen, einen Abfall der  $FEV_1$  bzw. PF mit fehlender Reversibilität auf BA und einen zunehmenden Bedarf an Notfall-BA erkennen [27].

Ein PF-Monitoring kann zur Erkennung einer Exazerbation für den Patienten also hilfreich sein. Allerdings beeinflussen schon Faktoren wie das Spreizen der Werte auf der x-Achse (Tage) bzw. y-Achse (PF-Messwerte) das visuelle Erkennen eines signifikanten PF-Abfalles [28]. Leider wird eine Exazerbation anhand eines PF-Protokolls oft erst mit einer Latenz von bis zu 48 Stunden nach dem Auftreten der ersten Asthmasymptome diagnostiziert [29]. Die Integration von Symptomen und PF-Werten scheint die Detektion signifikanter Exazerbationen verbessern zu können [30]. In jedem Fall ist es erforderlich, dass Patienten mit schwerem Asthma über orale Steroidpräparate verfügen, um im Falle einer Exazerbation sofort reagieren zu können, zum Beispiel auch im Rahmen einer Abwesenheit vom Wohnort.

Im Falle einer leichten Zunahme von Asthmasymptomen kann die Vervierfachung der ICS-Dosis ausreichend sein [31]. Allerdings lassen nicht alle Kombinationspräparate eine entsprechende Dosissteigerung zu, da sonst der LABA-Anteil zu hoch dosiert würde. Alternativ schlägt die neue GINA-Stufentherapie beim schweren Asthma vor, dass statt Bedarfs-BA eine Kombination von Budesonid (Steroid) und Formoterol (LABA) in Reserve eingesetzt wird. Damit lässt sich das freie Intervall bis zur nächsten signifikanten Exazerbation verlängern [32]. In den meisten Fällen, vor allem bei raschem Abfall des PF, ist jedoch ein oraler, mindestens

dreitägiger Steroidstoss von 40–60 mg Prednisolon-Äquivalent täglich indiziert. Er wird solange fortgeführt, bis der individuelle Bestwert der FEV<sub>1</sub> nach Gabe eines BA wieder erreicht wird. Zu diesem Zeitpunkt werden die PF-Variabilität noch erhöht und Asthmasymptome vermehrt sein, als Ausdruck einer verstärkten BHR. Diese sollte jedoch nicht mit oralen Steroiden, sondern mit einer passageren Erhöhung der ICS-Dosis behandelt werden [33]. Ein Ausschleichen der oralen Steroide ist nicht nötig, solange der Stoss die Dauer von acht Tagen nicht überschritten hat [34]. Bei Patienten, bei denen zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Asthmakontrolle tägliche orale Steroide unverzichtbar sind, muss die tiefste Dosis titriert werden, die über eine ausreichende anti-inflammatorische Wirkung verfügt. Hierzu sind Kontrollen der FEV<sub>1</sub>, des FeNO [35] und der Eosinophilenzahl im induzierten Sputum [36] hilfreich.

Unabhängig vom Asthma-Phänotyp ist im Falle einer parallelen Rhinosinusitis eine suffiziente Therapie von Nase und Sinus notwendig. Beim allergischen Asthma vermag der Einsatz topischer nasaler Steroide das Ausmass der BHR zu reduzieren [37]. Bei der CHES kann mit dem Einsatz hochdosierter nasaler Steroide teilweise einem erneuten Polypenrezidiv vorgebeugt und damit das Riechvermögen erhalten werden. Patienten mit ASS-Intoleranz verspüren nach Desensibilisierung mit ASS oft eine signifikante Besserung nasaler Symptome [38, 39], gelegentlich auch eine positive Wirkung hinsichtlich des Asthmas.

Eine Phänotyp-orientierte Therapie ist besonders beim schweren Asthma wichtig. Beim allergischen Asthma ergeben sich primär drei therapeutische Optionen: Allergenkarenzmassnahmen [40], die Immuntherapie mit Allergenen [41] und die Behandlung mit anti-IgE-Antikörpern (Omalizumab) [42]. Die Immuntherapie ist nur beim leichten bis mittelschweren Asthma untersucht. Eine Omalizumab-Therapie muss vom Spezialisten verordnet werden und setzt voraus, dass das Gesamt-IgE in einem spezifischen Bereich liegt. Sie wird von der Kasse nur bei perinealen Sensibilisierungen vergütet.

Vor dem Einsatz einer der drei Optionen sollte verifiziert werden, ob das Asthma durch eine IgE-vermittelte Reaktion unterhalten wird, d.h., ob die nachgewiesene Sensibilisierung «klinisch aktuell» oder nur «latent» ist. Bei der Pollenallergie und einer Sensibilisierung auf ein Tier, dem der Patient nur selten begegnet, ist die gezielte Allergiediagnostik aussagekräftig. Ein Patient mit residuellen Asthmasymptomen unter einer Therapie mit ICS/LABA wird oft nicht mehr eindeutig wahrnehmen, dass er auf Hausstaubmilben oder ein Haustier, mit dem er praktisch durchgehend Kontakt

hat, allergisch reagiert. Hier kann eine «diagnostische Allergenkarenz», zum Beispiel im Rahmen eines Aufenthaltes im Hochgebirge [43], Klarheit bringen. Eine sukzessive spontane Abnahme von Asthmasymptomen unter Allergenkarenz wie auch die Reduktion des FeNO bzw. Zunahme der FEV<sub>1</sub> ohne Änderung der Medikation belegen die klinische Aktualität der Sensibilisierung. Lässt sich keine klare Aussage zur klinischen Relevanz einer Sensibilisierung beim schweren Asthma treffen, kann ein sechsmonatiger Therapiever-such mit Omalizumab unternommen werden.

Ein Therapiever-such mit Montelukast ist speziell bei Patienten mit ASS-Intoleranz sinnvoll [44].

Beim milden und mittelschweren Asthma besteht oft keine konstante Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen dem Ausmass der Entzündung und der verwendeten ICS-Dosis; das heisst, hohe Dosen bewirken oft nicht mehr als mittlere. Beim schweren eosinophilen Asthma dagegen konnte gezeigt werden, dass eine hohe Dosis Ciclesonid [45] Dosieraerosol bei sehr guter Inhalationstechnik (sehr langsames Einatmen, längeres Atem-anhalten) bzw. eine inhalative Therapie von Budesonid in flüssiger Präparation und vernebelt mit einem modernen computerisierten IPPB-Gerät (Akita®) [46] hilft, orale Steroide einzusparen.

Steroidsparende Therapien, analog zur rheumatoiden Arthritis, sind in der Vergangenheit vielfach untersucht worden. Methotrexat wird von den aktuellen ERS/ATS-Guidelines nicht empfohlen. Im Jahr 2016 soll ein Anti-IL5-Antikörper (Mepolizumab) auf dem Markt erscheinen. Es wird erwartet, dass diese Substanz bei Patienten mit hocheosinophilem Asthma die Häufigkeit von Exazerbationen [47] reduzieren und den Bedarf an oralen Steroiden senken wird [48].

Bei neutrophilem Asthma, nach Ausschluss eines Nikotinkonsums mittels Kontrolle des COHb in der Blutgasanalyse, erlaubt eine längerfristige, niedrig-dosierte Makrolid-Gabe oft eine Verbesserung der Asthmakontrolle [49]. Makrolide besitzen, unabhängig von der antibiotischen, auch eine anti-inflammatorische Wirkung auf die neutrophile Entzündung der Mukosa. Diese Therapieoption sollte wegen der Gefahr von Resistenzentwicklungen nur vom Spezialisten verordnet werden.

Beim *adult-onset*, paucigranulozytären Asthma Übergewichtiger Frauen führt ein dramatischer Gewichtsverlust durch eine Magenbypass-Operation zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle. Dies gilt nicht für adipöse Frauen mit atopischem Asthma [50].

Die Thermoplastie, eine endoskopische Applikation von Energie mit konsekutiver Volumenabnahme der bronchialen Muscularis-Schicht, wird seit fünf Jahren beim schweren Asthma eingesetzt. Sie kann die Häu-

Korrespondenz:  
 Dr. med. Thomas Rothe  
 FA Innere Medizin  
 Pneumologie FMH  
 Psychosomatik SAPP  
 Schlafmedizin SGSSC  
 Chefarzt Innere Medizin  
 und Pneumologie  
 Zürcher Höhenklinik Davos  
 CH-7272 Davos Clavadel  
 thomas.rothe[at]zhhd.ch

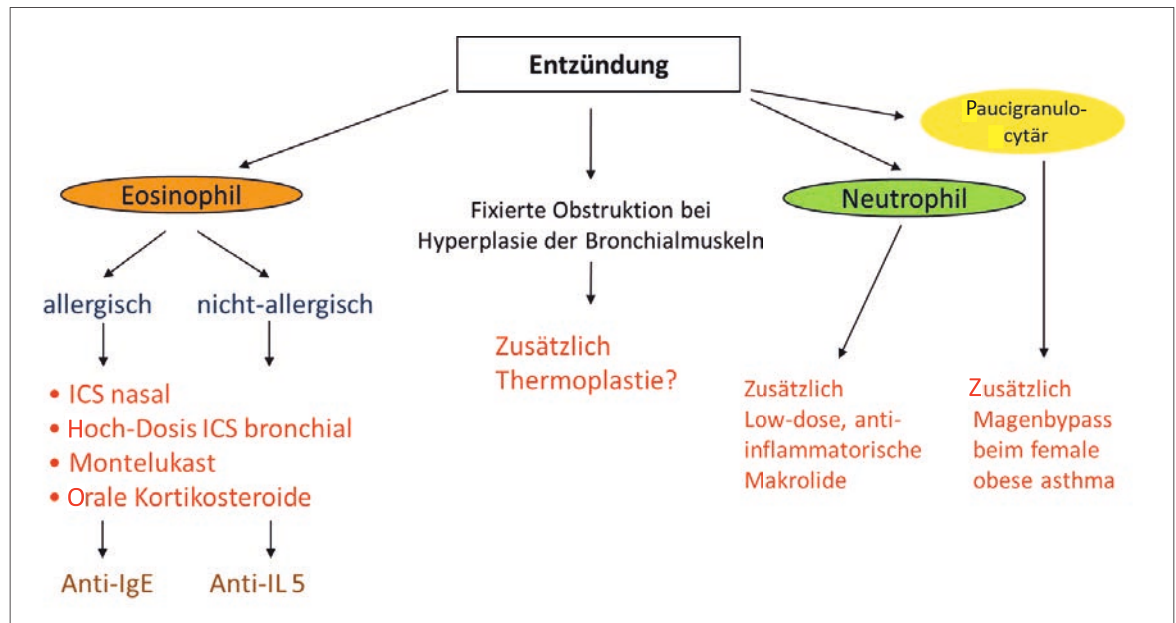


Abbildung 3: Differentialtherapie des schweren Asthmas.

figkeit von Exazerbationen reduzieren [51]. Bis heute ist jedoch noch nicht klar, welche Patienten sich dafür am besten eignen. Bis diese Frage eindeutig geklärt ist, macht es Sinn, die Thermoplastie im Rahmen eines Studienprotokolls einzusetzen.

Im Falle eines Mangels an Vitamin D und eines erfolgreichen Anstiegs des Vitamin-D-Spiegels im Serum nach Substitution wurde im Verlauf eine signifikante Reduktion asthmatischer Exazerbationen beobachtet [52].

Aufgrund der verwendeten therapeutischen Kortikosteroide muss beim schweren Asthma auf mögliche Nebenwirkungen geachtet werden. Eine prophylaktische Therapie mit Vitamin D/Calcium sowie regelmässige Osteodensitometrien sind indiziert.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Optionen einer Phänotyp-orientierten Therapie.

#### Mitglieder der Arbeitsgruppe Asthma

Dr. Thomas Rothe (Präsident), Prof. Dr. Pierre-Olivier Bridevaux, Dr. Christine Eich-Wanger, Prof. Dr. Jürg Leuppi, Frau Franca Meyer, PD Dr. med. David Miedinger, PD Dr. Alexander Möller, Prof. Laurent P. Nicod, Dr. Geneviève Nicolet-Chatelain, PD Dr. Alain Sauty, Prof. Dr. Claudia Steurer-Stey

#### Disclosure statement

Die beiden Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

#### Titelbild

© Stuart Key | Dreamstime.com

## Das Wichtigste für die Praxis

Die Abklärung von Therapie-refraktären Asthmasymptomen sollte in Zusammenarbeit mit einem Pneumologen erfolgen. Folgende Schritte sind in diesem Rahmen hilfreich:

- Bestätigung der Diagnose Asthma und Identifizierung von Faktoren, die das Asthma komplizieren, so dass es schwierig zu behandeln wird (*difficult-to-control*).
- Differenzierung von schwerem Asthma und unkontrolliertem milderen Asthma. Dazu ist eine länger dauernde, gute Überwachung der Adhärenz notwendig.
- Beurteilung, ob ein schweres Asthma ausreichend kontrolliert oder aber unkontrolliert ist.
- Eine möglichst differenzierte Phänotypisierung ist notwendig. Dazu gehört auch eine allergologische Abklärung sowie die Beurteilung, ob nachgewiesene Sensibilisierungen klinisch aktuell oder nur latent sind.

## Literatur / Références

- 1 Global Initiative of Asthma ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))
- 2 Leuppi JD, Steurer-Stey C, Peter M et al. Asthma control in Switzerland: a general practitioner based survey. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2159-66
- 3 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al., Can guideline-defined asthma control be achieved? The GOAL Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44
- 4 Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224
- 5 Turner-Warwick M. On observing patterns of airway obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86
- 6 Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-23
- 7 Al Samri MR, Benedetti A, Préfontaine D et al. Variability of sputum inflammatory cells in asthmatic patients receiving corticosteroid therapy: a prospective study using multiple samples. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1161-63
- 8 [www.asthmacontroltest.com](http://www.asthmacontroltest.com)
- 9 Busse WW, Lemanske Jr RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376: 826-34.
- 10 Thamrin C, Taylor DR, Jones SL et al. Variability of lung function predicts loss of asthma control following withdrawal of inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 2011; 65: 403-8
- 11 Dockrell M, Partridge MR, Valovirta E. The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy* 2007; 62: 134-41
- 12 Greenberger PA, Grammar LC. Pulmonary disorders, including vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 248-54.
- 13 Hardin M, Cho M, McDonald ML et al. The clinical and genetic features of COPD Asthma Overlap Syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 341-50
- 14 Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805-26
- 15 Churg A, Brallas M, Cronin SR, et al. Formes frustes of Churg Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108: 320-3
- 16 Lalancette M, Carrier G, Laviolette M et al. Farmer's lung: Lung-term outcome and lack of predictive value of BAL fibrosing factors. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 216-21
- 17 Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1308-11
- 18 Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, et al. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226-30
- 19 Thomas M, McKinley RK, Freeman E, et al. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
- 20 Chung KF, Wenzel SE, Brozek L et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73
- 21 Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 336-41
- 22 Wüthrich B, Schindler C, Leuenberger P et al. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 149-56
- 23 Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006; 368: 804-13
- 24 tenBrinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Refractory eosinophilic airway inflammation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 601-5.
- 25 Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 212-21
- 26 tenBrinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-8
- 27 Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J*. 2006; 28: 182-99
- 28 Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004; 59: 922-5
- 29 Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ et al. Exacerbations of asthma. A descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-9
- 30 Honkoop PJ, Taylor DR, Smith AD et al. Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. *Eur Respir J* 2013; 41: 53-9
- 31 Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598-602
- 32 Rabe KF, Atienza T, Magyar P et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-53
- 33 Woolcock AJ. Use of corticosteroids in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 85: 975-82
- 34 Karan RS, Pandhi P, Behera D et al. A comparison of non-tapering prednisolone in acute exacerbation of asthma involving use of the low-dose ACTH test. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 256-62
- 35 Dweik RA, Sorkness RL, Wenzel S et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at risk phenotype among patients with asthma. *AJRCCM* 2010; 181: 1033-41



- 36 Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21
- 37 Stelmach R, do Patrocinio T, Nunes M et al. Effect of treating allergic rhinitis corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 3140-7
- 38 Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 180-6.
- 39 Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other NSAID exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 653-7
- 40 Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchel EB, et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8
- 41 Wang L, Yin J, Fadel R et al. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy* 2014; 69: 1181-8
- 42 Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, non-atopic asthma. *Chest* 2013; 144 : 411-9
- 43 Rothe T. Allergy and asthma exacerbation. *Respirology* 2011; 16: 378-9
- 44 Dahlen SE, Malmström K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leuko--triene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14
- 45 Bateman E, Karpel J, Casale T et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006; 129: 1176-87
- 46 Vogelmeier C, Kardos P, Hofmann T et al. Nebulised budesonide using a novel device in patients with oral steroid-dependent asthma. *Eur Respir J* 2014 [Epub ahead of print]
- 47 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207
- 48 Bel EH ; Wenzel SE, Thompson PF et al. Oral glucocorticoid sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-97
- 49 Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 148-55
- 50 Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 508-15
- 51 Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS et al. Bronchial thermoplasty: long-term safety and effectiveness in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 :1295-302
- 52 Castro M, King TS, Kunselman SJ et al. Effect of vitamin D<sub>3</sub> on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2083-91