

# Schwieriges Asthma – schwer zu behandeln

## Herausforderung für Klinik und Praxis

Die überwiegende Mehrheit der Asthma-Patienten profitiert von den in aktuellen nationalen und internationalen Therapieempfehlungen genannten Kombinationen bewährter Arzneimittel. Eine numerisch kleine Patientengruppe verursacht jedoch große therapeutische Probleme: Schätzungsweise bis fünf Prozent aller Asthmatiker leiden an schwierigem, schwer zu behandelndem Asthma, das auch bei kunstgerechter Anwendung etablierter Therapieregime (inklusive oraler Glukokortoide in vertretbarer Dosierung) nicht ausreichend zu stabilisieren ist. Die Behandlung solcher Patienten ist mit unverhältnismäßig hohen direkten und indirekten Gesundheitskosten assoziiert. Die Lebensqualität dieser Patienten ist erheblich eingeschränkt. Ambu-

lante und stationäre Einrichtungen des Gesundheitssystems werden intensiv und häufig von den Betroffenen in Anspruch genommen. Darüber hinaus leiden sie unter schweren therapiebedingten Folgeschäden.

### Problempatienten im Fokus

Seit einigen Jahren befassen sich Expertengremien in mehreren Ländern mit dem Problem „schwieriges Asthma“. Verschiedene multizentrische Projekte untersuchen dieses Phänomen genauer:

- In Europa wurde die ERS (*European Respiratory Society*) „Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma“ gegründet.
- In den USA beschäftigt sich das NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) mit „Pathophysiology of Severe Asthma“.
- ENFUMOSA (*European Network For Understanding Mechanism Of Severe Asthma*) ist ein multizentrisches Projekt, an dem 13 Zentren in neun europäischen Ländern teilnehmen.
- PARAPLU ist ein Projekt der Universität Leiden, Niederlande, in Kooperation mit pneumologischen Polikliniken in Süd-Holland: Gruppen von Patienten mit schwierigem Asthma werden in prospektiven Studien untersucht.
- BIOAIR (aktuelle Studie)

### Bewertungsfaktoren des Asthma-Schweregrades

#### Symptome

- Exazerbationen (Häufigkeit und Schweregrad)

#### Medikation

- Ansprechen auf die Medikation
- Intensität der zur Symptomkontrolle erforderlichen Medikation (Dosierung)
- Inhalative Kortikosteroide (ICS)
- Beta-2-Antagonisten, lang- und kurzwirksam (LABA bzw. SABA)

#### Lungenfunktion

#### Bronchiale Hyperreagibilität

#### Atemwegsentzündung

#### Atemwegsremodeling

- Entwicklung pathologisch-anatomischer Veränderungen
- Progrediente und irreversible Bronchialobstruktion

#### Folgen der Erkrankung

- Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Hospitalisationshäufigkeit



## Definition „schwieriges Asthma“

Die Vielzahl der gegenwärtig in diesem Zusammenhang benutzten Begriffe zeigt, dass die Krankheitsentität „schwieriges Asthma“ keineswegs klar definiert ist. Im Englischen wird entweder kurz und knapp von „Severe Asthma“ oder sehr prägnant von „Difficult to manage Asthma“ gesprochen. Im Deutschen finden sich hingegen viele Begriffe: „akut oder chronisch schweres Asthma“, „schwieriges Asthma“, „therapieresistentes oder -refraktäres Asthma“, „schwer behandelbares Asthma“, „kortikosteroidpflichtiges Asthma“, „kortikosteroidresistentes Asthma“, „lebensbedrohliches Asthma“, „fatales Asthma“ oder etwa „Brittle-Asthma“. In dieser Übersichtsarbeit wurde der Terminus „schwieriges Asthma“ gewählt, da er noch am besten der Problematik gerecht wird. Der Ausdruck „schwieriges Asthma“ kennzeichnet alle Formen von schwerem oder schwer behandelbarem Asthma.<sup>1</sup>

Ein Asthmatiker kann nicht auf Grund nur einer einzigen Untersuchung als Patient mit schwierigem Asthma eingestuft werden, selbst wenn diese Untersuchung von einem Spezialisten durchgeführt wurde. Eine Beobachtungs- und Behandlungszeit von mindestens 6 bis 12 (24) Monaten ist obligatorisch und die Beurteilung, ob tatsächlich schwieriges Asthma vorliegt, sollte immer ein in der Behandlung von Asthma erfahrener Arzt (Pneumologe) vornehmen. Während der Beobachtungszeit sollte der Patient entsprechend den allgemein bekannten Empfehlungen zur Asthmathherapie behandelt werden.

Darüber hinaus muss die Compliance des Patienten sicher belegbar sein.

Schwieriges Asthma ist wie folgt definiert: Anhaltende Beschwerden, persistierende Atemwegsobstruktionen oder auch hochgradige Variabilität der Atemwegsobstruktion, ständiger und häufiger Verbrauch von Beta-2-Agonisten (Reliever) trotz regelmäßiger Anwendung von inhalativen Steroiden und langwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten im Rahmen einer (ausgeschöpften) Langzeittherapie sowie zusätzlicher Reserve-medikation (etwa Theophylline oder auch Leukotrienantagonisten). Die Patienten benötigen immer wieder oder

### Definition: Schwieriges Asthma (ENFUMOSA)

Mindestens drei der folgenden Kriterien sollten zutreffen:

- Betreuung durch Spezialisten während zwei oder mehr Jahren
- Persistierende Symptome und deutlich eingeschränkte Lebensqualität
- Maximale Asthmathherapie nach gültigen Richtlinien, inklusive hochdosierte inhalative Kortikosteroide, und gesicherte Therapie-Compliance
- Episoden schwerer respiratorischer Insuffizienz mit Intubation oder Reanimation
- Wiederholte Lungenfunktionseinschränkung mit  $FEV_1 < 70\%$  vom Sollwert

sogar dauernd systemisch applizierte Glukokortikosteroide. Eine völlige oder weitgehende Ineffizienz von Kortikosteroiden (Steroidresistenz) ist allerdings selten.

### Phänotypen des schwierigen Asthmas

Schwieriges Asthma kann in unterschiedlichen Krankheitsverläufen in Erscheinung treten. Manche Patienten leiden lebenslang unter einem schweren Verlauf der Erkrankung und bei anderen

Patienten kommt es ohne offensichtliche Ursache zur plötzlichen Progredienz.

- Bei einem Großteil der Patienten ist eine allergische Komponente anamnestisch offenkundig. Vielfach entwickelt sich aber von allergischem Asthma ausgehend eine so genannte „Intrinsic-Asthma-Komponente“, die für den Schweregrad des Krankheitsverlaufs an Bedeutung gewinnt und die Allergieproblematik relativiert.

- Nicht-allergisches Asthma (Intrinsic Asthma): Manche Patienten waren bis in das mittlere Lebensalter gesund und erkranken dann plötzlich schwer. Viele dieser Patienten berichten, dass ihre Krankheit sich nach einem Infekt der Atemwege entwickelt hat oder erstmals nach Einnahme von nicht steroidal antiinflammatorischen Substanzen (NSAID), häufig Acetylsalicylsäure (ASS). Ein Allergienachweis fehlt meistens. Bei diesen Patienten kommt es zu typischem intrinsischem Asthma, das in der Mehrzahl der Fälle schwer verläuft und auch mit oralen Steroiden behandelt werden muss.

- Patienten mit schwierigem Asthma und Eosinophilenachweis im Sputum stehen Patienten ohne oder mit geringer eosinophiler Sputumproduktion bzw. mit Neutrophilie gegenüber.

- Eine Subgruppe der Patienten erleidet häufig unvorhersehbare Episoden lebensbedrohlicher und sehr plötzlicher Atemwegsobstruktionen (Brittle Asthma).

- Schwieriges Asthma kann durch eine Beteiligung der oberen Atemwege im Sinne einer rezidivierenden hyperplastischen Rhinosinupathie gekennzeichnet sein.

## Dispositionsfaktoren für schwieriges Asthma?

Gesicherte Erkenntnisse über den Einfluss bestimmter Gene auf den Asthma-Phänotyp und den Schweregrad des Krankheitsverlaufes gibt es noch nicht. Als mögliche disponierende Faktoren für schwieriges Asthma werden persistierende Allergenexposition, Atemwegsinfektionen und Glukokortikoidresistenz diskutiert.

- **Allergene.** Die Bedeutung verschiedener Allergene und die Intensität der Allergenexposition in Bezug auf die Entwicklung von Asthma ist belegt. Als Risikofaktor für schwieriges Asthma gilt die allergische Sensibilisierung gegenüber *Alternaria alternata*. In einer niederländischen Studie sind allerdings bei Patienten mit schwierigem Asthma expositionsbedingte allergische Sensibilisierungen

### Kennzeichen des schwierigen Asthma (ENFUMOSA)

- Prädominanz des weiblichen Geschlechtes
- Häufig nicht-allergische Asthmaformen (Intrinsic Asthma)
- Analgetikaintoleranz als Risikofaktor
- Assoziation mit Übergewicht (besonders bei Frauen)
- Fixierte Atemwegsobstruktion, dauernd erhöhter RV- und/oder TLC-Wert (Hinweis auf strukturelle Veränderungen)

gen gegenüber Hausstaubmilben, Tierhaaren, Gräserpollen und *Aspergillus fumigatus* deutlich häufiger als gegenüber *Alternaria* beobachtet worden. Ergebnisse des ENFUMOSA-Projektes weisen zudem darauf hin, dass Allergene für die Entwicklung von schwierigem Asthma wahrscheinlich keine so große Rolle spielen.

- **Respiratorische Infekte.** Bei Kindern und Erwachsenen können virale Infekte Exazerbationen des Asthmas auslösen.



Durch Mykoplasmen und Adenoviren verursachte Infektionen sollen sowohl für Exazerbationen als auch für die längerfristige Progredienz des Asthmaverlaufs disponieren. Darüber hinaus sollen durch Chlamydien verursachte Infektionen den Asthmaverlauf verschlechtern und auch zur persistierenden Atemwegsobstruktion bei schwerem Intrinsic Asthma beitragen.

• **Glukokortikoidresistenz.** Glukokortikosteroide sind nach wie vor die wirksamsten Medikamente zur Behandlung von Asthma bronchiale. Einige wenige Patienten reagieren jedoch nicht adäquat auf die benutzten Dosierungen (relative Glukokortikoidresistenz). Die unterschiedlichen Formen der Glukokortikoidresistenz werden hier nicht näher erläutert. Durch Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) kann eine Steroidresistenz möglicherweise moduliert bzw. durchbrochen werden.

### **Sicherung der Diagnose und Ausschluss anderer Erkrankungen**

Bevor die Arbeitsdiagnose schwieriges Asthma gestellt werden kann, muss die Diagnose zweifelsfrei gesichert werden. Um andere Erkrankungen auszuschließen bzw. zusätzliche Erkrankungen zu erkennen, muss gründlich und systematisch vorgegangen werden. Die Untersuchungen sollten in jedem Fall durch Spezialisten erfolgen. In der Regel ist der stationäre Aufenthalt des Patienten in einem diagnostisch spezialisierten Zentrum sinnvoll. Bei Patienten mit schwierigem Asthma ist darüber hinaus ein regelrechtes Staging der Erkrankung erforderlich.<sup>1</sup>

Das ärztliche Team der Hochgebirgsklinik verfügt über die erwiesene Expertise in dieser komplexen Problematik; dies resultiert in guten Therapieerfolgen.

### **Schwieriges Asthma: Patientenführung und Therapieansätze**

Für die Behandlung von Patienten mit schwierigem Asthma sind die optimale Pharmakotherapie, Schulung, Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance und der Inhalationstechnik, die möglichst weitgehende Allergenkenz und Expositionsprophylaxe in Bezug auf anamnestic problematische Substanzen sowie die Beeinflussung psychosozialer Faktoren von großer Bedeutung. Basis der medikamentösen Therapie ist der Einsatz hochdosierter inhalativer Glukokortikosteroide der jüngsten Generation kombiniert mit lang wirksamen inhalativen Beta-2-Sympathikomimetika (Formoterol, Salmeterol).

### **Therapieerfolge im Hochgebirge**

Eine in Davos an mittelschweren bis schweren Asthmatikern durchgeführte Studie (Grootendorst et al.) konnte nachweisen, dass durch eine kurze Phase der erweiterten Allergenkenz im Hochgebirge zusätzlich zur optimierten Medikation eine markante und bleibende Verbesserung erreicht werden kann – gemessen an klinischen Parametern und Entzündungsmarkern. Die erweiterte Allergenkenz unter den Bedingungen des Hochgebirgsklimas führten zur Verbesserung der Langzeitkontrolle des schwierigen Asthmas über den mit Arzneimitteln erzielten Therapieerfolg hinaus sowie zusätzlich zur Verminderung der systemischen Steroiddosis.<sup>2</sup>

• Während der letzten Jahre sind immer wieder Therapieansätze untersucht worden, die auf die Senkung der oft sehr hohen oralen Steroiddosen bei Patienten mit schwierigem Asthma gerichtet waren.<sup>3</sup>

• Untersuchungen mit Methotrexat, Ciclosporin A, Colchicin, Troleandomycin



## Therapiestrategie bei schwierigem Asthma

### Optimierung der „Basisedikation“

- Optimale Dosierung der Arzneimittel
- Optimale Dosierungsintervalle
- Optimale Deposition bei inhalativer Medikation
- Interaktionen von Arzneimitteln beachten
- Chronopharmakologie (z.B. geteilte systemische Steroiddosis/15.00-Uhr-Dosis)
- Compliance (einfach Medikation)

### Eliminierung ungünstiger Trigger

- Persistierende Allergenbelastung
- Phasen maximaler Allergenreduktion (Behandlung im Hochgebirge)
- Ungünstige Einflüsse am Arbeitsplatz
- Ungünstige Einflüsse im häuslichen Milieu
- Infektgefährdung (Kindergarten, Schule)
- (Passiv) Rauchen

### Diagnostik und Eliminierung von Faktoren, die Exazerbationen begünstigen

- Seltene Allergene
- Gastroösophagealer Reflux (24h-pH-Metrie, Gastroskopie)
- Rezidivierende NNH-Affektionen (CT-NNH, Endoskopie)
- Infektionen der Atemwege
- Begleiterkrankungen (Hyperthyreose, Churg-Strauss-Syndrom, ABPA, VCD u. a.)
- Menstruationsphasen
- Arzneimittel (Betablocker, NSAID, ACE-Hemmer [Husten])

(TAO), intravenösem Lidocain, Heparin und Goldsalzen waren unterschiedlich, im längeren Verlauf meist enttäuschend. Allerdings wurden vereinzelt immer wieder so genannte „Responder“ beobachtet, insbesondere unter Ciclosporin A aber auch unter Methotrexat.

• Die Immunmodulation mit Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) beeinflusst ersten Ergebnissen von Studien zufolge schwieriges Asthma günstig. Bevor diese Therapie jedoch in größerem Umfang eingesetzt werden kann, müssen weitere kontrollierte Untersuchungen mit INF- $\alpha$  durchgeführt werden.

• Therapieansätze mit Anti-Interleukin 5, Anti-Interleukin 4-Rezeptor sowie Anti-Adhäsionsmolekülen sind noch nicht ausreichend untersucht, vorläufige Ergebnisse unzureichend.

• Die Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper gegen IgE (E-25, Omalizumab) erwies sich in ersten klinischen Untersuchungen bei Patienten mit allergischer Rhinitis und allergischem Asthma nur begrenzt wirksam. Langzeitstudien, insbesondere mit Patienten mit einer schweren Verlaufsform der Erkrankung fehlen.

Es ist von größter Bedeutung und wird nachdrücklich betont, dass vor allem die hier charakterisierten Problempatienten mit schwierigem Asthma sehr intensiv und wiederholt kontrolliert werden müssen: Fehlerhafte Diagnosen, mangelnde Compliance und Anwendungsfehler bei inhalativer Medikation sollten erkannt und verborgene bzw. ignorierte Allergenexposition sowie Infektgefährdung (etwa im beruflichen Umfeld) aufgedeckt werden.

### PD Dr. med. Günter Menz

Ärztlicher Direktor

Chefarzt Pneumologie und Allergologie

Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang

CH-7265 Davos Wolfgang

## Literatur

- 1 Menz G et al.: Schwieriges Asthma: Klinische Phänotypen und Prinzipien der Therapie. *Pneumologie* 56 (2002) 132–137
- 2 Grootendorst DC et al.: Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, after an above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 31 (2000) 400–408
- 3 Gillissen A et al.: Alternativen zur Standardtherapie des Asthma bronchiale. *Dtsch Med Wschr* 125 (2000) 1575–1579