

GINA

SCHWIERIG ZU BEHANDELNDES UND SCHWERES ASTHMA

bei jugendlichen und erwachsenen Patienten

Diagnose und Management

Ein GINA-Leitfaden für Gesundheitsfachleute

V2.0 April 2019

COPYRICHTED WATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

GINA

SCHWIERIG ZU BEHANDELNDES UND SCHWERES ASTHMA

bei jugendlichen und erwachsenen Patienten

Diagnose und Management

Ein GINA-Leitfaden für Gesundheitsfachleute

V2.0 April 2019

Abkürzungen, die in diesem Leitfaden verwendet werden:

+++, ++, +: Pluszeichen geben die Stärke einer Assoziation an

ABPA: allergische bronchopulmonale Aspergillose **AERD:** Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung ANCA: Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper

BNP: B-Typ natriuretisches Peptid

CBC: großes Blutbild (auch komplettes Blutbild genannt)

COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung

CRP: C-reaktives Protein

CT/HRCT: Computertomographie; hochauflösende Computertomographie

CXR: Thoraxröntgenbild **DPI:** Trockenpulverinhalator

DLCO: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid

FeNO: fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid

FEV1: Einsekundenkapazität FVC: forcierte Vitalkapazität

GERD: gastroösophageale Refluxkrankheit

GP: Allgemeinmediziner: Hausarzt

ICS: inhalative Corticosteroide

lg: Immunoglobulin

IM: intramuskulär

IV: intravenös

IL: Interleukin

WEHTED WATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

11 Prüfen Sie die lokalen Auswahlkriterien für spezifische biologische Therapien, da diese von den aufgeführten abweichen können.

LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika

LM/LTRA: Leukotrien-Modifikator/Leukotrienrezeptorantagonisten

NSAR: nichtsteroidales Antirheumatikum

OCS: orale Corticosteroide **OSA:** obstruktive Schlafapnoe pMDI: Druckgas-Dosieraerosol

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

SABA: Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika

SC: subkutan

VCD: Stimmbanddysfunktion (jetzt Teil der induzierbaren laryngealen Obstruktion)

Inhaltsverzeichnis

	rungen, die in diesem Leitfaden verwendet werden			
Verwendung des Leitfadens				
	onen: unkontrolliertes, schwierig zu behandelndes und schweres Asthma6			
	keit: Wie viele Menschen haben schweres Asthma?			
Bedeu	tung: Die Auswirkungen von schwerem Asthma7			
Entsch	eidungsbaum bei schwerem Asthma: Diagnose und Management8			
	RSUCHUNG UND MANAGEMENT JUGENDLICHER UND ERWACHSENEI NTEN MIT SCHWIERIG ZU BEHANDELNDEM ASTHMA			
BEHAN	DLUNG DURCH ALLGEMEINMEDIZINER ODER FACHARZT Entscheidungs Detail baum seiten			
1	Bestätigung der Diagnose (Asthma oder Differentialdiagnosen) 8 16			
2	Suche nach Faktoren, die zu Symptomen, Exazerbationen und schlechter Lebensqualität beitragen			
3	Optimieren des Managements			
4	Überprüfung des Ansprechens nach ca 3–6 Monaten9			
	7			
	\sim			
	eilung und Behandlung von schweren Asthma-Phänotypen			
BEHAN	DLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA LISIERTE KLINIK			
BEHAN	DLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA			
BEHAN SPEZIA	DLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA LISIERTE KLINIK Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu			
BEHAN SPEZIA 5	DLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA LISIERTE KLINIK Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen 10 20			
BEHAN SPEZIA 5 6a 6b	DLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA LISIERTE KLINIK Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen 10 20 Erwägung nichtbiologischer Therapien			
BEHAN SPEZIA 5 6a 6b Überw	Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen 10 20 Erwägung nichtbiologischer Therapien 11 22 Erwägung gezielter biologischer Add-on-Therapien des Typs 2 12 23			
BEHAN SPEZIA 5 6a 6b Überw	Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen 10 20 Erwägung nichtbiologischer Therapien			
SPEZIA 5 6a 6b Überw	DLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA LISIERTE KLINIK Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen			
SPEZIA 5 6a 6b Überw GEMEII 7 8	Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen 10 20 Erwägung nichtbiologischer Therapien 11 22 Erwägung gezielter biologischer Add-on-Therapien des Typs 2 12 23 achung/Management der Therapie bei schwerem Asthma ISAME FACHARZT- UND HAUSARZTVERSORGUNG Überprüfung des Ansprechens			
SPEZIA 5 6a 6b Überw GEMEII 7 8	Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und den Faktoren, die zu Symptomen, Lebensqualität und Exazerbationen beitragen 10 20 Erwägung nichtbiologischer Therapien 11 22 Erwägung gezielter biologischer Add-on-Therapien des Typs 2 12 23 rachung/Management der Therapie bei schwerem Asthma NSAME FACHARZT- UND HAUSARZTVERSORGUNG Überprüfung des Ansprechens			

7iel des Leitfadens

Das Ziel dieses Leitfadens besteht darin, Gesundheitsfachleuten eine praktische Zusammenfassung zur Identifizierung, Beurteilung und Behandlung von schwierig zu behandelndem und schwerem Asthma bei Jugendlichen und Erwachsenen bereitzustellen. Er ist gedacht für Allgemeinmediziner (Hausärzte), Lungenfachärzte und andere Gesundheitsfachleute, die an der Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma beteiligt sind.

Weitere Details und praktische Hinweise für das Asthma-Management in der klinischen Praxis, insbesondere für die Primärversorgung, finden Sie im GINA-Strategiebericht 2019 und im Anhang sowie in der GINA Online-Toolbox unter www.ginasthma.org.

Wie wurde der Leitfaden entwickelt?

Die Empfehlungen in diesem Leitfaden beruhen auf Evidenz, wenn qualitätsvolle, systematische Untersuchungen oder randomisierte Kontrollstudien vorhanden waren oder, wenn dies nicht der Fall war, auf etwaig vorhandenen zuverlässigen Beobachtungsdaten und, falls diese Daten nicht vorhanden waren, auf dem Konsens von erfahrenen Ärzten und Forschern.

In die Entwicklung des Leifadens und des Entscheidungsbaum Floss die umfassende Zusammenarbeit mit Experten in humanzentriertem Design ein, um die Nützlichkeit dieser Ressourcen für Endverbraucher zu optimieren. Das bedeutete die Umsetzung vorhandener komplizierter Flussdiagramme und textbasierter Informationen in ein detaillierteres visuelles Format sowie die Implementierung von Informations architektur und schematischen Prinzipien.

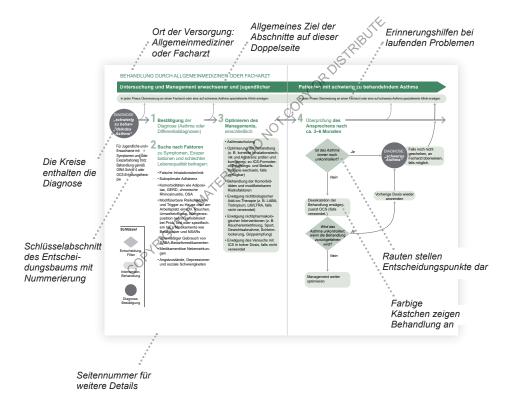
Dieser GINA-Leitfaden ist als praktische Anleitung für Gesundheitsfachleute zur Beurteilung und zum Management von schwierig zu behandelndem und schwerem Asthma gedacht. Er enthält NICHT alle Informationen, die für das Asthma-Management benötigt werden. Dieser Leitfaden sollte zusammen mit dem vollständigen GINA-Bericht 2019 verwendet werden. Gesundheitsfachleute sollten sich auch auf ihre eigene klinische Einschätzung verlassen und lokale Einschränkungen und Anforderungen der Kostenträger berücksichtigen. GINA übernimmt keine Haftung oder Verantwortung für die medizinische Versorgung, die unter Verwendung dieses Dokuments erfolgt, einschließlich der Verwendung, die geltenden lokalen oder nationalen Bestimmungen oder Richtlinien nicht entspricht.

Verwendung des Leitfadens

Im Inhaltsverzeichnis (Seite 3) sind alle Schritte für die Beurteilung und Behandlung eines Erwachsenen oder Jugendlichen mit schwierig zu behandelndem Asthma zusammengefasst (siehe die Definitionen auf Seite 6).

Ein klinischer Entscheidungsbaum ist auf den Seiten 8 bis 15 aufgeführt und enthält Kurzinformationen darüber, was in jeder Phase in Erwägung zu ziehen ist. Der Entscheidungsbaum ist in drei breitgefasste Bereiche aufgeteilt:

- Die Abschnitte 1–4 (grün) sind für die Primärversorgung und/oder fachärztliche Versorgung.
- Die Abschnitte 5-7 (blau) sind vor allem für Atemwegsspezialisten.
- Abschnitt 8 (braun) ist für die laufende Aufrechterhaltung der gemeinsamen Betreuung zwischen Patient, Allgemeinmediziner, Facharzt und anderen Gesundheitsfachleuten.



Detailliertere Informationen zu jedem der nummerierten Abschnitte des Entscheidungsbaums folgen auf den Seiten 16 bis 30.

Wichtige Literaturangaben und zusätzliche Ressourcen finden Sie am Ende des Leitfadens ab Seite 31

Definitionen: unkontrolliertes, schwierig zu behandelndes und schweres Asthma

Das Verständnis der Definitionen von schwierig zu behandelndem und schwerem Asthma beginnt mit dem Konzept des unkontrollierten Asthmas. **Unkontrolliertes Asthma** umfasst einen oder beide der folgenden Aspekte:

- Schlechte Symptomkontrolle (häufige Symptome oder Bedarfstherapie, durch Asthma eingeschränkte Aktivitäten, nächtliches Aufwachen aufgrund von Asthma)
- Häufige Exazerbationen (≥2/Jahr), die orale Corticosteroide (OCS) erfordern oder schwere Exazerbationen (≥1/Jahr), die einen Krankenhausaufenthalt erfordern.

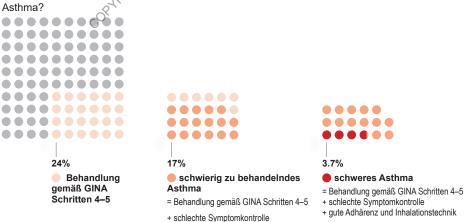
Schwierig zu behandelndes Asthma¹ ist Asthma, das trotz Behandlung gemäß GINA Schritt 4 oder 5 unkontrolliert ist (z. B. mittel- oder hochdosierte inhalative Corticosteroide (ICS) mit einer zweiten Dauertherapie; Erhaltungstherapie OCS), oder das eine entsprechende Behandlung erfordert, um eine gute Symptomkontrolle aufrechtzuerhalten und das Risiko von Exazerbationen zu verringern. Es bedeutet nicht ein "schwieriger Patient". Asthma kann in vielen Fällen aufgrund modifizierbarer Faktoren wie die falsche Inhalationstechnik, schlechte Adhärenz, Rauchen oder Komorbiditäten als schwierig zu behandeln erscheinen oder auch aufgrund einer Fehldiagnose.

Schweres Asthma¹ ist eine Untergruppe von schwierig zu behande indem Asthma (Abbildung 1). Es ist Asthma, das trotz Einhaltung der maximat optimierten Therapie und der Behandlung von beitragenden Faktoren unkontrolliert ist oder das sich verschlimmert, wenn die Hochdosistherapie reduziert wird.¹ "Schweres Asthma ¹ ist deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine retrospektive Bezeichnung. Es wird manchmal auch als "schweres refraktäres Asthma¹¹ bezeichnet, weil es dadurch definiert ist, dass es gegenüber hochdosierter Inhalationstherapie relativ refraktär ist. Durch die Verfügbarkeit biologischer Therapien ist die Bezeichnung "refraktär" jedoch nicht mehr angebracht.

Asthma wird nicht mehr als "schwer" klassifiziert, wenn es sich deutlich verbessert, sobald beitragende Faktoren wie Inhalationstechnik und Adhärenz abgeklärt werden.¹

Häufigkeit: Wie viele Menschen haben schweres Asthma?

Abbildung 1. Wie viele Erwachsene haben schwierig zu behandelndes oder schweres



Diese Daten stammen aus einer holländischen Bevölkerungsbefragung von Personen ≥18 Jahre mit Asthma²

Bedeutung: die Auswirkungen von schwerem Asthma

Die Patientenperspektive

Patienten mit schwerem Asthma leiden unter einer schweren Symptomlast, Exazerbationen und medikamentösen Nebenwirkungen. Häufige Atemnot, pfeifendes Atemgeräusch, Engegefühl in der Brust und Husten beeinträchtigen das tägliche Leben, den Schlaf und körperliche Aktivitäten und die Patienten erfahren oft beängstigende oder unvorhersehbare Exazerbationen (auch als schwere Anfälle bezeichnet).

Medikamentöse Nebenwirkungen sind besonders häufig und problematisch mit OCS,³ die in der Vergangenheit wichtigster Bestandteil der Therapie bei schwerem Asthma waren. Zu den unerwünschten Effekten der Langzeittherapie mit OCS gehören Adipositas, Diabetes, Osteoporose, Cataracta diabetica, Hypertonie und Nebennierensuppression; besonders bedenklich für Patienten sind psychologische Nebenwirkungen wie Depressionen und Angstzustände⁴ Auch der kurzfristige Einsatz von OCS geht einher mit Schlafstörungen und einem erhöhten Infektionsrisiko, Frakturen und Thromboembolie.⁵ Strategien zur Reduzierung von OCS haben deshalb hohe Priorität.

Schweres Asthma beeinträchtigt oft das Familien-, Sozial- und Arbeitsleben, schränkt die Berufswahl und die Urlaubsmöglichkeiten ein und wirkt sich auf die emotionale und psychische Gesundheit aus. Patienten mit schwerem Asthma fühlen sich oft allein und missverstanden, da sich ihre Erfahrungen stark von denen der meisten Leute mit Asthma unterscheiden.

Jugendliche mit schwerem Asthma

Die Teenagerjahre sind eine Zeit großer psychologischer und physiologischer Entwicklungen, die sich auf das Asthmamanagement auswirken können. Es ist wichtig sicherzustellen, dass Jugendliche ein gutes Verständnis für ihren Zustand und ihre Behandlung haben und über ausreichende Kenntnisse verfügen, um ein unterstütztes Selbstmanagement zu ermöglichen. Der Übergang von der Kinder- zur Erwachsenenversorgung soll junge Menschen dabei zu unterstützen, mehr Autonomie und Verantwortung für die eigene Gesundheit und das eigene Wohlbefinden zu erlangen.

Nutzung und Kosten des Gesundheitswesens

Schweres Asthma verursacht aufgrund von Medikamenten, Arztbesuchen, Krankenhauseinweisungen und der Kosten für die Nebenwirkungen von OCS hohe Kosten für das Gesundheitswesen. Laut einer Studie in Großbritannien waren die Gesundheitsausgaben pro Patient höher als für Diabetes Typ 2, Schlaganfälle oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD).⁶ In einer kanadischen Studie wurde geschätzt, dass unkontrolliertes Asthma mehr als 60 % der Ausgaben für Asthma ausmacht.⁷

Patienten mit schwerem Asthma und ihre Familien tragen auch eine erhebliche finanzielle Last, und zwar nicht nur für die medizinische Versorgung und Medikamente, sondern auch durch Verdienstausfall und eingeschränkte Berufsmöglichkeiten.

Entscheidungsbaum bei schwerem Asthma: Diagnose und Management

BEHANDLUNG DURCH ALLGEMEINMEDIZINER ODER FACHARZT

Untersuchung und Management erwachsener und jugendlicher

In jeder Phase Überweisung an einen Facharzt oder eine auf schweres Asthma spezialisierte Klinik erwägen

DIAGNOSE "schwierig zu behandelndes Asthma"

> Für Jugendliche und Erwachsene mit Symptomen und/oder Exazerbationen trotz Behandlung gemäß GINA Schritt 4 oder OCS-Erhaltungstherapie

Bestätigung der Diagnose (Asthma oder Differentialdiagnosen)

Suche nach Faktoren zu Symptomen, Exazer bationen und schlechter Lebensqualität beitragen:

- Falsche Inhalationstechnik
- Suboptimale Adhärenz
- Komorbiditäten wie Adipositas, GERD, chronische Rhinosinusitis, OSA
- Modifizierbare Risikofaktoren und Trigger zu Hause oder am Arbeitsplatz einschl. Rauchen, Umwelteinflüsse, Allergenexposition (wenn sensibilisiert bei Prick-Test oder spezifischem IgE); Medikamente wie Betablocker und NSARs
- Übermäßiger Gebrauch von SABA-Bedarfsmedikamenten
- Medikamentöse Nebenwirkungen
- Angstzustände, Depressionen und soziale Schwierigkeiten

Optimieren des Managements, einschließlich:

- Asthmaschulung
- Optimierung der Behandlung (z.B. korrekte Inhalationstechnik und Adhärenz prüfen und korrigieren; zu ICS-Formoterol-Erhaltungs- und Bedarfstherapie wechseln, falls verfügbar)
- Behandlung der Komorbiditäten und modifizierbaren Risikofaktoren
- Erwägung nichtbiologischer Add-on-Therapie (z. B. LABA, Tiotropium, LM/LTRA, falls nicht verwendet)
- Erwägung nichtpharmakologischer Interventionen (z. B. Raucherentwöhnung, Sport, Gewichtsabnahme, Schleimlockerung, Grippeimpfung)
- Erwägung des Versuchs mit ICS in hoher Dosis, falls nicht verwendet

Schlüssel



Entscheidung, Filter

Intervention, Behandlung



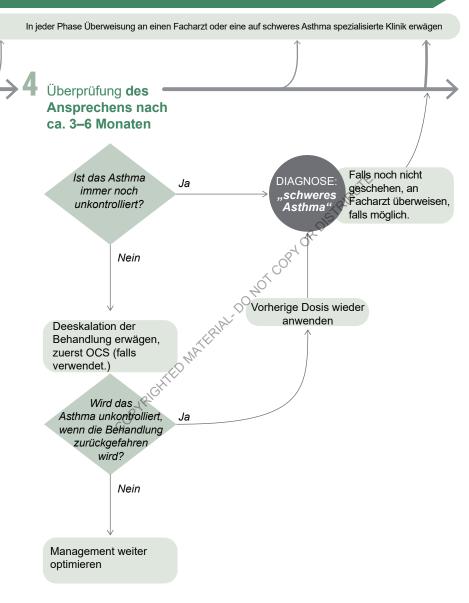
Diagnose, Bestätigung

Weitere Details auf

 \rightarrow q s. 16~17

 \rightarrow q s. 18

Patienten mit schwierig zu behandelndem Asthma



BEHANDLUNG DURCH FACHARZT: NACH MÖGLICHKEIT AUF

Beurteilung und Behandlung von schweren Asthma-Phänotypen

Weiterhin Management wie in Abschnitt 3 optimieren (einschl. Inhalationstechnik,

5 Beurteilung des schweren
Asthma-Phänotyps und der Faktoren,
die zu Symptomen, Lebensqualität und
Exazerbationen beitragenns

Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps während der Behandlung mit ICS in hoher Dosis (oder niedrigstmöglicher OCS-Dosis)

Typ-2-Entzündung

Könnte der Patient eine Typ-2-Atemwegsentzündung haben?

- Bluteosinophile ≥150/µl und/oder
- FeNO ≥20 ppb und/oder
- Sputumeosinophile ≥2 % und/oder
- Asthma ist klinisch allergenbedingt und/oder

Hinweis: dies sind **nicht** die Kriterien für eine biologische Add-on-Therapie (siehe **6b**) Erhaltungstherapie mit OCS erforderlich (Wiederholte Bluteosinophile und FeNO bis zu 3x, bei der niedrigstmöglichen OCS-Dosis)

Auf Komorbiditäten/Differentialdiagnosen untersuchen und nach Bedarf behandeln/überweisen

- Erwägungen: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, Pilz-Präzipitintest; CXR und/oder Brust-HRCT; DLCO
- Prick-Test oder spezifisches IgE f
 ür relevante Allergene, falls nicht bereits geschehen
- Andere gezielte Tests (z. B. ANCA, Sinus-CT, BNP, Echokardiogramm), basierend auf klinischem Verdacht
- Erwägung von Bedarf für soziale/psychologische Unterstützung
- Einbeziehung multidisziplinärer Team-Versorgung (falls verfügbar)
- Den Patienten bitten, sich im Register einzutragen (falls verfügbar) oder an einer klinischen Studie (falls geeignet) teilzunehmen

Ja

Nein

Adhärenz, Komorbiditäten)

6a Erwägung *nichtbiologischer* Therapien

- Erwägung von Adhärenztests
- Erwägung einer ICS-Dosiserhöhung für 3–6 Monate
- Erwägung von AERD, ABPA, chronischer Rhinosinusitis, Nasenpolypen, atopischer Dermatitis (klinische Typ-2-Phänotypen mit spezifischer Add-on-Therapie)

Ist biologische
Add-on-Therapie des
Typs 2 verfügbar/
erschwinglich?

Nein

Ja

Wenn biologische Add-on-Therapie des Typs 2 NICHT verfügbar/erschwinglich ist

- Erwägung von ICS in höherer Dosis, falls nicht verwendet
- Erwägung nichtbiologischer Add-on-Therapie (z. B. LABA, Tiotropium, LM/LTRA, Makrolid*)
- Erwägung von niedrig dosiertem OCS bei gleichzeitiger Implementierung von Strategien zur Reduzierung von Nebenwirkungen
- · Unwirksame Add-on-Therapien absetzen

Falls kein Nachweis von Typ-2-Entzündung:

- Grundlagen überprüfen: Differentialdiagnose, Inhalationstechnik, Adhärenz, Komorbiditäten, Nebenwirkungen
- Expositionen vermeiden (Tabakrauch, Allergene, Reizmittel)
- Untersuchungen erwägen (falls verfügbar und noch nicht durchgeführt)
 - Sputuminduktion
 - Hochauflösende Brust-CT
 - Bronchoskopie zwecks alternativer/zusätzlicher Diagnosen
- · Erwägung von Add-on-Therapien
 - Versuch mit Tiotropium oder Makrolid* (falls noch nicht versucht)
 - Erwägung von niedrig dosiertem OCS bei gleichzeitiger Implementierung von Strategien zur Reduzierung von Nebenwirkungen
 - Unwirksame Add-on-Therapien absetzen
- Erwägung von bronchialer Thermoplastie (+ Register)

Zurzeit kein Anspruch auf Biologika

*Off-label



BEHANDLUNG DURCH FACHARZT; NACH MÖGLICHKEIT AUF

Beurteilung und Behandlung von schweren Asthma-Phänotypen

Weiterhin Management wie in Abschnitt 3 optimieren (einschl. Inhalationstechnik,

Erwägung gezielter biologischer Add-on-Therapie des Typs 2

- Erwägung von gezielten Typ-2-Biologika für Patienten mit Exazerbationen oder schlechter Symptomkontrolle mit hochdosiertem ICS-LABA, die:
- eosinophile oder allergische Biomarker haben oder
- Erhaltungstherapie mit OCS erfordern
- Erwägung von Auswahlkriterien lokaler Kostenträger • und Prädiktoren des Ansprechens bei der Wahl verfügbarer Therapien
- Auch Erwägung von Kosten, Dosierfrequenz, Applikationsweg (SC oder IV), Patientenpräferenz

Mit welchem Biologika soll zuerst begonnen werden?

Anti-IgE

Hat der Patient Anspruch auf **Anti-IgE** bei schwerem allergischem Asthma?

- Sensibilisierung bei Prick-Test oder spezifischem lgE •
- Gesamt-Serum-IgE und Gewicht innerhalb des Dosierbereichs.
- Exazerbationen im letzten Jahr



Aกูซ์-IL5 / Anti-IL5R

Hat der Patient Anspruch auf Anti-IL5/Anti-IL5R bei schwerem eosinophilem Asthma?

- Exazerbationen im letzten Jahr
- Bluteosinophile ≥300/µl



Anti-IL4R

Hat der Patient Anspruch auf Anti-IL4R

- ... bei schwerem eosinophilem/Typ-2-Asthma
 - Exazerbationen im letzten Jahr
 - Bluteosinophile ≥150/µl oder FeNO ≥25 ppb
- ... oder weil Erhaltungstherapie mit OCS erforderlich ist ?

Anspruch auf keine Therapie?

Zurück zu Abschnitt 6a

Prüfen Sie die lokalen Auswahlkriterien für spezifische biologische Therapien, da diese von den aufgeführten abweichen können.

→ q s. 23~27

SCHWERES ASTHMA SPEZIALISIERTE KLINIK

Forts.

Adhärenz, Komorbiditäten)

Welche Faktoren lassen auf eine gute Asthma-Reaktion auf Anti-IqE schließen?

- Bluteosinophile ≥260/µl ++
- FeNO ≥20 ppb +
- Allergisch bedingte Symptome +
- · Asthma in der Kindheit +

Welche Faktoren lassen auf eine gute Asthma-Reaktion auf Anti-IL5/5R schließen?

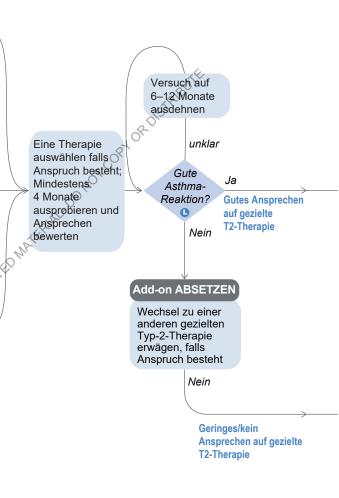
- Höhere Bluteosinophile +++
- · Mehr Exazerbationen im Voriahr +++
- Asthma im Erwachsenenalter ++
- Nasenpolypen ++

Welche Faktoren lassen auf eine gute Asthma-Reaktion auf Anti-IL4R schließen?

- · Höhere Bluteosinophile +++
- · Höheres FeNO +++

Anti-IL4R kann auch zur Behandlung folgender Krankheiten verwendet werden

- Moderate/schwere atopische Dermatitis
- Nasenpolypen



Überwachung/Management der Therapie bei schwerem Asthma

Management weiter optimieren

→ 7 Überprüfung Ansprechens

- Asthma: Symptomkontrolle, Exazerbationen, Lungenfunktion
- Typ-2-Komorbiditäten z. B. Nasenpolypen, atopische Dermatitis
- Medikamente: Intensität der Behandlung, Nebenwirkungen, Erschwinglichkeit
- Patientenzufriedenheit

Bei gutem Ansprechen auf gezielte Typ-2-Therapie

- Neubewertung des Patienten alle 3–6 Monate
- Bei oralen Therapien: Zuerst Reduzierung/Absetzen von OCS erwägen, dann anderes Add-on-Medikament absetzen
- Bei Inhalationstherapien: Reduzierung nach 3–6 Monaten erwägen; zumindest mit moderat dosiertem ICS fortfahren
- Bedarf für weiterführende biologische Therapie neu bewerten
- Reihenfolge der reduzierten Therapien basierend auf beobachtetem Nutzen, potenziellen Nebenwirkungen, Kosten und Präferenz des Patienten

Bei schlechtem Ansprechen auf gezielte Typ-2-Therapie

- Biologische Therapie absetzen
- Grundlagen überprüfen: Differentialdiagnose, Inhalationstechnik, Adhärenz, Komorbiditäten, Nebenwirkungen, emotionale Unterstützung
- · Erwägung hochauflösender Brust-CT (falls noch nicht geschehen)
- Neubewertung von Phänotyp und Therapieoptionen
- Sputuminduktion (falls verfügbar)
- Erwägung von Add-on-Makrolid*
- Erwägung von niedrig dosiertem OCS bei gleichzeitiger SImplementierung von Strategien zur Reduzierung von Nebenwirkungen
- Erwägung von Bronchoskopie zwecks alternativer/zusätzlicher Diagnosen
- Erwägung von bronchialer Thermoplastie (+ Register)
- Unwirksame Add-on-Therapien absetzen
- · ICS nicht absetzen

*Off-label

→ g s. 28

14

Ja

Nein

Weiterhin Management wie in Abschnitt 3 optimieren, einschl.:

- Inhalationstechnik
- Adhärenz
- · Komorbiditätsmanagement
- · Soziale/emotionale Bedürfnisse der Patienten
- COPYRIGHTED MATERIAL: TO NOT COPY OR DISTRIBUTE · Wechselseitige Kommunikation mit Allgemeinmediziner bzgl. laufender Versorgung

Notizen:

Untersuchung und Management jugendlicher und erwachsener Patienten mit schwierig zu behandelndem Asthma

Versorgung durch ALLGEMEINMEDIZINER oder FACHARZT

Bestätigung der Diagnose (Asthma oder Differentialdiagnosen)

Bei schwierig zu behandelndem Asthma hat der Patient persistierende Symptome und/oder Exazerbationen trotz der in GINA Schritt 4-5 verschriebenen Therapie (z. B. mittel- oder hochdosierte ICS mit einer weiteren Dauermedikation wie LABA oder oral verabreichte Corticosteroide (OCS) als Erhaltungstherapie). Es bedeutet nicht ein "schwieriger Patient".

In jeder Phase Überweisung an einen Facharzt oder eine auf schweres Asthma spezialisierte Klinik erwägen, insbesondere wenn:

- Schwierigkeiten bei der Bestätigung der Asthmadiagnose bestehen
- der Patient häufig die Notaufnahme aufsucht
- der Patient häufige oder OCS-Dauermedikation benötigt
- · berufsbedingtes Asthma vermutet wird
- · eine Lebensmittelallergie oder Anaphylaxie vorliegt und das Sterberisiko erhöht ist
- die Symptome eine Infektion oder Herzerkrankung vermuten lassen
- die Symptome Komplikationen wie eine Bronchiektasie vermuten lassen NOTCOR
- · mehrere Komorbiditäten vorliegen

Beruhen die Symptome auf Asthma?

Eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung durchführen, um festzustellen, ob die Symptome typisch für Asthma sind oder eher auf eine alternative Diagnose oder Komorbidität zurückzuführen sind. Gemäß klinischem Verdacht untersuchen.

- Dyspnoe: COPD, Adipositas, Herzerkrankung, Dekonditionierung
- Husten: induzierbare laryngeale Obstruktion (auch als Stimmbanddysfunktion oder VCD bezeichnet), sinubronchiales Syndrom (auch als Postnasal-Drip-Syndrom bezeichnet), gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), Bronchiektasen, ACE-Hemmer
- Pfeifendes Atemgeräusch: Adipositas, COPD, Tracheobronchomalazie, VCD

Wie lässt sich Asthmadiagnose bestätigen?

Durchführung von Spirometrie vor und nach Bronchodilatator, um die Basislungenfunktion zu beurteilen und um einen objektiven Nachweis für eine variable Einschränkung des exspiratorischen Atemflusses zu finden. Wenn der anfängliche Reversibilitätstest negativ ist (<200 ml oder <12 % mehr FEV₄), eine Wiederholung erwägen, falls Symptome auftreten. Die volle Fluss-Volumen-Kurve prüfen, um auf eine Obstruktion der oberen Atemwege zu untersuchen. Falls die Spirometrie normal oder nicht verfügbar ist, dem Patienten ein Spitzenfluss-Tagebuch für die Beurteilung der Variabilität geben; einen bronchiale Provokationstest erwägen, falls der Patient Bronchodilatatoren aussetzen kann (kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA) für >6 Stunden, LABA für bis zu 2 Tage, je nach Dauer der Maßnahme).

Siehe GINA 2019 bezüglich weiterer Informationen zu diagnostischen Tests und weiteren objektiven Untersuchungen.

Einschränkung des Atemflusses können persistieren bei Patienten mit langjährigem Asthma aufgrund des Umbaus der Atemwegswände oder der eingeschränkten Lungenentwicklung in der Kindheit. Das Dokumentieren der Lungenfunktion ist wichtig, wenn die erste Asthmadiagnose erfolgt.

Wenn die Vorgeschichte auf Asthma hinweist, die Diagnose aber nicht durch Spirometrie bestätigt werden kann, sollte ein Facharzt hinzugezogen werden.

2 Suche nach Faktoren, die zu Symptomen und Exazerbationen beitragen.

Systematisch die Faktoren berücksichtigen, die zu unkontrollierten Symptomen oder Exazerbationen oder schlechter Lebensqualität beitragen können und behandelt werden können. Die wichtigsten, modifizierbaren Faktoren sind wie folgt:

- Falsche Inhalationstechnik (bei bis zu 80 % der Patienten beobachtet): Den Patienten bitten, Ihnen die Benutzung des Inhalators zu zeigen; mit einer Checkliste oder einem Video vergleichen.
- Suboptimale Adhärenz (bis zu 75 % der Asthmapatienten) einfühlsam nach der Häufigkeit des Gebrauchs fragen (z. B. "Viele Patienten verwenden ihren Inhalator nicht wie vorgeschrieben. Wie oft haben Sie ihn pro Woche in den letzten vier Wochen verwendet überhaupt nicht, 1 Tag pro Woche, 2, 3 oder mehr Tage? oder "Fällt es Ihnen leichter, sich am Morgen oder am Abend an Ihren Inhalator zu erinnern?".8 Nach Hindernissen bzgl. der Verwendung von Medikamenten fragen, einschl. Kosten und Bedenken bzgl. Notwendigkeit oder Nebenwirkungen. Das Datum der Inhalatoren oder Verschreibungen prüfen, falls vorhanden.
- Komorbiditäten: Krankengeschichte und Untersuchung auf Komorbiditäten prüfen, die zu respiratorischen Symptomen, Exazerbationen oder schlechter Lebensqualität beitragen können. Dazu gehoren Angstzustände und Depressionen, Adipositas, Dekonditionierung, chronische Rhinosinusitis, induzierbare laryngeale Obstruktion (oft als VCD bezeichnet); GERD, COPD, obstruktive Schlafapnoe, Bronchiektasen, Herzerkrankungen und Kyphose aufgrund von Osteoporose. Gemäß klinischem Verdacht untersuchen.
- Modifizierbare Risikofaktoren und Trigger: Faktoren identifizieren, die das Risiko für Exazerbationen erhöhen, z. B. Rauchen, Tabakexposition in der Umwelt, andere Umwelteinflüsse zu Hause oder am Arbeitsplatz einschließlich Allergenen (falls sensibilisiert), Luftverschmutzung in Innenräumen und im Freien, Schimmel und schädliche Chemikalien und Medikamente wie Betablocker oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs). In Bezug auf Allergene die Sensibilisierung mit einem Prick-Test oder spezifischem IgE prüfen.
- Regelmäßige oder übermäßige Anwendung von SABAs verursacht eine Herunterregulierung von Beta-Rezeptoren und mangelndes Ansprechen,⁹ was wiederum zu einer verstärkten Anwendung führt. Übermäßige Anwendung kann auch zur Gewohnheit werden. Die Abgabe von ≥3 SABA-Behältern pro Jahr (durchschnittlich 1,5 Züge pro Tag oder mehr) ist unabhängig von der Schwere mit einem höheren Risiko von Besuchen in der Notaufnahme oder Krankenhauseinweisungen verbunden;¹⁰ die Abgabe von ≥12 Behältern pro Jahr (einer pro Monat) erhöht das Sterberisiko.¹¹ Die Risiken mit vernebeltem SABA sind noch höher.

Untersuchung und Management jugendlicher und erwachsener Patienten mit schwierig zu behandelndem Asthma Forts.

- Angstzustände, Depressionen und soziale und finanzielle Probleme treten häufig bei Patienten mit schwerem Asthma auf⁴ und tragen zu Symptomen, einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und schlechter Adhärenz bei.
- Medikamentöse Nebenwirkungen: systemische Wirkungen, vor allem bei häufigem oder kontinuierlichem OCS oder langfristigem und hoch dosiertem ICS, können zu einer schlechten Lebensqualität und möglicherweise zu einer schlechten Adhärenz beitragen. Hoch dosiertes oder starkes ICS kann vor allem bei schlechter Inhalationstechnik lokale Nebenwirkung wie Dysphonie oder orale Candidiasis zur Folge haben. Arzneimittelwechselwirkungen einschließlich des Risikos einer Nebennierensuppression bei Verwendung von P450-Hemmern wie Itraconazol in Betracht ziehen.

3 Überprüfung und Optimierung des Managements

Die Behandlung von Asthma und für die in Abschnitt 2 aufgeführten Komorbiditäten und Risikofaktoren überprüfen und optimieren. Weitere Details sind in GINA 2019 Kapitel 3 zu finden.⁸

- Schulung für das Asthma-Selbstmanagement bereitstellen und bestätigen, dass der Patient über einen individuellen Asthma-Handlungsplan in schriftlicher oder elektronischer Form verfügt (und diesen anwenden kann). Falls möglich an einen Asthmatrainer überweisen.
- Optimierung der inhalierten Dauermedikation: bestätigen, dass der Inhalator für den Patienten geeignet ist; Inhalationstechnik mittels physischer Demonstration und Teach-Back-Methode prüfen und korrigieren, Inhalationstechnik bei jedem Besuch erneut prüfen. 12 Absichtliche und unbeabsichtigte Hindernisse bzgl. der Adhärenz ansprechen. 13 Bei Patienten mit Exazerbationen in der Anamnese zu einem ICS-Formoterol-Erhaltungsregime und, falls vertügbar, zu einem Bedarfsregime wechseln, um das Exazerbationsrisiko zu senken. 14
- Modifizierbare Risikofaktoren und Komorbiditäten behandeln, die in Abschnitt 2 identifiziert sind, wenn der Nachweis eines Nutzens vorliegt; es liegt jedoch kein Nachweis für die routinemäßige Behandlung von asymptomatischem GERD vor. Medikamente vermeiden, die das Asthma verschlimmern (Betablocker einschließlich Augentropfen; Aspirin und andere NSARs bei Patienten mit Aspirin-exazerbierten Atemwegserkrankungen). Bei Bedarf zur Behandlung psychischer Erkrankungen überweisen.
- Erwägung nichtpharmakologischer Add-on-Therapie, z. B. Raucherentwöhnung, Sport, gesunde Ernährung, Gewichtsabnahme, Strategien zur Schleimlockerung, Grippeimpfung, Atemübungen und falls möglich Allergenvermeidung bei sensibilisierten oder exponierten Patienten. Weitere Details sind in GINA 2019 Abbildung 3-9 zu finden.
- Erwägung eines Versuchs mit nichtbiologischen Medikamenten zusätzlich zu mittlerer/hoher ICS-Dosis, z. B. LABA, Tiotropium, Leukotrien-Modifikator, falls nicht bereits versucht (siehe Glossar)
- Erwägung des Versuchs mit ICS in hoher Dosis, falls zurzeit nicht verwendet.

4 Überprüfung des Ansprechens nach ca. 3–6 Monaten

Einen Überprüfungsbesuch ansetzen, um das Ansprechen auf die oben genannten Interventionen zu bewerten. Der Zeitpunkt des Überprüfungsbesuchs richtet sich nach der klinischen Dringlichkeit und den vorgenommenen Therapieänderungen.

Bei der Beurteilung des Ansprechens ist besonders Folgendes zu überprüfen:

- Symptomkontrolle: Symptomhäufigkeit, Bedarfstherapie, nächtliches Aufwachen aufgrund von Asthma, Aktivitätseinschränkung
- Exazerbationen seit dem letzten Besuch und deren Management
- · Medikamentöse Nebenwirkungen
- Inhalationstechnik und Adhärenz
- Lungenfunktion
- · Patientenzufriedenheit und Bedenken

→ Ist das Asthma trotz der optimierten Therapie immer noch unkontrolliert?

JA: Wenn das Asthma immer noch unkontrolliert ist, bestätigt sich die Diagnose schweres Asthma. Falls noch nicht geschehen, den Patienten nach Möglichkeit an eine auf schweres Asthma spezialisierte Klinik überweisen.

NEIN: Wenn das Asthma jetzt gut kontrolliert ist, eine Deeskalation der Behandlung erwägen. Zunächst mit der Reduktion dem Absetzen von OCS (falls verwendet) beginnen, dann die weitere Add-on-Therapie beenden und dann die ICS-Dosis reduzieren (ICS nicht absetzen). Siehe GINA 2019 Abbildung 3-7 bzgl. der allmählichen Verringerung der Behandlungsintensität.

→ Wird das Asthma unkontrolliert, wenn die Behandlung deeskaliert wird?

JA: Wenn die Asthmasymptome nach Deeskalieren der hochdosierten Therapie nicht mehr kontrolliert sind oder eine Exazerbation eintritt, bestätigt sich die Diagnose schweres Asthma. Die vorherige Dosis des Patienten wieder aufnehmen, um eine gute Asthmakontrolle zu erzielen, und ihn nach Möglichkeit an einen Facharzt oder an eine auf schweres Asthma spezialisierte Klinik überweisen, falls nicht bereits geschehen.

NEIN: Falls Symptome und Exazerbationen trotz Deeskalieren der Therapie weiterhin gut kontrolliert sind, dann hat der Patient kein schweres Asthma. Management weiter optimieren.

Beurteilung und Behandlung von schweren Asthma-Phänotypen

Versorgung durch FACHARZT, NACH MÖGLICHKEIT AUF SCHWERES ASTHMA SPE-ZIALISIERTE KLINIK

5 Beurteilung des schweren Asthma-Phänotyps und anderer mitwirkender Faktoren

Die weitere Beurteilung und das Management sollten von einem Facharzt vorzugsweise in einer multidisziplinären, auf schweres Asthma spezialisierten Klinik durchgeführt werden. Zum Team können ein zertifizierter Asthmatrainer und Experten wie Logopäden, HNO-Ärzte, Sozialarbeiter und Psychiater gehören.

Die Beurteilung umfasst Folgendes:

- Beurteilung des entzündlichen Phänotyps des Patienten: Typ 2 oder nicht-Typ 2?
- Detailliertere Beurteilung von Komorbiditäten und Differentialdiagnosen
- Bedarf für soziale/psychologische Unterstützung⁴
- Den Patienten bitten, sich in ein Register einzutragen (falls verfügbar) oder an einer klinischen Studie (falls geeignet) teilzunehmen

Was ist eine Typ-2-Entzündung?

Eine Typ-2-Entzündung wird bei ca. 50 % der Patienten mit schwerem Asthma festgestellt. Sie ist gekennzeichnet durch Zytokine wie Interleukin (IL) 4, IL-5 und IL-13, die oft vom adaptiven Immunsystem als Reaktion auf Allergene produziert werden. Sie kann auch von Viren, Bakterien und Reizstoffen hervorgetufen werden, die das angeborene Immunsystem durch die Produktion von IL-33, IL-25 und dem thymischen stromalen Lymphopoietin (TSLP) durch Epithelzellen stimulieren. Die Typ-2-Entzündung ist oft durch Eosinophile oder erhöhtes FeNO gekennzeichnet und kann von einer Atopie begleitet sein, während die nicht-Typ-2-Entzündung oft durch Neutrophile gekennzeichnet ist. 15 Bei vielen Patienten mit Asthma bessert sich die Typ-2-Entzündung rasch, wenn ICS regelmäßig und korrekt angewendet werden; dies wird als mildes oder moderates Asthma klassifiziert. Bei schwerem Asthma kann die Typ-2-Entzündung gegenüber hoch dosiertem ICS relativ refraktär sein. Sie kann auf OCS ansprechen, jedoch bedeuten die schweren Nebenwirkungen³, dass alternative Therapien gewählt werden sollten.

Könnte der Patient eine refraktäre oder zugrundeliegende Typ-2-Entzündung haben?

Die Möglichkeit einer refraktären Typ-2-Entzündung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn sich während der Behandlung mit hoch dosierten ICS oder täglichen OCS folgende Befunde ergeben:

- Bluteosinophile ≥150/µl und/oder
- FeNO ≥20 ppb und/oder
- · Sputumeosinophile ≥2 % und/oder
- · Asthma ist klinisch allergenbedingt

Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit OCS erfordern, können auch eine zugrundeliegende Typ-2-Entzündung haben. Biomarker für Typ-2-Entzündung (Bluteosinophile, Sputumeosinophile und FeNO) werden jedoch oft durch OCS unterdrückt. Diese Tests sollten deshalb nach Möglichkeit vor Beginn der OCS-Therapie (kurzzeitig oder Erhaltungstherapie) oder mit der niedrigstmöglichen OCS-Dosis durchgeführt werden.

Die oben genannten Kriterien werden für eine erste Beurteilung vorgeschlagen; die für Bluteosinophile und FeNO basieren auf den niedrigsten Werten im Zusammenhang mit dem Ansprechen auf einige Biologika. Sie sind **nicht** die Kriterien für eine gezielte Typ-2 biologische Therapie, die anders sein kann – siehe Abschnitt 6b und lokale Kriterien ①. Die bis zu dreimalige Wiederholung der Bluteosinophile und von FeNO erwägen (wenn sich das Asthma z. B. vor Verabreichung von OCS verschlimmert), bevor angenommen wird, dass es sich um nicht-Typ-2-Asthma handelt.

Warum wird der entzündliche Phänotyp während der Therapie mit hoch dosiertem OCS bewertet?

- Die meisten RCT-Nachweise über gezielte Typ-2-Biologika ergeben sich bei diesen Patienten
- Zurzeit schließen die hohen Kosten biologischer Therapien im Allgemeinen die weit verbreitete klinische Anwendung bei Patienten aus, deren Symptome oder Exazerbationen und Typ-2-Biomarker bei korrekter Anwendung auf ICS ansprechen
- Verbreitete Ursachen unkontrollierter Typ-2-Entzündung sind modifizierbare Probleme bei der ICS-Behandlung wie schlechte Adhärenz und falsche Inhalationstechnik

Welche weiteren fachärztlichen Tests können in Betracht gezogen werden?

Zusätzliche Untersuchungen können angebracht sein, um weniger häufige Komorbiditäten und Differentialdiagnosen zu identifizieren, die zu Symptomen und/oder Exazerbationen beitragen. Tests sollten auf klinischem Verdacht beruhen und Folgendes umfassen:

- Blutuntersuchungen: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, Pilz-Präzipitintests einschl. Aspergillus
- Allergietests für klinisch relevante Allergene: Prick-Test oder spezifisches IgE, falls nicht bereits geschehen
- Andere Lungenuntersuchungen: DLCO, CXR oder hochauflösende Brust-CT
- · Andere gezielte Tests, z. B. ANCA, Sinus-CT, BNP, Echokardiogramm
- Bei Erwägung einer gezielten Typ-2 biologischen Therapie sollte eine Untersuchung auf parasitäre Infektionen stattfinden, denn eine parasitäre Infektion kann die Ursache für die Bluteosinophilie sein und eine gezielte Typ-2-Behandlung könnte bei einem Patienten mit einer unbehandelter parasitären Infektion möglicherweise zu einer Verbreitung der Krankheit führen.

Erwägung von Bedarf für soziale/psychologische Unterstützung

Patienten an Hilfsdienste überweisen, soweit verfügbar, um sie dabei zu unterstützen, mit der emotionalen, sozialen und finanziellen Belastung durch Asthma und seiner Behandlung auch während und nach schweren Exazerbationen fertig zu werden.⁴ Die Notwendigkeit einer psychologischen oder psychiatrischen Überweisung erwägen, auch bei Patienten mit Angstzuständen und/oder Depressionen.

Einbeziehung multidisziplinärer Team-Versorgung (falls verfügbar)

Die multidisziplinäre Beurteilung und Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma erhöht die Identifizierung von Komorbiditäten und sorgt für bessere Ergebnisse. 16

Den Patienten bitten, sich in ein Register einzutragen (falls verfügbar) oder an einer klinischen Studie (falls geeignet) teilzunehmen

Die systematische Erfassung von Daten wird dazu beitragen, die Mechanismen und Belastungen von schwerem Asthma zu verstehen. Es besteht Bedarf an pragmatischen klinischen Studien zu schwerem Asthma, einschließlich Studien, in denen zwei oder mehr aktive Behandlungen verglichen werden.

6a Falls KEIN Nachweis von Typ-2-Entzündung

Falls der Patient keine Anzeichen einer persistierenden Typ-2-Entzündung hat (Abschnitt 5):

- Die Grundlagen auf Faktoren überprüfen, die zu Symptomen und Exazerbationen beitragen könnten: Differentialdiagnose, Inhalationstechnik, Adhärenz, Komorbiditäten, medikamentöse Nebenwirkungen (Abschnitt 2)
- Die Vermeidung relevanter Expositionen empfehlen (Tabakrauch, Umweltverschmutzung, Allergene, falls sensibilisiert, und es besteht ein nachweislicher Nutzen des Entzugs, bei Reizstoffen, Infektionen). Nach Expositionen zu Hause und am Arbeitsplatz fragen
- Erwägung zusätzlicher diagnostischer Untersuchungen (falls verfügbar und noch nicht durchgeführt): Sputuminduktion zur Bestätigung des entzündlichen Phänotyps, hochauflösende Brust-CT, Bronchoskopie zum Ausschließen ungewöhnlicher Komorbiditäten oder alternativer Diagnosen wie Tracheobronchomalazie oder subglottische Stenose; funktionelle Laryngoskopie für induzierbare laryngeale Obstruktion.
- Versuch mit nichtbiologischer Add-on-Therapie erwägen (falls noch nicht versucht), z. B. Tiotropium, Leukotrien-Modifikator, niedrig dosiertes Makrolid¹⁷ (Off-Label; mögliche Antibiotikaresistenz berücksichtigen) Erwägung von niedrig dosiertem OCS bei gleichzeitiger Implementierung von Strategien wie Behandlung an wechselnden Tagen zur Reduzierung von Nebenwirkungen. Unwirksame Add-on-Therapien absetzen.
- Erwägung von bronchialer Thermoplastie, mit Aufnahme in Register. Nachweis für Wirksamkeit und langfristige Sicherheit ist jedoch begrenzt.^{18,19}

Für nicht-Typ-2-Asthma sind gegenwärtig keine biologischen Optionen verfügbar.

6a Nichtbiologische Optionen, wenn ein Nachweis für Typ-2-Entzündung VORLIEGT

Bei Patienten mit erhöhten Typ-2-Biomarkern trotz hoch dosiertem ICS (siehe Abschnitt 5) in Anbetracht der hohen Kosten einer biologischen Therapie zuerst nichtbiologische Optionen erwägen:

- Adhärenz objektiv bewerten, indem die Verschreibungs- oder Abgabeunterlagen, der Prednisonspiegel im Blut,²⁰ oder der elektronische Inhalator überprüft werden.²¹ In einer Studie war die Suppression eines hohen FeNO-Werts nach einer direkt beobachteten Therapie von 5 Tagen ein Anzeichen für die vorausgegangene schlechte Adhärenz.²²
- Erwägung klinischer Typ-2-Phänotypen, für die eine spezifische Add-on-Therapie verfügbar ist (siehe GINA 2019 Bericht Kapitel 3D). Bei Aspirin exazerbierten Atemwegserkrankungen (AERD) ist z. B. ein Add-on-Leukotrien-Modifikator und möglicherweise Aspirin-Desensibilisierung zu erwägen. Bei allergischer

bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) ist ein Add-on-OCS ± Antimykotikum in Betracht zu ziehen. Bei chronischer Rhinosinusitis und/oder Nasenpolypen sind intensive intranasale Corticosteroide in Betracht zu ziehen; ggf. chirurgische Beratung. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis kann eine topische steroidale oder nichtsteroidale Therapie hilfreich sein.

• Erwägung einer ICS-Dosiserhöhung für 3–6 Monate und dann erneut überprüfen

6b Erwägung gezielter biologischer Add-on-Therapien des Typs 2

Falls verfügbar und erschwinglich ist ein gezieltes Add-on-Biologikum vom Typ 2 für Patienten mit Exazerbationen oder schlechter Symptomkontrolle (trotz der Einnahme von mindestens einem hoch dosierten ICS-LABA) zu erwägen, und die allergische oder eosinophile Biomarker haben oder eine Erhaltungstherapie mit OCS erfordern.

Falls erforderlich auf eine parasitäre Infektion untersuchen und ggf. betrandeln, bevor mit einer gezielten Typ-2-Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 5)

Erwägen, ob zuerst mit Anti-IgE, Anti-IL5/5R oder Anti-IL4R begonnen werden soll

Bei der Wahl verfügbarer Therapien ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Erfüllt der Patient die Auswahlkriterien des lokalen Kostenträgers?
- Prädiktoren der Asthma-Reaktion (siehe unten)
- Kosten
- Dosierfrequenz
- Verabreichungsweg (IV oder SC; Möglichkeit der Selbstverabreichung)
- · Präferenz des Patienten

Die Auswahlkriterien des lokalen Kostenträgers für die biologische Therapie können erheblich abweichen; sie sind hier durch das Symbol (§) gekennzeichnet. Es besteht dringender Bedarf an direkten Vergleichen verschiedener Biologika bei Patienten, die auf mehr als ein Biologikum Anspruch haben.

Bei allen biologischen Therapien ist sicherzustellen, dass die Anweisungen des Herstellers und/oder der Aufsichtsbehörde für die Lagerung, Verabreichung und die Dauer der Überwachung nach der Verabreichung befolgt werden. Die Patienten beraten, was im Fall von unerwünschten Effekten, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen, zu tun ist.

→ Add-on-Anti-IgE für schweres allergisches Asthma

Mechanismus: Bindung an den Fc-Bestandteil des freien IgE, verhindert die Bindung von IgE an Fc&R1-Rezeptoren, Reduzierung des freien IgE und Herunterregulierung der Rezeptorexpression

Assess and treat severe asthma phenotypes cont'd

Folgendes:
 Sensibilisierung gegen inhalierte Allergene bei Prick-Tests oder gegen IgE und
• Gesamt-Serum-IgE und Gewicht innerhalb des lokalen Dosierbereichs 🕛 und
Mehr als eine bestimmte Anzahl von Exazerbationen im vorangegangenen Jahr
Tragen Sie Ihre lokalen Auswahlkriterien hier ein:
alaurit.
Vorteile: RCTs zu schwerem Asthma: 34% iger Rückgang der schweren Exazerbationen, ²³ jedoch kein signifikanter Unterschied bei den Symptomen oder der Lebensqualität. ²⁴ Bei Open-Label-Studien mit Patienten mit schwerem allergischen Asthma und ≥1 schweren Exazerbation in den letzten 12 Monaten ergab sich eine Senkung der Exazerbationsrate von 50–65 %, ^{25, 26} und somit eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, ²⁵ und eine Senkung der OCS-Dosis von 40–50 %. ^{25, 26}
Mögliche Prädiktoren einer guten Asthma-Reaktion:

- Der IgE-Basiswert dient nicht als Vorhersage einer möglichen Reaktion²⁵
- Bei RCTs: eine größere Reduzierung der Exazerbationen wurde beobachtet (cf. Placebo), wenn die Bluteosinophile ≥260/pl^{27, 28} oder der FeNO-Wert ≥20 ppb lagen, ²⁷ aber in einer großen Beobachtungsstudie waren die Exazerbationen sowohl bei niedrigen als auch hohen Bluteosinophil-Werten geringer^{26, 29}
- · Asthma in der Kindheit
- Klinische Anamnese mit Hinweis auf allergiebedingte Symptome

Unerwünschte Wirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle, Anaphylaxie bei ca. 0,2 % der Patienten

Vorgeschlagener erster Versuch: mindestens 4 Monate



→ Add-on-Anti-IL5 oder Anti-IL5R bei schwerem eosinophilem **Asthma**

alle 4 Wochen und Benralizumab (Anti-IL5-Rezeptor α), 30 mg durch SC-Injektion alle 4 Wochen für 3 Dosen, dann alle 8 Wochen. Für ≥18 Jahre: Reslizumab (Anti-IL5), 3 mg/kg durch IV-Infusion alle 4 Wochen

Mechanismus: Mepolizumab und Reslizumab binden zirkulierendes IL-5; Benralizumab bindet an die IL-5-Rezeptor-Alpha-Untereinheit, was zur Apoptose (Zelltod) von Eosinophilen führt.

Auswahlkriterien: Sie variieren je nach Produkt und Kostenträgern, aber umfassen meistens Folgendes:

- Mehr als eine bestimmte Anzahl von schweren Exazerbationen im vorangegangenen Jahr
 und
- Bluteosinophile über einem bestimmten Wert (z. B. ≥300/µI).
 In einigen Fällen gilt für Patienten, die OCS einnehmen, ein anderer eosinophiler Grenzwert.

Tragen Sie Ihre lokalen Auswahlkriterien hier ein:	
.alth	
_%0,	

Ergebnisse: RCTs mit Patienten mit schwerem Asthma und Exazerbationen im letzten Jahr und unterschiedlichen Eosinophil-Kriterien: Anti-IL5 und Anti-IL5R führten zu einer Reduktion der schweren Exazerbationen um ca. 55 % und zu einer besseren Lebensqualität, Lungenfunktion und Symptomkontrolle. 30 Alle reduzierten die Bluteosinophile; fast vollständig mit Benralizumab. 30 Bei Patienten, die OCS einnahmen, konnte die mittlere OCS-Dosis mit Mepolizumab oder Benralizumab im Vergleich zum Placebo um ca. 50 % reduziert werden. Mepolizumab kann die Nasenpolypen verbessern 31.

Mögliche Prädiktoren einer guten Asthma-Reaktion:

- Höhere Bluteosinophile (stark prädikativ)³²
- Höhere Anzahl schwerer Exazerbationen im vorangegangenen Jahr (stark prädikativ)³²
- Asthma im Erwachsenenalter³³
- Nasenpolypen³⁴
- Erhaltungstherapie mit OCS zu Beginn³⁴

Unerwünschte Wirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle, Anaphylaxie ist selten, unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen ähnlich bei aktiven und Placebo-Gruppen

Vorgeschlagener erster Versuch: mindestens 4 Monate

→ Add-on-Anti-IL4R für schweres eosinophiles/Typ-2-Asthma oder Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit OCS benötigen

Derzeit zugelassen ■: Für ≥12 Jahre: Dupilumab (Anti-IL4-Rezeptor α), 200 mg oder 300 mg durch SC-Injektion alle 2 Wochen bei schwerem eosinophilem/Typ-2-Asthma; 300 mg durch SC-Injektion alle 2 Wochen bei OCS-abhängigem schwerem Asthma oder bei gleichzeitiger mittlerer/starker atopischer Dermatitis. Selbstverabreichung kann eine Option sein. ■

Mechanismus: bindet an die Interleukin-4 (IL-4) Rezeptor-Alpha-Untereinheit und blockiert sowohl die IL-4- als auch die IL-13-Signalübermittlung

Auswahlkriterien Sie variieren zwischen den Kostenträgern, aber umfassen meistens Folgendes:

Mehr als eine bestimmte Anzahl von schweren Exazerbationen im vorangegangenen Jahr
 und

Dupilumab ist auch zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis

- Typ-2-Biomarker über einem bestimmtem Wert (z. B. Bluteosinophile ≥300/µl oder FeNO ≥25 ppb); ODER
- Erhaltungstherapie mit OCS erforderlich

indiziert³⁵ und kann die Nasenpolypen verbessern.³6				
n Sie Ihre lokalen Auswahlkriterien hier ein:				
ZERIK .				
O WA				
, CHILE				
Street St				

Ergebnisse: RCTs bei Patienten (ACQ-5 ≥ 1,5) mit unkontrolliertem schwerem Asthma und mindestens einer Exazerbation im letzten Jahr: Anti-IL4R führte zu einer ca. 50%igen Reduktion der schweren Exazerbationen und zu einer wesentlich besseren Lebensqualität, Symptomkontrolle und Lungenfunktion³7. Bei Patienten mit OCS-abhängigem schwerem Asthma ohne eine Mindestanforderung an den Bluteosinophilwert oder FeNO reduzierte die Behandlung mit Anti-IL4R die mittlere OCS-Dosis gegenüber dem Placebo um 50 %³8.

Mögliche Prädiktoren einer guten Asthma-Reaktion:

- Höhere Bluteosinophile (stark prädikativ³⁷)
- Höheres FeNO³⁷

Unerwünschte Wirkungen: Reaktionen an der Injektionsstelle, transitorische Bluteosinophilie **Vorgeschlagener erster Versuch:** mindestens 4 Monate

Überprüfung des Ansprechens auf einen ersten Versuch mit einer gezielten Add-on-Therapie des Typs 2

- Derzeit gibt es keine klar definierten Kriterien für ein gutes Ansprechen. Dagegen kann man Exazerbationen, Symptomkontrolle, Lungenfunktion, Nebenwirkungen, Behandlungsintensität (einschl. OCS-Dosis) und Patientenzufriedenheit berücksichtigen.
- Bei unklarem Ansprechen kann die Verlängerung des Versuchs auf 6–12 Monate erwogen werden
- Wenn kein Ansprechen vorliegt, die biologische Therapie stoppen und den Wechsel zu einer Studie mit einer anderen gezielten Typ-2-Therapie erwägen, falls verfügbar und der Patient darauf Anspruch hat; das Ansprechen wie oben beschrieben prüfen.

COPYRIGHTED MATERIAL: DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Management und Überwachung der Therapie bei schwerem Asthma

Versorgung durch FACHARZT- UND ALLGEMEINARZT-ZUSAMMENARBEIT

7 Überprüfung des Ansprechens und der Auswirkungen auf die Behandlung

Das Ansprechen des Patienten auf die biologische Add-on-Therapie nach 3–4 Monaten und alle 3–6 Monate bzgl. der laufenden Versorgung überprüfen, einschließlich:

- Asthma: Symptomkontrolle, z. B. Asthmakontrolltest, Asthmakontrollfragebogen;
 Häufigkeit und Schweregrad der Exazerbationen (z. B. waren OCS erforderlich),
 Lungenfunktion
- Typ-2-Komorbiditäten, z. B. Nasenpolypen, atopische Dermatitis
- Medikamente: Intensität der Behandlung, einschl. OCS-Dosis, Nebenwirkungen, Erschwinglichkeit
- · Patientenzufriedenheit

→ Wenn der Patient gut auf die gezielte Type-2-Therapie anspricht:

Den Bedarf für jedes Asthmamedikament alle 3–6 Monate überprüfen, [©] die Inhalationstherapie jedoch nicht völlig absetzen.

Die Reihenfolge von Reduzierung oder Absetzen von Zusatzbehandlungen richtet sich nach dem beobachteten Nutzen zu Beginn der Behandlung, den Risikofaktoren für den Patienten, den Nebenwirkungen der Medikamente, den Kosten und der Patientenzufriedenheit.

Bei oralen Therapien sollte zunächst eine allmähliche Verringerung oder das Absetzen von OCS erwogen werden, da diese erhebliche Nebenwirkungen haben. Das Ausschleichen kann durch die internetbasierte Überwachung der Symptomkontrolle und des FeNO-Werts unterstützt werden. De Patienten bzgl. des Risikos einer Nebennierensuppression überwachen und den Patienten und Allgemeinmediziner über die Notwendigkeit zusätzlicher Corticosteroiddosen bei Verletzungen, Krankheiten oder Operationen bis zu 6 Monate nach dem Absetzen der langfristigen OCS-Therapie beraten. Beurteilung auf das Vorhandensein von Osteoporose fortsetzen und die Notwendigkeit von Präventionsstrategien, einschließlich Bisphosphonaten, prüfen.

Bei Inhalationstherapien eine Reduzierung der ICS-Dosis nach 3–6 Monaten in Betracht ziehen, die Inhalationstherapie jedoch nicht vollständig absetzen. Die aktuelle Konsensempfehlung lautet, mindestens mit einer mittleren ICS-Dosis fortzufahren. Die Patienten sollten daran erinnert werden, wie wichtig die Fortsetzung ihrer inhalierten Dauermedikation ist.

Bei biologischen Therapien lautet der aktuelle Konsens, dass für einen Patienten mit gutem Ansprechen in der Regel erst nach mindestens 12 Monaten Behandlung ein Versuch zum Entzug des biologischen Mittels in Betracht gezogen werden sollte, und zwar nur dann, wenn das Asthma bei der Therapie mit einer mittleren ICS-Dosis gut kontrolliert bleibt und (bei allergischem Asthma) keine weitere Belastung durch einen früheren, gut dokumentierten allergischen Trigger vorliegt. Es gibt begrenzte Studien über das Absetzen der biologischen Therapie,^{41,42}. In diesen Studien verschlechterte sich die Symptomkontrolle und/oder Exazerbationen traten bei vielen (aber nicht allen) Patienten nach Absetzen des Biologikums wieder auf.

→ Wenn der Patient NICHT gut auf die gezielten Type-2-Therapien anspricht:

Die Grundlagen auf Faktoren überprüfen, die zu Symptomen, Exazerbationen und schlechter Lebensqualität beitragen (siehe Abschnitt 2): Diagnose, Inhalationstechnik, Adhärenz, modifizierbare Risikofaktoren und Auslöser, einschließlich Rauchen und anderen Umwelteinflüssen zu Hause oder am Arbeitsplatz, Komorbiditäten, einschließlich Adipositas, Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen von Medikamenten, sozioökonomische und psychische Probleme.

Erwägung zusätzlicher Untersuchungen (falls noch nicht durchgeführt): hochauflösende Brust-CT, Sputuminduktion zur Bestätigung des entzündlichen Phänotyps, ggf. Überweisung erwägen, einschließlich zur Diagnose alternativer Erkrankungen.

Neubewertung der Therapieoptionen (falls noch nicht durchgeführt) wie Add-on-Therapie mit niedrig dosiertem Makrolid¹⁷ (Off-Label; mögliche Antibiotikaresistenz berücksichtigen); Erwägung von niedrig dosierter Add-on-Erhaltungstherapie mit OCS bei gleichzeitiger Implementierung von Strategien wie Behandlung an wechselnden Tagen und Add-on-Bisphosphonate⁴⁰ zur Reduzierung von Nebenwirkungen und den Patienten auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Corticosteroidtherapie bei Krankheiten oder Operationen hinweisen. Erwägung von bronchialer Thermoplastie (+ Register).

Ineffektive Add-on-Therapien absetzen, aber ICS nicht vollständig absetzen.

8 Fortführung der gemeinsamen Optimierung der Patientenversorgung

Das laufende Management eines Patienten mit schwerem Asthma beinhaltet die **Zusammenarbeit** zwischen dem Patienten, dem Allgemeinmediziner, den Fachärzten und anderen Gesundheitsfachleuten, um die klinischen Ergebnisse und die Patientenzufriedenheit zu optimieren.

Den Patienten weiterhin alle 3-6 Monate beurteilen, @ einschließlich:

- klinische Asthmamaßnahmen (Symptomkontrolle, Exazerbationen, Lungenfunktion) siehe GINA 2019 Bericht für Details
- Komorbiditäten¹⁶
- · Risikofaktoren des Patienten für Exazerbationen
- Behandlungen (Überprüfung der Inhalationstechnik und Adhärenz, Überprüfung des Bedarfs für Add-on-Therapien, Beurteilung der Nebenwirkungen einschließlich der durch OCS, Optimierung des Komorbiditätsmanagements und nichtpharmakologischer Strategien)
- Soziale und emotionale Bedürfnisse des Patienten⁴

Die optimale Häufigkeit und der Ort der Untersuchung (Allgemeinmediziner oder Facharzt) richten sich nach der Asthmakontrolle des Patienten, den Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie dem Vertrauen in das Selbst-Management und können von den lokalen Kostenträgern und der Verfügbarkeit von Fachärzten abhängen.

Kommunizieren Sie regelmäßig über:

- Ergebnis der Überprüfungsbesuche (wie oben)
- · Bedenken des Patienten
- · Handlungsplan für eine Verschlechterung des Asthmas oder andere Risiken
- · Wechsel von Medikamenten (Asthma und nicht-Asthma); mögliche Nebenwirkungen
- Indikationen und Kontaktinformationen für eine beschleunigte Überprüfung

CORYRIGHTED MATERIAL: TO NOT CORY OR DISTRIBUTE

Verzeichnis der Medikamentenklassen zur Asthmabehandlung

Für weitere Einzelheiten siehe den vollständigen GINA-Bericht 2019 und den Anhang (www.ginasthma.org), die Produktinformationen der Hersteller und die lokalen Auswahlkriterien der Kostenträger.

Medikamente Wirkung und Anwendung Unerwünschte Wirkungen

Dauermedikation

Inhalative Corticosteroide (ICS)

(pMDIs oder DPIs) z. B. Beclometason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticasonpropionat, Fluticasonfuroat, Mometason, Triamcinolon ICS sind die wirksamsten entzündungshemmenden Medikamente bei Asthma. ICS reduzieren Symptome, verbessern die Lungenfunktion, verbessern die Lebensqualität und reduzieren das Risiko für Exazerbationen und asthmabedingte Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle. ICS unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke und Bioverfügbarkeit, aber der Großteil des Nutzens zeigt sich bei niedrigen Dosierungen (siehen GINA-Bericht Abb. 3-6 für niedrigen mittlere und hohe Dosierungen der unterschiedlichen ICS).

Bei den meisten Patienten. die ICS anwenden, treten keine Nebenwirkungen auf. Zu den lokalen Nebenwirkungen zählen oropharyngeale Candidiasis und Dysphonie. Diese lassen sich reduzieren, wenn ein pMDI mit Spacer angewendet wird und der Patient nach der Inhalation mit Wasser spült und ausspuckt. Langfristige hohe Dosen erhöhen das Risiko für systemische Nebenwirkungen wie Osteoporose, Katarakt und Glaukom.

Kombinationen aus ICS und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika als Bronchodilatatoren (ICS-LABA)

(pMDIs oder DPIs) z. B. Beclometason-

Formoterol, Budesonid-Formoterol, Fluticasonfuroat-Vilanterol, Fluticasonpropionat-Formoterol, Fluticasonpropionat-Salmeterol und Mometason-Formoterol Wenn durch die alleinige Gabe einer niedrigen Dosis ICS keine gute Asthmakontrolle erreicht wird, können durch die zusätzliche Gabe eines LABA zu ICS die Symptome und die Lungenfunktion verbessert und die Exazerbationen verringert werden, und zwar bei mehr Patienten und schneller als durch eine Verdopplung der ICS-Dosis. Zwei Regime sind verfügbar: Niedrigdosis-Kombination Beclometason oder Budesonid mit Formoterol als Erhaltungs- und Bedarfstherapie und niedrig dosierte ICS-LABA mit SABA-Bedarfstherapie.

Die LABA-Komponente kann mit Tachykardie, Kopfschmerzen oder Krämpfen assoziiert sein. Aufgrund des erhöhten Risikos eines ungünstigen Verlaufs sollte LABA bei Asthma nicht ohne ICS verwendet werden.

Leukotrien-Modifikatoren

(Tabletten)
z. B. Montelukast,
Pranlukast, Zafirlukast,
Zileuton

Zielen auf einen Teil des Entzündungswegs bei Asthma ab. Werden als eine Option für die Dauertherapie verwendet, insbesondere bei Kindern. Allein angewendet sind sie weniger wirksam als niedrig dosiertes ICS; zusätzlich zu ICS sind sie weniger wirksam als ICS-LABA. Wenige Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien, außer erhöhten Werten bei Leberfunktionstests unter Zileuton und Zafirlukast.

31

Glossary of asthma medication classes cont'd

Medikamente	Wirkung und Anwendung	Unerwünschte Wirkungen
Chromone		
(pMDIs oder DPIs) z. B. Natriumcromoglikat und Nedocromilnatrium	Sehr begrenzte Bedeutung in der Langzeitbehandlung von Asthma. Schwacher entzündungshemmender Effekt, weniger wirksam als niedrig dosiertes ICS. Sorgfältige Pflege des Inhalators erforderlich.	Nebenwirkungen sind selten, beinhalten jedoch Husten bei der Inhalation und Rachenbeschwerden.
Add-on-Dauermedikation		
Langwirksames Anticho	linergikum	
(Tiotropium, Nebel-Inhalator, ≥6 Jahre ©)	Add-on-Option bei Schritt 4 oder 5 mittels Nebel-Inhalator für Patienten mit Exazerbationen in der Anamnese trotz ICS ± LABA	Nebenwirkungen sind selten, beinhalten jedoch Mundtrockenheit.
Anti-IgE	S	1/2
(Omalizumab, SC ≥6 Jahre ①)	Eine Add-on-Therapieoption für Patienten mit schwerem allergischem Asthma, das unter einer Behandlung von hoch dosiertem ICS-LABA unkontrolliert ist. Selbstverabreichung kann erlaubt werden	Reaktionen an der Einstichstelle sind häufig aber mild. Anaphylaxie ist selten.
Anti-IL5/Anti-IL5R	OLAL!	
(Anti-IL5 Mepolizumab [SC, ≥12 oder ≥6 Jahre ①], Reslizumab [IV, ≥18 Jahre] oder Anti-IL5-Rezeptor Benralizumab [SC, ≥12 Jahre]	Add-on-Therapieoptionen für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das bei der Behandlung mit hoch dosiertem ICS-LABA unkontrolliert ist.	Kopfschmerzen und Reaktionen an der Einstichstelle sind häufig aber mild.
Anti-IL4R		
(Dupilumab, SC, ≥12 Jahre ⑤)	Eine Add-on-Therapieoption für Patienten mit schwerem eosinophilem/ Typ-2-Asthma, das bei der Behandlung mit hoch dosiertem ICS-LABA unkontrolliert ist oder eine Erhaltungstherapie mit OCS erfordert. Ebenfalls zugelassen für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Selbstverabreichung kann erlaubt sein.	Reaktionen an der Einstichstelle sind häufig aber mild. Eine Bluteosinophilie tritt bei 4–13 % der Patienten auf.

Systemische Corticosteroide

(Tabletten, Suspension oder intramuskuläre oder intravenöse Injektion) z. B. Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Hydrocortison Kurzzeitbehandlung (bei Erwachsenen gewöhnlich 5–7 Tage) ist wichtig bei der Behandlung von schweren akuten Exazerbationen, die Hauptwirkung zeigt sich nach 4–6 Stunden. Die Behandlung mit oralen Corticosteroiden (OCS) wird im Vergleich zur intramuskulären oder intravenösen Therapie bevorzugt und ist für die Rückfallprophylaxe ebenso wirksam. Ausschleichen ist erforderlich, wenn die Behandlung mehr als 2 Wochen dauert.

Bei einigen Patienten mit schwerem Asthma kann eine Langzeitbehandlung mit OCS notwendig sein, jedoch sind die Nebenwirkungen problematisch. Kurzzeitanwendung: einige unerwünschte Nebenwirkungen wie z. B. Schlafstörungen, GERD, vermehrter Appetit, Hyperglykämie, Stimmungsänderungen.

Langzeitanwendung: wird durch erhebliche systemische unerwünschte Nebenwirkungen begrenzt wie z. B. Katarakt, Glaukom, Hypertonie, Diabetes, Nebennierensuppression, Osteoporose. OCS-Risiko beurteilen und entsprechend behandeln.

Bedarfsmedikation

Kurzwirksame inhalative Beta-2-Sympathomimetika als Bronchodilatatoren (SABA)

(pMDIs, DPIs und selten als Lösung zur Verneblung oder Injektion) z. B. Salbutamol (Albuterol), Terbutalin. Inhalative SABAs bieten rasche Linderung von Symptomen und Bronchokonstriktion, einschließlich bei akuten Exazerbationen und zur Vorbehandlung der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion. SABAs sollten nur im Bedarfsfall in der niedrigsten erforderlichen Dosis und Häufigkeit eingesetzt werden.

Tremor und Tachykardie werden häufig bei der ersten Anwendung von SABAs beschrieben. Die Toleranz gegenüber der regelmäßigen Anwendung entsteht schnell. Eine übermäßige Anwendung oder ein schlechtes Ansprechen deutet auf eine schlechte Asthmakontrolle hin

Niedrig dosiertes ICS-Formoterol

(Beclometason-Formoterol oder Budesonid-Formoterol)

Das ist die Bedarfsmedikation für Patienten, denen eine Erhaltungs- oder Bedarfstherapie verordnet wurde. Es reduziert das Risiko für Exazerbationen im Vergleich zur Anwendung von SABAs und bietet eine ähnliche Symptomkontrolle. Siehe ICS-LABA oben

Kurzwirksame Anticholinergika

(pMDIs oder DPIs) z. B. Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid. Evtl. in Kombination mit SABAs. Langzeitanwendung: Ipratropium ist eine weniger wirksame Bedarfsmedikation als SABAs. Kurzzeitanwendung bei akutem Asthma: inhalatives Ipratropium zusätzlich zu SABA reduziert das Risiko für eine stationäre Aufnahme.

Mundtrockenheit oder ein bitterer Geschmack.

Danksagung

Die Aktivitäten der Globalen Initiative für Asthma (GINA) werden durch die Arbeit der Mitglieder des Vorstands und der Komitees von GINA unterstützt (unten aufgeführt). Die Mitglieder der GINA-Komitees tragen die alleinige Verantwortung für die Erklärungen und Empfehlungen, die in dieser und anderen Publikationen von GINA abgegeben werden. GINA arbeitete mit Tomoko Ichikawa, MS (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois at Chicago, USA) und Hugh Musick, MBA (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois at Chicago, USA) zusammen, um diesen Leitfaden für schweres Asthma zu entwickeln. Wir danken Alan Kaplan, Ewa Nizankowska-Mogilnicka, Chau Ngo Quy, Ruxandra Ulmeanu, Elisabeth Bel und Sally Wenzel für ihre wertvollen Beiträge zu diesem Leitfaden.

Vorstand von GINA (2019)

Louis-Philippe Boulet*, Kanada, Vorsitz; Eric Bateman, Südafrika; Guy Brusselle, Belgien; Alvaro Cruz*, Brasilien; J Mark FitzGerald, Kanada; Hiromasa Inoue, Japan; Jerry Krishnan*, USA; Mark Levy, UK; Jiangtao Lin, China; Søren Pedersen, Dänemark; Helen Reddel*, Australien; Arzu Yorgancioglu*, Türkei.

GINA-Programmdirektor Rebecca Decker, USA

Wissenschaftliches Komitee von GINA (2019)

Helen Reddel, Australien, Vorsitz; Leonard Bacharier, USA; Eric Bateman, Südafrika; Allan Becker, Kanada; Louis-Philippe Boulet, Guy Brusselle, Belgien; Roland Buhl, Deutschland; Louise Fleming, UK; Johan de Jongste, Niederlande; J Mark FitzGerald, Kanada; Hiromasa Inoue, Japan; Fanny Wai-san Ko, Hongkong; Jerry Krishnan, USA*; Søren Pedersen, Dänemark; Aziz Sheikh, UK.

GINA-Komitee für die Verbreitung und Umsetzung (2019)

Mark Levy, UK, Vorsitz; weitere Mitglieder sind die weiter oben mit einem Sternchen (*) aufgeführten Personen.

Publikationen von Gina

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019). Dieser Bericht beschreibt einen integrierten Ansatz für Asthma, der an eine Vielzahl verschiedener Gesundheitssysteme angepasst werden kann. Der Bericht hat ein benutzerfreundliches Format mit vielen praktischen zusammenfassenden Tabellen und Flussdiagrammen zur Anwendung in der klinischen Praxis. Er wird jährlich aktualisiert.
- Online-Anhang von GINA (2019) Detaillierte Informationen zur Unterstützung des GINA-Hauptberichts. Jährlich aktualisiert.
- Pocket Guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5
 years (2019). Diese Zusammenfassung für Gesundheitsdienstleister in der Primärversorgung ist zur
 Verwendung in Verbindung mit dem Hauptbericht von GINA gedacht.
- Pocket guide for asthma management and prevention in children 5 years and younger (wird 2019 aktualisiert). Diese Zusammenfassung von Informationen zur Versorgung von Kindern im Vorschulalter mit Asthma oder pfeifendem Atemgeräusch ist zur Verwendung in Verbindung mit dem GINA-Hauptbericht vorgesehen.
- Diagnosis of asthma-COPD overlap (2018). Es handelt sich um einen eigenständigen Text des entsprechenden Kapitels in dem GINA-Hauptbericht. Herausgegeben wurde der Text gemeinsam von GINA und GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org).
- Hilfsmittel für die klinische Praxis und Umsetzungsinstrumente stehen auf der Website von GINA zur Verfügung www.ginasthma.org

Weitere Ressourcen für schweres Asthma

Toolkit für schweres Asthma – Australian Centre of Excellence in Severe Asthma https://toolkit.severeasthma.org.au /

Literaturangaben

- Chung KF, et al, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J, 2014;43:343-73
- Hekking PP, et al, The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol, 2015;135:896-902
- 3. Lefebvre P, et al, Acute and chronic systemic corticosteroid–related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol, 2015;**136**:1488-95
- Foster JM, et al, "I have lost in every facet of my life": The hidden burden of severe asthma. Eur Respir J. 2017;50:1700765
- Waljee AK, et al, Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study. BMJ, 2017;357:j1415
- O'Neill S, et al, The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax, 2015;70:376-8
- Sadatsafavi M, et al, Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. Can Respir J, 2010;17:74-80
- Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. 2019. www.ginasthma.org
- Hancox RJ, et al, Bronchodilator tolerance and rebound pronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. Respir Med, 2000;94:767-71
- Stanford RH, et al, Short-acting β-agonist use an tis ability to predict future asthmarelated outcomes. Ann Allerg Asthma Immunol 2012;109:403-7
- 11. Suissa S, et al, Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med, 2000;**343**:332-6
- Basheti IA, et al, Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. Patient Educ Couns, 2008;72: 26-33
- Normansell R, et al, Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. Cochrane Database Syst Rev, 2017;4:Cd012226
- 14. Sobieraj DM, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. JAMA, 2018;319:1485-96
- Israel E, et al, Severe and difficult-to-treat asthma in adults. N Engl J Med, 2017;377:965-76
- Clark VL, et al., Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. Respirology, 2017;22:1262-1275
- Gibson PG, et al., Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2017;390:659-668
- Wechsler ME, et al, Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. J Allergy Clin Immunol, 2013;132:1295-302
- Castro M, et al, Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med, 2010;181:116-24
- Gamble J, et al, The prevalence of nonadherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2009;180:817-22

- 21. Chan AH, et al, Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015;3:335-49
- 22. McNicholl DM, et al, The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med, 2012;186:1102-8
- 23. Hanania NA, et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. Ann Internal Med, 2011;**154**:573-82
- Normansell R, et al, Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev, 2014:Cd003559
- 25. Brusselle G, et al, "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med, 2009;**103**:1633-42
- Humbert M, et al, Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. Eur Respir J, 2018:51:1702523
- 27. Hanania NA, et al, Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med, 2013;187:804-11
- 28. Casale TB, et al, Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. Allergy, 2018;73:490-7
- 29. Busse WW, Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! Eur Respir J, 2018;51:1800730
- Farne HA, et al, Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev, 2017;9:Cd010834
- 31. Gevaert P, et al. Mepolizumab, a humanized anti–IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin mmunol. 2011;128:989-95.e8.
- Ortega HG, et al, Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med 2016;4:549-56
- Brusselle G, et al, Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. Pulm Pharmacol Ther, 2017;43:39-45
- 34. FitzGerald JM, et al, Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med, 2018.6:51-64.
- 35. Simpson EL et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. N Engl J Med. 2017;**376**:1090-1.
- Bachert C et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. JAMA. 2016;315:469-79.
- Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378:2486-96.
- Rabe KF, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med. 2018;378:2475-85.
- Hashimoto S, et al, Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: A pragmatic randomised controlled trial. Thorax, 2011;66:514-20

- Grossman JM, et al, American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res, 2010;62:1515-26
- 41. Haldar P, et al, Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol, 2014;**133**:921-3
- 42. Ledford D, et al, A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. J Allergy Clin Immunol, 2017;**140**:162-9

CORYRIGHTED MATERIAL: TO NOT COPY OR DISTRIBUTE

Notizen

COPYRIGHTED MATERIAL: DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRICHTED WATERIAL DO NOT COPY OR DISTRIBUTE

COPYRIGHTED WATERIAL TO NOT COPY OR DISTRIBUTE