Tatsächliche Güte der Asthmaeinstellung und Möglichkeiten der zukünftigen Therapieoptimierung

Unmet Need in Asthma Management and Future Treatment Options

A. Gillissen

Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel

VNR
2760512015147121251

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390983
Pneumologie 2015; 69: 36–47
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. A. Gillissen M.Sc.
Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin
Klinikum Kassel, Kassel School of Medicine
Möncheberg-Str. 41–43
34125 Kassel
adrian.gillissen@klinikum-kassel.de

Zusammenfassung

Trotz diverser Bemühungen wie Patientenschulungen, Lungensport und der Implementierung von Behandlungsleitlinien und -pfaden zeigen alle epidemiologischen Studien, dass nur ein kleiner Teil der Asthmapatienten die Kriterien der vollständigen Asthmakontrolle erfüllt. In Abhängigkeit vom Schweregrad scheinen mitunter weniger als 50% aller Patienten wirklich kontrolliert zu sein. Individuelle Behandlungspläne, eine gute Arzt-Patientenkommunikation, die Fokussierung auf die Symptomenkontrolle und die Verbesserung der Lungenfunktion sind die Eckpfeiler eines guten Patientenmanagements. Eine große Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der Verbesserung bestehender und der Entwicklung neuer Medikamente und damit auch Inhalertypen zu. Tiotropium wurde als erstes langwirksames Anticholinergikum Ende 2014 zur Asthmatherapie zugelassen. Neue Kombinationsprodukte, die ein inhalatives Kortikosteroid und ein β2-Mimetikum enthalten, sind oder werden in absehbarer Zeit zugelassen. Schwerpunkt neuer Entwicklungen sind Substanzen, mit denen zielgerichtet die Entzündung gehemmt werden kann. Dies geschieht mit monoklonalen gegen z.B. Interleukine, andere Entzündungsmediatoren oder Rezeptoren gerichteten Antikörpern, wie Mepoluzimab, Daclizumab und Reslizumab, oder Antisense-Oligonucleotiden. In der Summe werden dem Arzt also in naher Zukunft viele neue Möglichkeiten an die Hand gegeben, die Qualität der Asthmakontrolle zu verbessern.

Abstract

Despite health initiatives and extensive guideline efforts for advancing the management of asthma, evidence from epidemiologic studies suggests, that many asthma patients still have uncontrolled disease. The percentage of the uncontrolled disease stage is highly prevalent and eventually succeeds the 50% range depending on the disease severity. There is urgent need for improved care particularly in moderate as well as in severe asthma. Implementation of treatment plans, the focus on symptom control, better patient-caretaker communication and most importantly improvement of specific treatment options are the cornerstones for success. Tiotropium, the first long-term antimuscarinic compound, was approved for asthma treatment in 2014, new developed inhaled corticosteroids as well as β2-mimetics and inhaler types will enhance the physician's armamentarium to treat this disease better. Agents aimed at inhibiting cytokines, such as mepoluzimab, daclizumab, reslizumab and others hold to various degree promise in the treatment of asthma. Other agents under investigation include phosphodiesterase type 4 inhibitors and oligonucleotides. In summary, there is future promise for substantial therapeutic advances in moderate and severe persistent asthma.

Lernziele

- Einblick in die Historie und Bedeutung des Begriffs „Asthmakontrolle" für die Asthmabehandlung
- Erkennen von Leitlinienanspruch und praktischer Realität in der Asthmakontrolle
- Beurteilung der patientenbezogenen Perzeption der Asthmakontrolle, die sich nicht notwendigerweise mit der ärztlichen Erkrankungseinschätzung deckt
- Erkennen häufiger Gründe für eine schlechte Asthmaeinstellung
- Erlernen neuerer pharmakologischer Substanzen und deren Potenzial zur Verbesserung der Asthmatherapie mit Blick in die Zukunft einschließlich Anticholinergika und Biologika

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Einleitung

Entsprechend der Anfang 2014 veröffentlichten Überarbeitung der GINA (global initiative for asthma)-Leitlinie wurden die Ziele der Asthmatherapie wie folgt definiert:

a) Erreichen einer guten Symptomkontrolle und damit Vermeidung einer erkrankungsbedingten Einschränkung der Aktivitäten im alltäglichen Leben. Der Fokus auf eine gute Symptomenkontrolle rückte in GINA das erste Mal 2006 in den Mittelpunkt der Erfolgsbewertung des Asthmamanagements und wurde konsequenterweise auch in Deutschland übernommen [1]. Folgende Erfolgskriterien werden dabei bewertet: Symptome tagsüber > 2×/Woche, nächtliches asthmabedingtes Erwachen, Notwendigkeit, ein rasch-wirksames β2-Mimetikum > 2×/Woche einnehmen zu müssen, und asthmabedingte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Wenn keiner dieser Parameter zutrifft, ist das Asthma gut kontrolliert. Bei 1 – 2 Parametern ist das Asthma teilweise und bei mehreren Parametern und Asthmaanfällen ist es unkontrolliert [2].

b) Risikoreduktion zukünftiger Asthmaanfälle, Vermeidung einer fixierten Atemwegsobstruktion und Reduktion bzw. Vermeidung unerwünschter Medikamentennebenwirkungen [2].

Behandlungsziele mit dem Patienten festlegen

Diese Ziele sollen aber mit den Erwartungen des Patienten abgestimmt sein. Zur Erreichung dieser Ziele bzw. der Kontrolle derselben stehen verschiedene Kontrollmechanismen bzw. diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung, wie z. B. eine gute Arzt-Patientenbeziehung, Erfassung der Exazerbationen und deren Schwere, der Patientenzufriedenheit, seiner Symptome und persönlichen Eindrücke bzw. Präferenzen, Kontrolle der Lungenfunktion und der Inhalertechnik. Überprüft wird der Erfolg der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapiebemühungen, die entsprechend eskaliert oder deeskaliert werden müssen. Ziel ist dabei nicht notwendigerweise eine 100 %ig vollständige Asthmakontrolle, sondern eine gute Kontrolle und damit ein vom behandelnden Arzt und seinem Patienten akzeptiertes vorab gemeinsam definiertes Therapieergebnis.

> Ängste des Patienten minimieren, auf seine Erwartungen eingehen, ein patienten- und erkrankungsgerechtes Monitoring, Schulungen, Erarbeitung eines Notfallplans und eine abgestimmte Pharmakotherapie helfen, Lebensqualität, Patienten-Compliance und Asthmakontrolle zu verbessern und Arbeits-/Schulfehltage zu vermeiden.

Angesichts der vielen verfügbaren nationalen und internationalen Asthmatherapieleitlinien, den vielen Therapiestudien und Studien, wie die Patienten am besten geführt werden können, unseren umfangreichen pathophysiologischen und zellbiologischen Kenntnissen sowie den guten uns zur Verfügung stehenden Medikamenten, mag man meinen, dass in diesem Sinne bei fast allen Patienten eine gute oder sogar vollständige Asthmakontrolle erzielbar ist. Diese Literaturübersicht zeigt jedoch, dass diese vordergründig offensichtliche Logik in der Praxis nur selten zutrifft und gibt einen pharmakologischen Lösungsansatz mit Blick in die unmittelbare und mittelbare Zukunft.

Epidemiologie

Wie Recherchen des von der Deutschen Lungenstiftung und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin herausgegebenen Weißbuch Lunge 2014 ergaben, beträgt die 12-Monats-Prävalenz des Asthmas in Deutschland zwischen 1,8 % und 6,3 % sowie die Lebenszeitprävalenz zwischen 6,1 % und 8,8 % [3]. Die Prävalenzzahlen der Frauen liegen dabei etwas über denen der Männer. Zudem stiegen nach den Untersuchungen des Robert-Koch-Instituts die Lebensprävalenzzahlen in den Jahren 2003 bis 2009 bei den Frauen auf 10 % (+4 %) und den Männern auf 8 % (+2,8 %) an [4]. Es ist aber zu erwarten, dass die Erkrankungszahlen bis zu Mitte dieses Jahrhunderts abflachen und dass sich die bevölkerungsbezogene Rate auf dem heutigen Niveau stabilisieren wird. Angesichts der Häufigkeit ist das Versterberisiko gering und steht im direkten Zusammenhang mit der Therapiegüte bzw. konkret mit der Verschreibung und dem Verbrauch inhalativer Kortikosteroide (ICS) [5]. 2011 verstarben am Asthma in Deutschland 655 Frauen und 460 Männer. Seit 2005 ist die Anzahl der Asthmatoten um ca. 30 % gesunken und beträgt nach Angaben des statistischen Bundesamtes (Todesursachenstatistik, www.destatis.de) gegenwärtig für die Krankheiten des Atmungssystems (ICD: J00-J99) 1,9 %.

Management in der Praxis, Schein und Wirklichkeit

Die guten epidemiologischen Daten dürfen aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Volkskrankheit Asthma per se nicht immer als optimal therapiert eingestuft werden kann und dass es bei detaillierter Betrachtung, und gemessen an den GINA-Therapiezielen, große Qualitätsunterschiede und Lücken gibt.

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Prinzip der Asthmakontrolle für die Therapie

Die Bedeutung einer guten Asthmakontrolle wurde in der GOAL-Studie (gaining optimal asthma control) untersucht, die zu einem Abwenden von der ausschließlich auf die Lungenfunktion bezogenen Therapiesteuerung führte und damit andere von GINA schon in den Jahren zuvor definierte Zielkriterien in die Therapieentscheidung integrierte. GOAL fand, dass trotz hohen Fluticason- und Salmeterol-Dosen nie alle Patienten vollständig kontrolliert werden konnten und dass der Anteil der nicht vollständig Kontrollierten mit zunehmender, vorheriger ICS-Therapienotwendigkeit steigt [6, 7]. Gut kontrolliert waren trotz einer hoch dosierten Fluticason/Salmeterolgabe im besten Fall ca. 80% (keine ICS-Vortherapie) bis ca. 60% (vorher bis 1000 mg Beclomethasonäquivalent ICS), vollständig kontrolliert waren nur ca. 50% bzw. bis 30%. Diese wichtige Studie zeigt, wie schwierig es ist, trotz einer optimierten Asthmatherapie in einer kontrollierten Studie die strengen Kriterien einer dauerhaften Symptomfreiheit, normalen Lungenfunktion und Exazerbationsfreiheit zu erzielen. Man darf zudem annehmen, dass die Situation außerhalb von Studien im Praxisalltag, in dem die bei Asthmapatienten mangelnde Therapieadhärenz zu berücksichtigen ist, mit Sicherheit ungünstiger als besser zu bewerten ist [8]. Die Ergebnisse in den Budesonid/Formoterol (Bud/Form)-Studien waren ähnlich. Es konnte dort auch mit dem Konzept der Bud/Form-Dauer- und zusätzlicher Bedarfstherapie eine vollständige Asthmakontrolle von ca. 75% erzielt werden [9]. Ungeachtet der Medikamenten- bzw. Inhalerwahl verbesserte sich aber die Kontrolle im Vergleich zum Studienbeginn und der mono-ICS-Therapie. Zudem bestand ein klarer Zusammenhang zwischen der Kontrollgüte und dem Exazerbationsrisiko, das bei schlechter Asthmakontrolle signifikant ansteigt. Eine gute Asthmakontrolle ist somit mit einer guten Langzeitprognose verknüpft und umgekehrt [10].

> Die Asthma-Lebenszeitprävalenz beträgt zwischen 6,1% und 8,8%. Das Erreichen einer guten Asthmakontrolle ist u. a. abhängig von einer angemessenen Medikation, der Motivation und Therapieadhärenz der Patienten. Je besser die Asthmakontrolle, desto besser die Prognose und umgekehrt.

Unterschiedliche subjektive Asthma-Wahrnehmung vs. der objektiven Situation

Die 2009 an 2500 Patienten und 309 Ärzten (Allergologen, Pneumologen, Internisten und Hausärzte) in den USA durchgeführte Telefoninterview-Studie, der Asthma Insight and Management Survey, zeigte, dass 71% aller Patienten ihr Asthma vollständig oder gut kontrolliert empfanden. Dessen ungeachtet beschrieben aber 29% aller Patienten trotz ihrer gefühlten vollständigen Kontrolle immer noch Asthmasymptome. Dies liegt zum Teil an dem niedrigen Erwartungsgrad von Ärzten und Patienten an die Therapie, denn eine gute Asthmakontrolle wurde selbst dann angenommen, auch wenn die Patienten 3×/Woche ihr Notfall-Dosieraerosol (SABA) nehmen mussten (46%), eine ambulante Notfallvorstellung bis 2×/Jahr erfolgte (67%) oder eine Krankenhausvorstellung 1×/Jahr notwendig war (60%) [11]. Während die Patienten angaben, zu 40% gut und zu 31% vollständig eingestellt zu sein, waren in Wirklichkeit leitliniengerecht nur 29% gut und vollständig und der Rest nicht oder nur partiell kontrolliert [12–14].

80% aller Patienten besuchten ihren Arzt mindestens 1×/Jahr, wobei nur ein kleiner Teil von einem Pneumologen gesehen wurde und der Rest durch den Hausarzt, Kinderarzt, Allergologen und andere. Leider sahen dabei nur 26% aller Patienten mit einem unkontrollierten Asthma einen Pneumologen oder Allergologen, der dann auch fast immer einen Lungenfunktionstest durchführte (jedoch nur bei ca. 50% oder weniger bei allen anderen Ärzten) [11].

Patienten-Interviewstudien zur Asthmaeinstellung

▼

Während schon in Studien bei vielen Patienten keine gute Asthmakontrolle zu erzielen war, stellt sich die Frage nach der real-live-Situation. In der AIRE-Studie (asthma insights and reality in Europe) wurden zum ersten Mal europaweit Asthmapatienten (n=2803) nach ihren Symptomen befragt [15]. 46% der mittels eines strukturierten Fragebogens fernmündlich befragten Patienten gaben an, trotz Therapie tagsüber an Asthmasymptomen zu leiden, 30% litten mindestens einmal pro Woche an asthmabedingten Schlafstörungen, 25% sahen innerhalb der letzten 12 Monate wegen eines Asthmaanfalls ungeplant ihren Arzt oder mussten notfallmäßig im Krankenhaus betreut werden, und 7% verbrachten dort mindestens eine Nacht. In dieser Studie gaben lediglich 5,3% der befragten Patienten an, alle GINA-Kriterien einer vollständigen Asthmakontrolle zu erfüllen. In Ergänzung zur AIRE-Studie publizierten Vermeire et al. in den gleichen europäischen Ländern zusätzliche Ergebnisse, die denen von AIRE sehr ähnelten: Über Asthma-bedingte Fehltage in der Schule berichteten 52,7% der Kinder und über Arbeitsunfähigkeitstage bei den Erwachsenen 27,6% [16]. Ähnliche Daten wurden in der AIRIAP-Studie (asthma insights and reality in Asia-Pacific) an 2323 erwachsenen Patienten sowie 884 Kindern im asiatischen Raum erhoben. Danach gaben 51,4% während des Tages Symptome an, 44,3% wachten deswegen nachts während des vorhergehenden Monats auf, und 44,7% fühlten sich in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt. Viele Patienten waren deswegen in den vorhergehenden 12 Monaten krankgeschrieben

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und konnten deswegen nicht zur Arbeit (26,5%) bzw. zur Schule (36,5%) gehen. 43% aller Befragten mussten im vorhergehenden Jahr wegen eines Asthmaanfalls in einer Notfalleinrichtung behandelt werden [17,18].

Patienten schätzen ihr Asthma häufig besser ein und berichten erst bei näherem Nachfragen über bestehende Symptome. Die Gründe sind vielfältig. Eine kritische Anamneseerhebung und die Erhebung objektiver diagnostischer Befunde sind die einzigen Lösungsansätze.

In der in 11 Ländern weltweit telefonisch durchgeführten Arzt-Patienten-Interviewstudie wurden ca. ⅓ der Patienten mit ICS (mono) und der Rest mit einer ICS/LABA (langwirksames β2-Mimetikum)-Kombination behandelt. Ungeachtet dieser als Dauertherapie verschriebenen Medikation erwähnten 74% eine täglich notwendige Inhalation mit ihrem Notfallspray (kurzwirksames β2-Mimetikum), und 51% berichteten über einen wegen eines Asthmaanfalls notwendigen Krankenhausbesuch während der letzten 12 Monate. In diesem Zeitraum subsummierten sich im Mittel aller Befragten 3,1 Notfallvorstellungen beim Hausarzt oder im Krankenhaus [19].
Eine 2009 in deutschen Praxen durchgeführte epidemiologische Studie bestätigte, dass mit zunehmendem Asthmaschweregrad die Güte der Asthmakontrolle sinkt. 80% aller Patienten mit einer leichten Erkrankungsform waren hierbei kontrolliert, während es bei den schwergradig Kranken lediglich ein gutes Viertel waren (**Abb. 1**) [20].

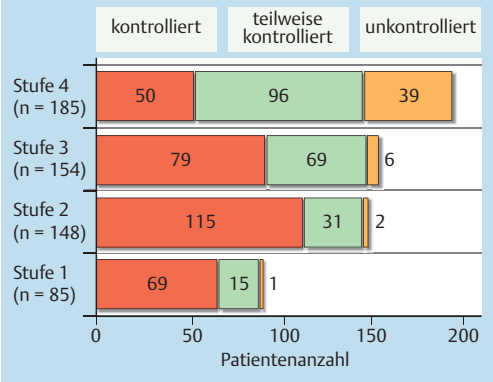

Abb. 1 Die Güte der Asthmakontrolle sinkt mit steigendem Erkrankungsschweregrad. Datenerhebung aus Arztpraxen in Deutschland 2009 [3,20].

Gründe für die schlechte Asthmakontrolle

Es gibt sehr viele Gründe für eine schlechte Asthmakontrolle. Hier werden einige wichtige genannt:

- Schlechte Patientenmitarbeit: Die Güte der Asthmakontrolle ist in hohem Maße von der Qualität der Patientenmitarbeit abhängig. Patienten sind nur dann gut einstellbar, wenn sie die Medikamente in der verschriebenen Art und Weise auch einnehmen. Studien aus den 90er Jahre belegen allerdings, dass weniger als 50% aller Asthmapatienten ihre Medikamente tatsächlich auch wie verordnet einnehmen. Die Gründe für eine schlechte Patientenmitarbeit sind mannigfaltig und gehen von persönlichen Aspekten seitens des Patienten aus inkl. dem Raucherstatus, Übergewicht, Sozialstatus u. a. m., Anwendungsfehlern bei der Verwendung des Inhalers, schlechter Arzt-Patientenbeziehung bis zu einer individuell unzureichenden Patientenführung und Managementaspekten, die den betreuenden Arzt betreffen [21–24].
- Subjektive Fehleinschätzung: Asthmasymptome, insbesondere das Empfinden und die Bewertung von Atemnot, werden intraindividuell von den Betroffenen unterschiedlich bewertet [25]. Obwohl Patienten über schwere persistierende Asthmasymptome berichteten, waren sowohl Kinder als auch Erwachsene mit ihrer Erkrankungseinstellung zufrieden. Insbesondere bei Befragten aus Deutschland, Frankreich und Italien ergaben sich die größten Diskrepanzen. Über 75% der Kinder und ca. 50% der Erwachsenen mit schweren Symptomen und Fehlzeiten in Schule sowie am Arbeitsplatz bewerteten ihre Therapieeinstellung als gut oder vollständig kontrolliert [16]. In der in 11 Ländern durchgeführten INSPIRE-Interview-basierten Studie gaben 88% der befragten Asthmapatienten an, dass sie ihr Asthma auch bei einer Verschlechterung gut selbst behandeln könnten, wobei ihr Fokus auf der sofortigen Symptomverbesserung und weniger in der Güte des Langzeitmanagements lag. 54% waren besorgt, dass zu viele Medikamente eher schaden als ihrer Erkrankung nützen würden. Auch hier fiel auf, dass diejenigen, deren Asthma nach dem ACQ (asthma control questionnaire) schlecht kontrolliert war, dessen ungeachtet sich selbst zu 55% als „relativ gut“ eingestellt einschätzten [19].
- Unzureichende Patientenführung/-kontrolle, ärztliche Fehleinschätzung: Eine europäische 7-Länderstudie fand, dass die Patienten sehr unterschiedlich kontrolliert wurden. Lungenfunktionstests wurden mindestens einmal im Jahr in England bei nur 13,5% aller asthmatischen Kinder und auch bei den Erwachsenen noch lange nicht bei allen durchgeführt (68,8% in Deutschland als der beste Wert in dieser Befragung). 49,5% bis 73,0% (je nach Land) aller erwachsenen Asthmapatienten und 38,4%–70,6% aller Kinder hatten Follow-up-Visiten bei ihrem Haus- oder Lungenfacharzt. Alle anderen stellten sich nur bei medizinischen Problemen und damit möglicherweise zu spät ärztlich vor [16]. Diesbezüglich ist eine Studie interessant, in der die 683 „consultant members“ der British Thoracic Society in schrift-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

licher Form zu ihrem Verhalten in Bezug auf vier klinische Szenarien befragt wurden. Ca. 50% dieser Pneumologen antworteten auf diese Befragung. Die Ergebnisse zum weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehen beim schweren Asthma waren sehr divergent und z.T. auch verwunderlich. Zwar empfahlen über 90% der Pneumologen die Führung eines Peak-Flow-Protokolls und die Durchführung einer Spirometrie, interessanterweise aber auch eine Knochendichtemessung bzw. die Bestimmung des Serum-Aspergillustiters und des Theophyllinserumspiegels (letztere bei ca. 85% aller Befragten). Als häufigste Fehldiagnose ergab sich bei den Befragten eine fälschlicherweise angenommene psychiatrische Erkrankung. Andererseits suchen in England die in schwerem Asthma spezialisierten ärztlichen Kollegen gegenüber auf anderen Gebieten fokussierten Pneumologen häufiger den Kontakt zum Psychiater, Psychologen und Sozialarbeiter (47,6% vs. 13,0%). Die gleiche Untersuchung deckte aber auch auf, dass es häufig schwierig ist, ein solches interdisziplinäres Krankheitskonzept in praxi umzusetzen [26].

- Unzureichende Arzt- und Patientenbeziehung: In einer amerikanischen Telefonbefragung von Patienten und den sie behandelnden Ärzten gaben 82% aller Patienten an, den ärztlichen Ratschlag immer oder fast immer zu befolgen. Aber nur 46% der Patienten wurden bei jeder Arztvisite gefragt, ob es zuvor zu einer Verschlechterung der Erkrankung gekommen sei [11]. Nur 59% aller Ärzte informierten nach eigenen Angaben ihre Patienten über den aktuellen Asthmaschweregrad (61% aller Pneumologen, 60% aller Allergologen, 50% aller Hausärzte).
- Nicht-leitliniengerechte Therapie: Zwischen den europäischen Ländern gibt es offenbar große Ungleichheiten zwischen dem Verhältnis einer ICS-Therapie vs. der Einnahme von LABA, die am größten in Italien und Frankreich waren. Dort wurde ICS weniger häufig eingenommen als LABA. Obwohl nach den Interviewergebnissen in die Gruppe mit einem schwer-persistierenden Asthma eingeteilt, wurden nach eigenen Angaben Kinder nur zu 14,3% (Niederlande) bis 83,3% (Schweden) und Erwachsene 7,9% (Frankreich und Italien) bis 48,9% (Schweden) regelmäßig mit ICS behandelt [16]. In einer amerikanischen Internet-basierten Umfrage an 1812 Patienten zeigt sich, dass 45% kontrolliert und 55% nicht kontrolliert waren. Letztere wurden weniger häufig mit einer ICS/LABA-Kombination therapiert als Erstere (48% vs. 60%) und mussten sich wegen akuten Verschlechterungen häufiger ärztlich bzw. sogar notärztlich vorstellen. Die Schlussfolgerung dieser und anderer Untersuchungen zur Verbesserung des Asthmamanagements war konsequenterweise, dass Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Asthma besser leitliniengerecht therapiert und medizinisch geführt bzw. überwacht werden müssen, da die schlechte Klinik mit der schlechten Therapie korreliert [27–30]. In der COICE-Studie (comprehensive survey of healthcare professionals and asthma patients offering insight on current treatment gabs and emerging device options) gab ca. die Hälfte aller befragten Asthmapatienten an, keine ICS-Medikation einzunehmen. Von diesen hatten aber 79% eine persistierende Erkrankungsform und nur 14% waren vollständig kontrolliert [11, 12, 14]. Die unvollständige Asthmakontrolle war mit vermehrten Asthmaexazerbationen oder Notfallvisiten assoziiert.
- Schwere der Erkrankung: Die Güte der Asthmakontrolle sinkt mit zunehmender Erkrankungsschwere. Hier gibt es einen Bedarf an neuen Pharmaka, die über die bisher verfügbaren antientzündlichen Medikamente (Kortikosteroide, Leukotrieninhibition, anti-IgE Antikörper) und β2-Mimetika (lang- und kurzwirkend) hinausgehen [31]. Dieser Aspekt wird hier im Weiteren diskutiert.
- Abhängigkeit der Güte des Patientenmanagements von dem jeweiligen Gesundheitssystem: In manchen Ländern, wie z.B. dem NHS (National Health System) in England, erfolgt die fachärztliche so auch spezifische pneumologische Versorgung in Krankenhäusern oder speziellen zentralisierten Gesundheitszentren, wohin die Patienten erst vom Hausarzt (general practitioner) überwiesen bzw. transferiert werden müssen. In anderen Ländern sind Teile der Bevölkerung oder die als Risikogruppe bekannten ärmeren Bevölkerungsschichten gar nicht oder unzureichend krankenversichert (z.B. USA).

Die Gründe für eine schlechte Asthmakontrolle sind vielfältig: schlechte Patientenmitarbeit, Fehleinschätzung der Erkrankung und unrealistische Erwartungshaltung seitens des Patienten, unzureichende Therapie und Therapiekontrolle sowie gesundheitspolitische Gründe.

Blick in die Zukunft, neue Asthmamedikamente mit dem Potenzial, die Asthmakontrolle zu verbessern

Im Gegensatz zur COPD gibt es bis dato weniger Neuzulassungen zur Therapie des Asthmas. Dies ändert sich aber aktuell, was angesichts der oben besprochenen Lücken in der Asthmaeinstellung als eine segensreiche Entwicklung anzusehen ist. Es sind nicht nur Neuentwicklungen bekannter Substanzgruppen oder Neuzulassung von ursprünglich nur in der COPD verwendeten Medikamenten von Interesse, sondern ganz neue Entwicklungen und Therapieprinzipien erwähnens-

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte 3 online CME Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

wert. Diese werden zu einer weiteren Differenzierung der Therapiemöglichkeiten führen, was andererseits aber auch eine bessere Differenzierung der verschiedenen Asthmaphänotypen erfordert (**Abb. 2**). Insbesondere die neuen Biologika, deren Wirkprinzip auf der spezifischen Hemmung von Entzündungsmediatoren (z. B. Zytokinen) beruht, erfordern die Bestimmung dieser dann zu hemmenden Mediatoren, wie es schon bei Omalizumab bekannt ist, das nur beim schweren allergischen Asthma mit Erhöhung des Serum-IgE-Spiegels bekannt ist.

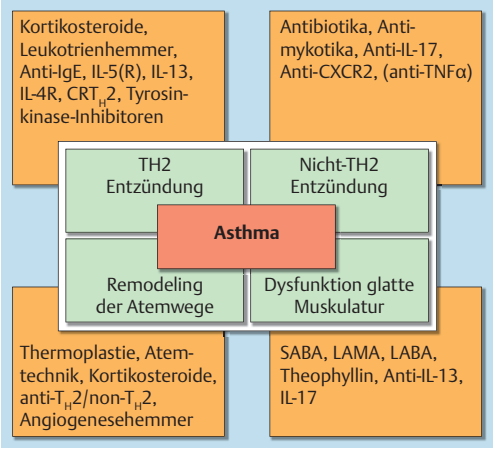

Abb. 2 Asthma und die Erkrankung beeinflussende Faktoren mit den sich schon auf dem Markt befindlichen oder zukünftig möglichen Therapieoptionen/-entwicklungen. TNFα = Tumornekrosefaktor alpha, LABA = langwirksame β2-Agonisten, LAMA = langwirksame Anticholinergika, SABA = kurzwirksame β2-Mimetika, anti-IL (Anti-leukotrien), CXCR (CX Chemokinrezeptor), R = Rezeptor.

Tiotropium

Tiotropiumbromid ist ein 24 h-wirksamer Muskarin-(M)-Antagonist, der selektiv schnell vom M2-, aber langsam vom M3-Rezeptor dissoziiert, was zu einer langanhaltenden Bronchodilatation führt. Es ist für die Therapie der COPD zugelassen und führt dort zu einer Reihe von bedeutsamen klinischen Effekten einschließlich der Verbesserung der Lungenfunktion, der Lebensqualität, Senkung des Dyspnoeempfindens und der Exazerbationsrate bzw. der Zeit bis zum Erreichen der nächsten COPD-Exazerbation. Bezüglich letzterem ist es langwirksamen β2-Mimetika überlegen. Tiotropium hat zudem ein gutes Sicherheitsprofil [32–35]. In vitro besitzt Tiotropium antientzündliche Effekte, indem es u. a. die Chemotaxis von Granulozyten, die Acetylcholin-vermittelte Mediatorfreisetzung und die Fibroblasten- und Myofibroblastenproliferation hemmt [35, 35–39]. Zudem senkt es die Capsaicin-induzierte Hustenreflexsensitivität [40, 41]. Unser Wissen ist durch das umfangreiche Tiotropium-Studienpaket ausgesprochen umfassend. Während das kurzwirksame Anticholinergikum Ipratropium schon über 20 Jahre zur Therapie beim Asthma verfügbar ist, wurde Tiotropium 2014 zur Asthmatherapie als add-on mit einer LABA/ICS-Kombination zugelassen.

Befekadu et al. führten aktuell eine systematische Literaturrecherche zur Effektivität von Tiotropium beim Asthma durch. In den bewerteten 5 randomisierten, doppelverblindeten Placebo-kontrollierten Studien wurde Tiotropium, ungeachtet einer zusätzlichen Therapie mit einem LABA oder einem ICS, eine zusätzliche für die Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Asthma bedeutsame Wirkung attestiert [42]. Die kürzeste Studie war auf 4 Wochen, die längste auf 48 Wochen terminiert:

- Mittelschwerkranke Asthmapatienten: Tiotropium (2 × 2,5 µg via Respimat®) plus ICS (400 µg – 1000 µg) im Vergleich zu Salmeterol (2 × 25 µg) plus ICS zeigte bei mittelschwerkranken Patienten mit einem B16-Arg/Arg-Phänotyp eine Wirkungsäquivalenz in der Verbesserung der wöchentlichen Peak-Flowveränderung (Primärparameter), der FEV1 und der Menge an Notfallmedikation. Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen zeigten die drei Therapiegruppen nicht [43].
- Schwerkranke bzw. nicht-kontrollierte Asthmapatienten: Tiotropium in Kombination mit Fluticason (500 µg/Tag) und Salmeterol (100 µg/Tag) im Vergleich zu Salmeterol plus Fluticason erbrachte bei den schwerkranken Asthmapatienten mit einer Ausgangs-FEV1 von < 65 % vom Sollwert eine Verbesserung der morgendlichen Peak-Flows (Salmeterol/Fluticason + 41,5 l/Min., Tiotropium/Salmeterol/Fluticason + 55,3 l/Min, beide $p < 0{,}01$ gegenüber Placebo/Fluticason) und der FEV1 (Vergleich mit Placebo/Fluticason + 0,17 l, $p < 0{,}05$). Salmeterol/Fluticason führte gegenüber Placebo/Fluticason dagegen nicht zu einer signifikanten Verbesserung [44]. Bei unkontrolliertem schweren Asthma erbrachte die zusätzliche Gabe von Tiotropium (5 µg oder 10 µg pro Tag via Respimat®) zu einer schon bestehenden LABA/ICS-Therapie gegenüber der LABA/ICS + Placebobehandlung) eine FEV1-Verbesserung von 86 ml respektive 113 ml. Ferner verbesserten sich weitere Lungenfunktionsparameter wie die forcierte Vitalkapazität (FVC) und der Peak-Flow [45]. In einer anderen bei einem ähnlichen Krankengut und ebenfalls als add-on Therapie zur LABA-ICS-Therapie durchgeführten 48-Wochen-Doppelstudie senkte Tiotropium im LABA/ICS-Vergleich die Exazerbationsrate um 21 % und verlängerte die Zeit bis zur ersten Exazerbation um 56 Tage ($p = 0{,}03$). Zudem verbesserte sich die Lungenfunktion ($p < 0{,}001$) [46].
- Bei einem unter einer Budesonidtherapie von 2 × 160 µg schlecht kontrollierten Asthma verbesserte zusätzlich verabreichtes Tiotropium (18 µg via Handihaler®) ebenso gut die FEV1, den Peak-Flow und den Symptomenscore wie die zweimal tägliche Salmeterolgabe [47]. Beide Kombinationstherapien waren aber effektiver als die Verdoppelung der ICS-Dosis, ein Phänomen, das vor allem seit der FACET-Studie bekannt ist [48].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte 3 online CME Thieme

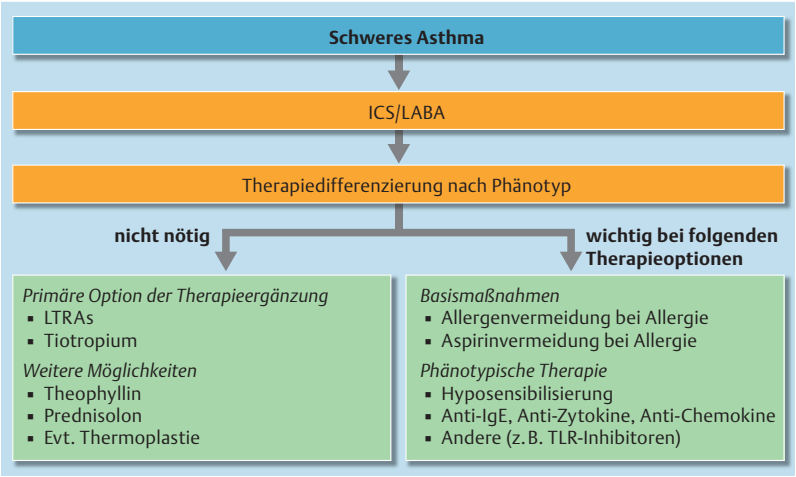

Abb. 3 Die Festlegung des Phänotyps beim Asthma macht nur Sinn, wenn sich hieraus auch eine therapeutische Konsequenz ergibt. Dies betrifft insbesondere das schwere Asthma (modifizierte GINA-Empfehlung [2]). LTRAs = Leukotrien-modifizierende Substanzen (wobei in Deutschland allerdings nur Montelukast zugelassen ist), TLR: Toll-like Rezeptor.

Obwohl die Studienlage beim Asthma im Vergleich zur COPD noch übersichtlich ist, lässt sie jedoch durch die hohe Studienqualität den Schluss zu, dass Tiotropium in Kombination mit einem ICS die Therapieoptionen der Asthmabehandlung bereichert. In klinischen Studien verbesserte Tiotropium die Asthmakontrolle unabhängig von der Asthmaschwere. Im Tipple-Ansatz (Tiotropium/ICS/LABA) verbessert es beim schweren trotz einer ICS/LABA-Therapie unkontrollierten Asthma die Güte der Asthmakontrolle, da es eine zusätzliche Effektivität besitzt gegenüber der alleinigen ICS/LABA-Kombination. Tiotropium war in einer Studie als Ergänzung zur bestehenden ICS-Therapie effektiver als eine alleinige Verdoppelung der ICS-Dosis [48].

ICS und Tiotropium ist eine Alternative zur ICS/LABA-Kombination und effektiver als eine alleinige ICS-Dosisverdopplung bei nicht kontrolliertem Asthma.

Neuere ICS/LABA-Kombinationen

Neben diversen neuen Fix-Kombinationen, bestehend aus einem schon in der Einzeltherapie zugelassenen LABA oder einem ICS, wurde 2014 die Neuentwicklung Vilanterol/Fluticasonfuroat im Ellipta®-Inhaler sowohl zur Therapie des Asthmas als auch der COPD zugelassen [49, 50]. Für das Asthma stehen zwei Dosen (92 µg Fluticasonfuroat/22 µg Vilanterol und 184 µg/22 µg), für die COPD nur die niedrige Dosierung zur Verfügung. Die Zulassung für die Asthmatherapie beruht auf drei Phase-III-Studien mit insgesamt über 3200 Patienten [51–54]. In zweien wurden beide Fix-Kombinationsstärken mit Fluticasonfuroat (184 µg/Tag 1×/Tag in der Monotherapie), Fluticasonpropionat (500 µg 2×/Tag in der Monotherapie) und Placebo verglichen. Primärer Endpunkt war im Gruppenvergleich die FEV1-Veränderung. Nach 12 Therapiewochen führte die niedrigere Dosierung im Vergleich zum alleinigen Fluticasonfuroat zu einer FEV1-Verbesserung von 36 ml und im Vergleich zur Placebogruppe von 172 ml. Die Rate an schweren Asthmaanfällen lag in der niedrigen Fix-Kombinationsdosis im Vergleich zur Fluticasonfuroat-Monotherapie um 25 Prozent niedriger. In der höheren Dosis verbesserte sich nach 24 Wochen die FEV1 um 193 ml (vs. Fluticasonfuroat) beziehungsweise um 210 ml (vs. Fluticasonpropionat) [51, 52, 54, 55]. Im Vergleich zum Salmeterol/Fluticason (2×/Tag) war Vilanterol/Fluticasonfuroat (1×/Tag) wirkungsäquivalent [54]. Klinisch sind sowohl die Einmalgabe abends oder morgens gleich wirksam [53]. Von COPD-Studien ist als wesentliche unerwünschte Nebenwirkung die dosisabhängige Pneumonieinzidenz erwähnenswert, weswegen für die COPD nur die niedrige Dosierung zugelassen wurde [56, 57].

Biologika

Die immunologischen Vorgänge beim allergischen oder endogenen Asthma sind heute recht gut auch im Detail verstanden. Hieraus entwickelten sich diverse Möglichkeiten zielgerichtet mittels Pharmaka ganz verschiedene Entzündungsvorgänge und -wege zu inhibieren (▶ **Abb. 3**). Neben dem IgE und den Eosinophilen gibt es viele andere Entzündungswege (z. B. Interleukine, Lymphokine, Tumor-Nekrose-Faktor, Interferone), deren Hemmung zielgerichtete Auswirkungen auf Lymphozyten, Mastzellen, Epithel- und Muskelzellen der Atemwege hat und damit eine therapeutische Wirkung für immunologische Erkrankungen einschließlich des Asthmas verspricht. Da für das Asthma schon sehr effektive und kostengünstige Substanzen existieren, werden für die in der Entwicklung aufwendigen und daher auch teuren Biologika nur Patienten in Frage kommen:

a) deren Phänotyp für den Einsatz dieser zielgerichteten Inhibitoren passt. Bekanntestes Beispiel hierfür ist der IgE-Antikörper Omalizumab, das nur bei Asthmapatienten mit einer perennialen Allergie, einer schweren und mit ICS/LABA nicht adäquat kontrollierbaren Erkrankungsform und einem erhöhten Serum-IgE-Spiegel zugelassen ist.
b) Es werden Biologika für Asthmaformen und Schweregrade vorbehalten sein, die mit den verfügbaren Standardsubstanzen (einschließlich Tiotropium) nicht ausreichend kontrolliert einstellbar sind. ▶ **Tab. 1** gibt eine Übersicht über die zurzeit in klinischen Studien untersuchten Biologicals.

Die beste Datenlage gibt es aktuell von dem IL-5 (Interleukin-5)-Antikörper Mepolizumab. Durch die chemotaktische Funktion von IL-5 auf eosinophile Granulozyten, einen Zelltyp, der bei ca. 10 % – 15 % aller Asthmapatienten eine pathophysiologische Rolle spielt, macht dessen Hemmung

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Die als „Biologika" bezeichneten Substanzen hemmen zielgerichtet Entzündungsprozesse. Die Tabelle zeigt Substanzen (überwiegend Antikörper), die sich in der klinischen Prüfung befinden bzw. befanden [75]. ACQ = Asthma Control Questionnaire, DP_1 = D-Prostanoid, FDA = Food and Drug Administration, FE_{NO} = exhaliertes Stickstoffmonoxid, FEV_1 = Ein-Sekundenkapazität, ICS = inhalatives Kortikosteroid, IL = Interleukin, TLR = Toll-like Rezeptor, TNFα = Tumornekrose-Faktor alpha.

Target	Drug	Maker	Effect/notes	Development
IL-4	pascolizumab	GlaxoSmithKline	no significant clinical efficacy; multiple poor side effects – development halted	phase II; discontinued
IL-4 /IL-13	pitrakinra (Aerovant)	Aerovance	decrease in FEV_1 after allergen challenge	phase II
IL-4Rα	altrakincept (Nuvance)	Immunex-Amgen	conflicting data; early trials showed improvements in FEV_1, which later trials refuted	phase II
IL-4Rα	AMG-317	Amgen	results pending	phase II
IL-4Rα	dupilumab	Regeneron	fewer asthma exacerbations during ICS withdraw; improved FEV_1; more data needed	phase II
IL-13	lebrikizumab	Genentech	conflicting data; early reports of FEV_1 improvements in patients with high-periostin phenotype; musculoskeletal effects reported	phase II
IL-13	tralokinumab	AstraZeneca	FEV_1 improvements; decreased airway eosinophilia	phase I/II
IL-13	anrukinzumab	Wyeth	improves late-phase allergen-induced asthma	phase II
IL-5	mepolizumab (Bosatria)	GlaxoSmithKline	decreased asthma exacerbations; improved ACQ score in patients with high eosinophil levels	phase III
IL-5	reslizumab (Cinquil)	Teva	decreased sputum eosinophils and improved FEV_1; nasopharyngitis and pharyngolaryngeal pain reported	phase II/III
IL-5Rα	benralizumab	MedImmune	decreased peripheral blood eosinophils; more data needed	phase II
TNF-α receptor	etanercept (Enbrel)	Immunex-Amgen	conflicting data	phase II
TNF-α	infliximab (Remicade)	Janssen Biotech	decreased asthma exacerbations	phase II
TNF-α	golimumab (Simponi)	Janssen Biotech	increased infections and malignancies; trial terminated early phase II	discontinued
DP1 /CRTh2 receptors	AMG-853	Amgen	ineffective as add-on therapy to ICS	phase I
CRTh2 receptor	OC000459	Oxagen	improvement in FEV_1 and symptom scores for patients with moderate asthma	phase I
CRTh2 receptor	ARRY-502	Array	results pending	phase II
CRTh2 receptor	QAW039	Novartis	results pending	phase II
TLR-9	QbG10	Cytos	decrease in peripheral blood eosinophils and improvement in ACQ score; no change in FEV_1 and FE_{NO}; some injection site reactions	phase II
TLR-7	imiquimod	Medicis	no clinical trial data	preclinical

therapeutisch Sinn. Studien mit subkutan oder intravenös verabreichtem Mepolizumab zeigen, dass die trotz einer oralen Kortikosteroidtherapie immer noch bestehende erhöhte Asthmaexazerbationsrate gesenkt, die Lungenfunktion, Asthmaschwere und Lebensqualität signifikant verbessert werden können. Die DREAM-Studie konnte allerdings keine Dosis-Wirkungsbeziehung aufzeigen. Mepolizumab hat die größte Wirksamkeit bei Asthmapatienten, bei denen die eosinophile Entzündung (Sputum, Blut) dominiert [58 – 64].

Weitere pharmakologische Therapieansätze

Roflumilast ist zur Therapie der COPD zugelassen. Es ist ein Phosphodiesterase-E4-Inhibitor und wirkt damit antientzündlich. Die Hauptwirkung besteht in der Senkung der Exazerbationsrate, obwohl auch eine moderate bronchodilatative Wirkung nachgewiesen wurde [65 – 67]. Roflumilast wurde und wird auch beim Asthma evaluiert. Es gibt auch Bemühungen die Substanz per inhalationem zu verabreichen, erstens um direkt vor Ort eine Wirkung zu erzielen, aber um damit zweitens die gastroenterologischen Nebenwirkungen zu umgehen [68 – 70].

Oligonukleotide

Das Nucleotid ist der Grundbaustein von Nukleinsäuren, also der DNA und RNA. Es besteht aus einem Phosphat-, einem Zucker- und einem Basenteil. Viele Arten von Nukleotiden haben lebensnotwendige regulatorische Zellfunktionen. Oligonukleotide (von griechisch oligo = „wenige") sind aus wenigen Nukleotiden (DNA oder RNA) aufgebaute Oligomere, deren Nukleotidsequenz aus 4 bis 10 Nukleotideinheiten besteht. Sie werden z. B. für die PCR (Polymerasekettenreaktion) oder als antisense-Oligonukleotid zu Hemmung der Genantwort und damit eines Signalweges eingesetzt. Eine andere Möglichkeit zur Hemmung der Transkription ist der Einsatz von siRNAs. Es lassen sich dabei auf RNA- und auf Proteinebene zielgerichtet immunologische Entzün-

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Fazit

In der Betreuung der scheinbar einfachen Erkrankung Asthma bestehen noch große Lücken. Die vollständige Asthmakontrolle wird sich nie bei allen Patienten realisieren lassen, und selbst eine gute oder weitgehend gute Kontrolle wird bei vielen Patienten schwierig sein. Trotzdem sollten wir bei möglichst vielen Patienten eine vollständige Kontrolle anstreben. Leider bestehen aber nach den Ergebnissen der epidemiologischen Studien sowohl auf Seiten der Patienten als auch auf Seiten der Ärzte Defizite in der Perzeption der Erkrankung und deren Therapiezielen. Die GINA-Empfehlung zum Management des Asthmas ist deswegen vor allem auch auf eine bessere Arzt-Patientenkooperation und die Bewertung mit Minimierung des Risikoprofils fokussiert [2]. Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass die in dieser und anderen Empfehlungen und Leitlinien noch nicht berücksichtigten neuen Substanzen die Versorgung unserer Patienten nicht nur mehr differenzieren, sondern auch verbessern können. Neben Indikationserweiterungen, wie z. B. beim Tiotropium, und der Weiterentwicklung schon bestehender Medikamente (z. B. neue ICS/β2-Mimetikakombinationen) sind insbesondere die Bemühungen zur Entwicklung weiterer Biologika interessant, die bei den schwereren Erkrankungsformen eine zielgerichtete, d. h. Phänotypen-spezifische Behandlung erlauben. Die vielen pharmakologischen Neuentwicklungen nähren die Hoffnung, flankiert durch andere Maßnahmen, wie z. B. die Steigerung der Patientenadhärenz, Lungensport, Erkennen von Risikopatienten, Phänotypisierung und Schulungsmaßnahmen, dass in Zukunft der Prozentsatz kontrollierter Asthmapatienten erhöht werden kann.

dungsvorgänge inhibieren. Sie sind dabei in ihrer Wirkung sehr spezifisch, lange wirksam und per inhalationem am Ort des Geschehens applizierbar, womit sich systemische Nebenwirkungen vermeiden lassen. Neben tierexperimentellen belegen mittlerweile auch Phase I- und Pilotstudien die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit dieses Therapieansatzes [71 – 74].

Interessenkonflikt

A. Gillissen: Erstattung von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für einen Kongress oder eine Fortbildungsveranstaltung von Almirall, Elpen, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Novartis; Honorar für einen Vortrag von Almirall, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis, Chiesi; Unterstützung für ein Forschungsvorhaben oder finanzielle Zuwendung für die Teilnahme an einer Studie von Novartis; Honorar für Beratertätigkeit von Almirall, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Elpen, Novartis.

Literatur

1 *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ).* Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. 2009: www.leitlinien.de
2 *GINA Executive and Science Committee* (Hrsg). Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2014
3 *Lommatzsch M*, *Gillissen A*, *Aumann I* et al. Asthma bronchiale. In: Gillissen A, Welte T (Hrsg). Weißbuch Lunge. Herne: Frische Texte Verlag; 2014: 1 – 13
4 *Robert-Koch-Institut (RKI)* (Hrsg). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2010. Berlin: Oktoberdruck AG; 2012
5 *Suissa S*, *Ernst P*, *Benayoun S* et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332 – 336
6 *Bateman ED*, *Bousquet J*, *Keech ML* et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. Eur Respir J 2007; 29: 56 – 63
7 *Bateman ED*, *Boushey HA*, *Bousquet J* et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma controL (GOAL) study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836 – 844
8 *Gillissen A*. Patient adherence in asthma. J Physiol Pharmacol 2007; 58: 205 – 222
9 *Reddel HK*, *Jenkins CR*, *Marks GB* et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur Respir J 2000; 16: 226 – 235
10 *Braido F*. Failure in asthma control: reasons and consequences. Scientifica (Cairo.) 2013; 2013: 549252
11 *Murphy KR*, *Meltzer EO*, *Blaiss MS* et al. Asthma management and control in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. Allergy Asthma Proc 2012; 33: 54 – 64
12 *Nathan RA*, *Meltzer EO*, *Blaiss MS* et al. Comparison of the Asthma in America and Asthma Insight and Management surveys: did asthma burden and care improve in the United States between 1998 and 2009? Allergy Asthma Proc 2012; 33: 65 – 76
13 *Blaiss MS*, *Nathan RA*, *Stoloff SW* et al. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. Allergy Asthma Proc 2012; 33: 47 – 53
14 *Meltzer EO*, *Blaiss MS*, *Nathan RA* et al. Asthma burden in the United States: results of the 2009 Asthma Insight and Management survey. Allergy Asthma Proc 2012; 33: 36 – 46
15 *Rabe KF*, *Vermeire PA*, *Soriano JB* et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J 2000; 16: 802 – 807
16 *Vermeire P*, *Rabe K*, *Soriano JB* et al. Asthma control and differences in management in practices across seven European countries. Resp Med 2002; 96: 142 – 149
17 *Zainudin BM*, *Lai CK*, *Soriano JB* et al. Asthma control in adults in Asia-Pacific. Respirology 2005; 10: 579 – 586
18 *Lai CK*, *DE Guia TS*, *Kim YY* et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 263 – 268
19 *Partridge MR*, *van der Molen T*, *Myrseth SE* et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. BMC Pulm Med 2006; 6: 13
20 *Kardos P*, *Wittchen HU*, *Muhlig S* et al. Controlled and uncontrolled allergic asthma in routine respiratory specialist care – a clinical-epidemiological study in Germany. Curr.Med.Res.Opin 2011; 27: 1835 – 1847
21 *Gillissen A*, *Juergens UR*, *Büsch K*. Therapieadhärenz bei Asthma bronchiale. Methoden zur Verbesserung. Dtsch Med Wschr 2008; 133: 1451 – 1456

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

22 *Gillissen A*, *Büsch K*, *Juergens UR*. Therapieadhärenz bei Asthma bronchiale: Definition – Einteilung – beeinflussende Faktoren. Dtsch Med Wschr 2007; 132: 1281 – 1286
23 *Molimard M*. How to achieve good compliance and adherence with inhalation therapy. Curr Med Res Opin 2007; 21: 33 – S37
24 *Corsico AG*, *Cazzoletti L*, *de Marco R* et al. Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults. Respir Med 2007; 101: 1363 – 1367
25 *Janssens T*, *Verleden G*, *De Peuter S* et al. Predicting asthma treatment outcome at diagnosis: the role of symptom perception during a histamine challenge test. J Asthma 2012; 49: 230 – 236
26 *Roberts NJ*, *Robinson DS*, *Partridge MR*. How is difficult asthma managed? Eur Respir J 2006; 28: 968 – 973
27 *Backer V*, *Ulrik CS*, *Harving H* et al. Management of asthma in adults: do the patients get what they need – and want? Allergy Asthma Proc 2007; 28: 375 – 381
28 *Peters SP*, *Jones CA*, *Haselkorn T* et al. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1454 – 1461
29 *Cazzoletti L*, *Corsico AG*, *Albicini F* et al. The course of asthma in young adults: a population-based nine-year follow-up on asthma remission and control. PLoS One 2014; 9: e86956
30 *Cazzoletti L*, *Marcon A*, *Janson C* et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1360 – 1367
31 *Adcock IM*, *Caramori G*, *Chung KF*. New targets for drug development in asthma. Lancet 2008; 372: 1073 – 1087
32 *Vogelmeier C*, *Hederer B*, *Glaab T* et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med 2011; 364: 1093 – 1103
33 *Celli BR*, *Decramer M*, *Leimer I* et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. Chest 2010; 137: 20 – 30
34 *Decramer M*, *Celli BR*, *Kesten S* et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1171 – 1178
35 *Bühling F*, *Lieder N*, *Kühlmann UC* et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. Respir.Med 2007; 101: 2386 – 2394
36 *Vacca G*, *Randerath W*, *Gillissen A*. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. Respir Res 2011; 12: 24
37 *Welte T*, *Miravitlles M*, *Hernandez P* et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 741 – 750
38 *Pera T*, *Zuidhof A*, *Valadas J* et al. Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in guinea pig model of COPD. Eur Respir J 2011; 38: 789 – 796
39 *Pieper MP*, *Chaudhary NI*, *Park JE*. Acetylcholine-induced proliferation of fibroblasts and myofibroblasts in vitro is inhibited by tiotropium bromide. Life Sci 2007; 80: 2270 – 2273
40 *Bateman ED*, *Rennard S*, *Barnes PJ* et al. Alternative mechanisms for tiotropium. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22: 533 – 542
41 *Dicpinigaitis PV*, *Spinner L*, *Santhyadka G* et al. Effect of tiotropium on cough reflex sensitivity in acute viral cough. Lung 2008; 186: 369 – 374
42 *Befekadu E*, *Onofrei C*, *Colice GL*. Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy 2014; 7: 11 – 21
43 *Bateman ED*, *Kornmann O*, *Schmidt P* et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 315 – 322
44 *Fardon T*, *Haggart K*, *Lee DK* et al. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. Respir Med 2007; 101: 1218 – 1228
45 *Kerstjens HA*, *Disse B*, *Schroder-Babo W* et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 308 – 314
46 *Kerstjens HA*, *Engel M*, *Dahl R* et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med 2012; 367: 1198 – 1207
47 *Pauwels RA*, *Löfdahl C-G*, *Postma DS* et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997; 337: 1405 – 1411
48 *Peters SP*, *Kunselman S*, *Icitovic N* et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2010; 363: 1715 – 1726
49 *Lotvall J*, *Bateman ED*, *Busse WW* et al. Comparison of vilanterol, a novel long-acting beta2 agonist, with placebo and a salmeterol reference arm in asthma uncontrolled by inhaled corticosteroids. J Negat Results Biomed 2014; 13: 9
50 *Tan LD*, *Chan AL*, *Albertson TE*. New combination treatments in the management of asthma: focus on fluticasone/vilanterol. J Asthma Allergy 2014; 7: 77 – 83
51 *Bateman ED*, *O'Byrne PM*, *Busse WW* et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 2014; 69: 312 – 319
52 *O'Byrne PM*, *Bleecker ER*, *Bateman ED* et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. Eur Respir J 2014; 43: 773 – 782
53 *Kempsford RD*, *Oliver A*, *Bal J* et al. The efficacy of once-daily fluticasone furoate/vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing. Respir Med 2013; 107: 1873 – 1880
54 *Woodcock A*, *Bleecker ER*, *Lotvall J* et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma: a randomized trial. Chest 2013; 144: 1222 – 1229
55 *Hanania NA*, *Feldman G*, *Zachgo W* et al. The efficacy and safety of the novel long-acting beta2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. Chest 2012; 142: 119 – 127
56 *Caramori G*, *Chung KF*, *Adcock IM*. Profile of fluticasone furoate/vilanterol dry powder inhaler combination therapy as a potential treatment for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014; 9: 249 – 256
57 *Kerwin EM*, *Scott-Wilson C*, *Sanford L* et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 mug; 100/25 mug) on lung function in COPD. Respir Med 2013; 107: 560 – 569
58 *Pavord ID*, *Korn S*, *Howarth P* et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a mulitcentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 380: 651 – 659
59 *Nair P*, *Pizzichini MM*, *Kiarsgaard M* et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009; 360: 985 – 993
60 *Haldar P*, *Brightling CE*, *Hargadon B* et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009; 360: 973 – 984
61 *Bel EH*, *Wenzel SE*, *Thompson PJ* et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371: 1189 – 1197
62 *Ortega HG*, *Liu MC*, *Pavord ID* et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371: 1198 – 1207
63 *Ortega H*, *Li H*, *Suruki R* et al. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 1011 – 1017
64 *Prazma CM*, *Wenzel S*, *Barnes N* et al. Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. Thorax 2014
65 *Rabe KF*, *Bateman ED*, *O'Donnell DE* et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 563 – 571
66 *Fabbri LM*, *Calverley PMA*, *Izquierdo-Alonso JL* et al. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised trials. Lancet 2009; 374: 695 – 703
67 *Calverley PMA*, *Rabe KF*, *Goehring U-M* et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374: 685 – 694
68 *Bundschuh DS*, *Eltze M*, *Barsig J* et al. In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. J Pharmacol Exp Ther 2001; 297: 280 – 289
69 *Kumar RK*, *Herbert C*, *Thomas PS* et al. Inhitibtion of inflammatory and remodeling by roflumilast and dexamethasone in murine chronic asthma. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307: 349 – 355
70 *Timmer W*, *Leclerc V*, *Birraux G* et al. The new phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast is efficacious in exercise-induced asthma and leads to suppression of LPS-stimulated TNF-a ex vivo. J Clin Pharmacol 2002; 42: 297 – 303
71 *Fanucchi MV*, *Schelegle ES*, *Baker GL* et al. Immunostimulatory oligonucleotides attenuate airways remodelling in allergic monkeys. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1153 – 1157
72 *Beeh KM*, *Kanniess F*, *Wagner F* et al. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 866 – 874
73 *Bodera P*, *Stankiewicz W*, *Kocik J*. Synthetic immunostimulatory oligonucleotides in experimental and clinical practice. Pharmacol Rep 2012; 64: 1003 – 1010
74 *Ferrari N*, *Seguin R*, *Renzi P*. Oligonucleotides: a multi-targeted approach for the treatment of respiratory diseases. Future Med Chem 2011; 3: 1647 – 1662
75 *Bice JB*, *Leechawengwongs E*, *Montanaro A*. Biologic targeted therapy in allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112: 108 – 115

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

CME-Fragen Tatsächliche Güte der Asthmaeinstellung und Möglichkeiten der zukünftigen Therapieoptimierung

1 Welche Aussage zu den Behandlungszielen trifft zu?

- A Risikomaximierung für zukünftige Asthmaanfälle.
- B Werden vom Arzt alleine festgelegt.
- C Behandlungsziel ist notwendigerweise immer eine 100%ige Asthmakontrolle.
- D Kontrollmechanismen sind u. a. eine gute Arzt-Patientenbeziehung.
- E Eine 100% Asthmakontrolle wird in praxi fast immer erreicht.

2 Welche Angabe zur Epidemiologie des Asthmas ist richtig?

- A Die Lebensprävalenz beträgt 6,1–8,8%.
- B Die Prävalenzahlen von Frauen liegt etwas unter denen von Männern.
- C Bis Mitte dieses Jahrhunderts steigen die Prävalenzzahlen exponentiell an.
- D Seit 2005 ist die Zahl der Asthmasterbefälle gestiegen.
- E Inhalative Kortikosteroide steigern das Versterberisiko.

3 Welche Aussage zur Asthmakontrolle trifft zu?

- A In der GOAL-Studie konnten alle Patienten vollständig kontrolliert werden.
- B Bei guter Kontrollgüte steigt das Exazerbationsrisiko an.
- C Therapieadhärenz von Patienten und Güte der Asthmakontrolle sind nicht assoziiert.
- D Eine gute Langzeitprognose impliziert eine unzureichende Asthmakontrolle.
- E Wichtige Parameter sind Lungenfunktion, Symptome und Exazerbationen.

4 Welche Aussage zur Asthmaperception der Patienten und ihrer Ärzte sowie zur Versorgungssituation trifft zu?

- A Der Erwartungsgrad von Patienten und ihren Ärzten an die Therapie ist hoch.
- B Eine nicht-leitliniengerechte Therapie reflektiert sich 1:1 mit dem Patientenempfinden zur Asthmakontrolle.
- C Patienten empfinden ihr Asthma trotz bestehender Symptome und Asthmaanfälle oft gut kontrolliert.
- D 80% aller Asthmapatienten werden 1×/Jahr vom Pneumologen gesehen.
- E Die Lungenfunktionsmessung ist ein Standardverfahren bei Hausärzten.

5 Für die Asthmakontrolle außerhalb von kontrollierten Studien gilt …

- A Es gibt keine Korrelation zwischen Asthmakontrolle und Fehl-/AU-Tagen.
- B AIRE, AIRIAP und andere Patienten-Interviewstudien belegen in >80% eine optimale Asthmakontrolle.
- C In Interviewstudien erfüllen mitunter nur ca. 5% aller Patienten die GINA-Kriterien einer vollständigen Asthmakontrolle.
- D Laut Interviewstudien: Eine ICS/LABA-Therapie ist Garant für eine umfassende Asthmaanfallprophylaxe.
- E Mit steigender Asthmaschwere steigt die Güte der Asthmakontrolle.

6 Was liegt einer schlechten Asthmakontrolle zugrunde?

- A subjektive Fehleinschätzung bzgl. Erkrankung und Therapie
- B gute Patientenmitarbeit
- C gute Patientenführung und -kontrolle
- D gute Patienten-Arzt-Beziehung
- E leitliniengerechte Therapie

7 Welche Tiotropiumbromid-betreffende Antwort stimmt?

- A Es dissoziiert schnell vom M3- und langsam vom M2-Rezeptor.
- B Es ist ein 12 h-wirksames Anticholinergikum.
- C Es kann äquivalent zu den LABAs beim Asthma eingesetzt werden.
- D Es ist genauso effektiv wie eine Verdopplung der ICS-Dosis.
- E Tiotropiumbromid wurde 2014 beim Asthma nur als LABA/ICS add-on Substanz zugelassen.

8 Welche Angabe zu den neueren ICS/LABA-Kombinationen beim Asthma ist richtig?

- A Im Gegensatz zur COPD gibt es beim Asthma viele neue Substanzinnovationen.
- B Vilanterol/Fluticasonfuroat (Vi/Fl) steht nur in der 22µg/92µg-Dosis beim Asthma zur Verfügung.
- C Vi/Fl erhöhte dosisabhängig die Pneumonierate bei COPD-Patienten.
- D Vi/Fl 1×/Tag ist wirksamer als Salmeterol/Fluticason 2×/Tag.
- E Vi/Fl ist für die COPD in der 22µg/184µg-Dosis zugelassen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

9 **Welche Aussage zu Biologika stimmt?**

- **A** Sie stimulieren therapieeffektiv zielgerichtet Entzündungsvorgänge.
- **B** Sie erfordern eine genaue Patientencharakterisierung.
- **C** Sie können bei allen Asthmaphänotypen eingesetzt werden.
- **D** Sie werden nur für leichte Asthmaformen vorbehalten sein.
- **E** Omalizumab ist nur für leichtes, nicht-allergisches Asthma zugelassen.

10 **Welche Aussage zur Asthmatherapie mit Mepolizumab, Roflumilast und Oligonukleotiden trifft zu?**

- **A** Mepolizumab ist ein den β2-Rezeptor simulierender Antikörper.
- **B** Mepolizumab ist nur bei einer durch Eosinophilen dominierten Asthmaentzündung sinnvoll.
- **C** In Studien wurde Mepolizumab inhalativ appliziert.
- **D** Roflumilast ist in der oralen Formulierung gut verträglich.
- **E** Oligonukleotide werden oral angewendet und aktuell in Phase III-Studien evaluiert.

Hinweis: Dieser Beitrag wurde gemäß Erratum vom 6. 3. 2015 korrigiert.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.