

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES ASTHMA BRONCHIALE MIT PHARMAKOLOGIE UND KLINISCHER ANWENDUNG INHALATIVER STEROIDE (ICS)

Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg,
Abteilung für Biomedizinische Informatik am Zentrum für Präventivmedizin und
Digitale Gesundheit Baden-Württemberg (CPD-BW), Universitätsmedizin Mannheim

VNR: 2760909012878690019 | Gültigkeit: 01.09.2023 – 01.09.2024

1 EINLEITUNG

Asthma ist eine Erkrankung der Atemwege, die weltweit ca. 300 Millionen [Santus et al. 2019] und in Europa 30 – 50 Millionen Menschen betrifft. Dies entspricht ca. 10 % der Bevölkerung und in Europa werden dadurch Kosten in Höhe von ca. 17,7 Milliarden Euro pro Jahr verursacht [Kavanagh et al. 2019]. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jährlich 250.000 Menschen vorzeitig aufgrund von Asthma [D'Amato et al. 2016]. Die Geschlechterverteilung ändert sich mit dem Alter. So sind Jungen häufiger von Asthma betroffen als Mädchen (5 % vs. 3 %), im Erwachsenenalter ist es jedoch umgekehrt (3,7 – 5,4 % vs. 6,3 – 7,1 %) [AWMF 2020].

Bei Asthma handelt es sich um eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist [GINA 2023]. Typische Asthmasymptome sind Kurzatmigkeit, Atemnot, Giemen (pfeifende Atemgeräusche), Husten und Brustenge, die hinsichtlich der Dauer und Intensität variieren können

[AWMF 2020, GINA 2023]. Auslöser für die unterschiedliche Ausprägung können unter anderem körperliche Anstrengung, Allergenexposition, Wetteränderungen oder virale Infektionen der Atemwege sein [GINA 2023].

Je nach Ursache und Schwere des Asthmas kann eine medikamentöse Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS), kurz- und langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (SABA und LABA) und zusätzlich mit langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) sowie Antikörpern erfolgen [GINA 2023, Santus et al. 2019]. Der Erfolg der Asthmabehandlung ist unter anderem von der Therapieadhärenz der Patienten abhängig. Eine Publikation aus dem Vereinigten Königreich fand heraus, dass 60 % der asthmabedingten Todesfälle hätte verhindert werden können, wenn die Patienten medizinische Hilfe gesucht, sich an die verschriebene Medikation gehalten und einen Asthma-Aktionsplan gehabt hätten [D'Amato et al. 2016].

2 URSACHEN (ÄTIOLOGIE)

Bei Asthma spielen sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem eine Rolle. Auslöser für die

chronische Atemwegsentszündung, die zur Atemwegsobstruktion und Hyperreaktivität führt, können Allergene,

Infektionen, Adipositas, Hormone, Tabakrauch, kalte Luft, körperliche Anstrengung, systemische Eosinophilie und genetische Mutationen sein [Gans und GavriloVA 2019].

Obwohl Asthma eine heterogene Erkrankung ist, kann man eine Einteilung in häufige Endotypen vornehmen [KuruVILLA et al. 2019]: Zum Endotyp der Typ-2-Inflammation (T2-high) gehören u. a. das allergische und das eosinophile Asthma. Diese Formen sind charakterisiert durch eine hohe Prävalenz von Typ-2-T-Helfer-(Th2)-Zellen und den Zytokinen Interleukin-(IL)-4, -5 und -13. Außerdem weisen eine Eosinophilenkonzentration von

$\geq 150/\mu\text{l}$ im Blut bzw. $\geq 2\%$ im Sputum, eine Konzentration an fraktioniertem exhalierendem Stickstoffmonoxid (FeNO) ≥ 20 ppb und ein klinisch allergengetriebenes Asthma auf diesen Typ hin [GINA 2023].

Der Endotyp T2-low ist weniger gut untersucht und vornehmlich durch die Abwesenheit von T2-high-Charakteristika gekennzeichnet. Demgegenüber stehen eine Aktivierung von Th1- und/oder Th17-Zellen und normale oder erhöhte Level an Neutrophilen. Gemeinhin ist der T2-low-Endotyp durch ein schlechtes Ansprechen auf Kortikosteroide charakterisiert [KuruVILLA et al. 2019].

3 KRANKHEITSBILD UND VERLAUF

Es gibt leichte, moderate und schwere Formen des Asthmas, die sich in ihrer Behandlung unterscheiden. Asthma ist bei entsprechender Therapie meist gut

kontrollierbar [GINA 2023]. Die Einteilung in das Stufenmodell und die jeweiligen empfohlenen Behandlungen sind in Abbildung 1 dargestellt [AWMF 2020].

STUFE 1	STUFE 2	STUFE 3	STUFE 4	STUFE 5
<p>Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹ oder SABA</p> <p><i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA</p>	<p>Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹</p> <p><i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA</p>	<p>Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert</p>	<p>Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA²</p>	<p>Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA²</p> <p>Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper³</p>
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>				
		ICS niedrigdosiert + LAMA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA ²	OCS (zusätzlich oder alternativ)
Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt				
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten				
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)				

Abbildung 1: Stufenschema der Asthmatherapie für Erwachsene; modifiziert nach [AWMF 2020]. ¹Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: Mai 2023). ²Aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium bei Verwendung des Respimats für die Behandlung des schweren Asthmas zugelassen (Stand: Mai 2023). ³Seit Veröffentlichung der NVL 2020 wurde eine weitere Therapieoption (Anti-TSLP-Antikörper) zugelassen. ICS: Inhalative Kortikosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende β_2 -Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, NVL: Nationale Versorgungsleitlinie, OCS: Orale Kortikosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende β_2 -Sympathomimetika, TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin*.

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen *Off-Label Use*.

4 DIAGNOSTIK

Die Diagnosestellung erfordert wie in allen Bereichen der Medizin die integrative Bewertung klinischer, apparativer und anamnestischer Befunde. Typische klinische Symptome umfassen Atemnot und Giemen („pulmonale Spastik“). Im anfallsfreien Intervall können die Patienten aber vollständig beschwerdefrei und die apparative Diagnostik unauffällig sein. Sehr charakteristisch, aber nicht beweisend für das Asthma, sind nächtlich auftretender Husten und Dyspnoe. Als Differenzialdiagnosen für Asthma sollten außerdem die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), allergische und nichtallergische Rhinitis, Störungen der Stimmbänder, Bronchitis, Bronchiektasen, Obstruktion des Kehlkopfes, der Luftröhre oder durch Fremdkörper, Lungenödem, Lungenembolie, chemische Pneumonitis und Hyperventilationssyndrom ausgeschlossen werden [Ferguson et al. 2017, Kavanagh et al. 2019]. Die allergische Rhinitis kann hierbei pathophysiologisch eine Vorstufe des allergischen Asthmas darstellen [Haccuria et al. 2018].

Im Rahmen einer Spirometrie empfehlen die Leitlinien die Bestimmung der Einsekundenkapazität (FEV_1), um die Atemflusslimitation zu evaluieren [AWMF 2020, GINA 2023]. Ein thorakales Röntgenbild kann bei Ver-

dacht auf Differentialdiagnosen oder Komorbiditäten eingesetzt werden [Ferguson et al. 2017]. Für Differenzialdiagnosen wie beispielsweise eine COPD ist insbesondere die quantitative Computertomographie (CT) hilfreich. Mit dieser lassen sich strukturelle Veränderungen wie ein Lungenemphysem von funktionellen Veränderungen wie eingeschlossener Luft im Rahmen einer Überblähung („*Airtrapping*“) differenzieren [Choi et al. 2017, Gupta et al. 2014]. Mit einem bronchialen Provokationstest, der in der Regel unspezifisch mittels Inhalation von z. B. Methacholin durchgeführt wird, kann ein hyperreagibles Bronchialsystem als potenzieller Asthmaprovokator nachgewiesen werden. Diese Tests haben jedoch eine geringe, aber bedeutsame falsch-negative Rate und sollten daher mit Vorsicht und fallabhängig interpretiert werden [Berkman et al. 2005, Kavanagh et al. 2019].

Die Diagnose eines schwer zu behandelnden oder schweren Asthmas geht von einem unkontrollierten Asthma aus und kann daher erst retrospektiv nach Behandlung gemäß des Stufenschemas erfolgen [GINA 2023]. Außerdem sollte sie insbesondere den Ausschluss von Differenzialdiagnosen, Systemerkrankungen und Beurteilung der Therapieadhärenz beinhalten.

5 THERAPIE

Die Therapie des Asthmas richtet sich nach dem Schweregrad und Asthmatyp und beinhaltet Medikamente zur Entzündungshemmung und Bronchodilatation. Darunter fallen in erster Linie SABA, ICS und LABA sowie LAMA und Antikörper („*Biologics*“) mit verschiedenen Wirkmechanismen (Abbildung 1) [AWMF 2020]. Die Initialbehandlung der Erkrankung lässt sich aus der Symptomlast und Exazerbationshistorie ableiten, einen Überblick gibt Tabelle 1.

Nichtmedikamentöse Behandlungsansätze, die zusätzlich zur medikamentösen Therapie angewendet werden können, sind körperliche Aktivität, Rauchverzicht, Gewichtsreduktion, richtiger Umgang mit Stress, Atemtechniken und die Vermeidung von Allergenen, Nahrungsmitteln und Medikamenten, die Asthma auslösen können [GINA 2023].

Tabelle 1: Initialbehandlung für Erwachsene; modifiziert nach [GINA 2023]. ICS: Inhalative Kortikosteroide, LABA: Langwirksame β_2 -Sympathomimetika, OCS: Orale Kortikosteroide, SABA: Kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika.

Auftretende Symptome	Bevorzugte INITIALE Behandlung	Alternative INITIALE Behandlung
Sporadische Asthmasymptome, z. B. weniger als zweimal pro Monat und keine Risikofaktoren für Exazerbationen	Niedrig dosiertes ICS-Formoterol nach Bedarf (Evidenz B; cave: <i>Off-Label</i>)	Zeitgleiche Einnahme von niedrig dosiertem ICS mit SABA, in Kombination oder in separaten Inhalatoren (Evidenz B)
Asthmasymptome oder Bedarf eines Relievers zweimal pro Monat oder öfter	Niedrig dosiertes ICS-Formoterol nach Bedarf (Evidenz A; cave: <i>Off-Label</i>)	Niedrig dosiertes ICS mit SABA nach Bedarf (Evidenz A); beachten Sie bei der Wahl dieser Option die Adhärenz für die tägliche ICS-Einnahme
Störende Asthmasymptome an den meisten Tagen oder Aufwachen aufgrund von Asthma einmal wöchentlich oder öfter, insbesondere wenn Risikofaktoren bestehen	Niedrig dosierte ICS-Formoterol als Dauer- und Akutbehandlung (Evidenz A)	Niedrig dosiertes ICS-LABA mit SABA nach Bedarf (Evidenz A) oder mit ICS-SABA nach Bedarf (Evidenz B). Alternative Option: Mittlere Dosen ICS-LABA mit SABA nach Bedarf (Evidenz A) oder mit ICS-SABA nach Bedarf (Evidenz B); beachten Sie bei der Wahl dieser Optionen die Adhärenz für die tägliche Dauertherapie
Initiale Asthma-Präsentation mit schwerem, unkontrolliertem Asthma oder mit einer akuten Exazerbation	Mittel dosiertes ICS-Formoterol als Dauer- und Akutbehandlung (Evidenz D); kurze Behandlung mit OCS kann ebenfalls notwendig sein	Mittlere oder hohe Dosen ICS-LABA (Evidenz D) mit SABA oder ICS-SABA bei Bedarf; beachten Sie bei der Wahl dieser Optionen die Adhärenz für die tägliche Dauertherapie; zudem kann eine kurze OCS-Behandlung ebenfalls erforderlich sein Alternative Option: Hochdosiertes ICS mit SABA bei Bedarf (Evidenz A), wobei die Adhärenz im Vergleich zu ICS-LABA niedrig ist

5.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIEOPTIONEN

Für leichtes Asthma (Stufe 1) war seit langem die alleinige Behandlung mit SABA empfohlen und dies findet sich auch noch in der aktuellen deutschen Leitlinie [AWMF 2020]. Seit den 2019 erschienenen GINA-Empfehlungen wird für Erwachsene und Jugendliche allerdings statt einer SABA-Monotherapie der bedarfsweise Einsatz einer ICS/Formoterol-Kombination bei Symptomen oder als tägliche Anwendung bei mildem Asthma angeraten, wofür in Deutschland jedoch bisher (Stand 06/2023) keine Zulassung vorliegt (*Off-Label-Anwendung*) [GINA 2023, Reddel et al. 2019]. Die Grundlage dieser Empfehlung bilden die beiden SYGMA-Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol bei mildem Asthma untersuchten und deren Ergebnisse durch die PRACTICAL-Studie untermauert werden konnten [Hardy et al. 2019, O’Byrne et al. 2017].

Für mittlere und schwere Formen (ab Stufe 3) wird die Langzeittherapie mit ICS und LABA empfohlen. Zusätzlich können LAMA zu ICS gegeben werden. SABA bleiben zusätzlich für die Anwendung bei akuter Symptomatik erhalten [GINA 2023]. Zudem wurden die ersten fixen Dreifachkombinationen aus ICS (Mometason oder Beclometason), LABA (Indacaterol oder Formoterol) und

LAMA (Glycopyrronium) in der EU für die Indikation unkontrolliertes Asthma unter Therapie mit hochdosiertem ICS in Kombination mit LABA und mindestens einer Asthmaexazerbation pro Jahr zugelassen [EMA 2020a, EMA 2020b, EMA 2020c].

Wenn die zuvor genannten Medikamente nicht für eine Asthmakontrolle ausreichen, können bei geeigneten Patienten gezielt Antikörper eingesetzt werden. Zugelassen sind (Stand Februar 2023) der gegen Immunglobulin E gerichtete Antikörper Omalizumab [Chippis et al. 2017], die gegen IL-5 gerichteten Antikörper Mepolizumab und Reslizumab, der blockierende Antikörper des IL-5-Rezeptors Benralizumab [Busse et al. 2019] sowie der blockierende Antikörper der Rezeptoren von IL-4 und -13 Dupilumab [Deeks 2019]. Mit dem *Thymic-Stromal-Lymphopoietin*-(TSLP)-Antikörper Tezepelumab wurde Ende 2022 eine weitere und die erste Biomarker-unabhängige Therapieoption bei schwerem Asthma zugelassen [EMA 2022].

Während LABA und LAMA nie als Monotherapie ohne ICS verschrieben werden sollten [AWMF 2020], können ICS ohne LABA eingesetzt werden. Jedoch kann die Kombination beider im Vergleich zur ICS-Monotherapie das Exazerbationsrisiko und das Auftreten von ICS-bedingten Nebenwirkungen verringern [McCracken et al. 2017].

5.1.1 ICS

Die ICS bilden die Grundlage der Asthma-Dauertherapie. Ihre Wirkung beruht auf der spezifischen Bindung des Glukokortikoidrezeptors, wodurch eine antiinflammatorische Wirkung erzielt wird [Barnes 2007, GINA 2023,

Williams 2018]. Dies geschieht wie bei allen Kortikosteroiden über die Aktivierung genetischer und nicht genetischer Signalwege [Lowenberg et al. 2008]. Eine Übersicht (Auswahl) über verfügbare ICS und ihre übliche Dosierung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Dosierungen von ICS für Erwachsene gemäß deutscher Nationaler Versorgungsleitlinie Asthma (NVL); modifiziert nach [AWMF 2020]. ATS: American Thoracic Society, ERS: European Respiratory Society, ICS: Inhalative Kortikosteroide.

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis*
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200 – 500	> 500 – 1.000	> 1000	≥ 2.000
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100 – 200	> 200 – 400	> 400	≥ 1.000
Budesonid	200 – 400	> 400 – 800	> 800	≥ 1.600
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropionat	100 – 250	> 250 – 500	> 500	≥ 1.000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800

*Dosierungsempfehlung gemäß ERS/ATS-Empfehlung bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas (siehe Abbildung 1)

5.1.2 SABA

Die Wirkung von SABA beruht auf ihrem relaxierenden Effekt der glatten Muskulatur durch Aktivierung von β_2 -Rezeptoren, was zur Bronchodilatation führt. Dadurch kommt es zur schnellen Linderung der Asthmasymptome, allerdings werden die inflammatorischen Prozesse, die diese Symptome verursachen, nicht beeinflusst [Johnston und Edwards 2009, Kaplan et al. 2020]. Bekannte SABA sind Fenoterol, Reproterol, Terbutalin und Salbutamol.

5.1.3 LABA

Die LABA wirken genau wie SABA als Bronchodilatoren. Ihr Effekt hält jedoch länger an als bei den SABA (ca. 12 Stunden). Bekannte LABA sind z. B. Formoterol und Salmeterol. LABA mit noch längerer Halbwertszeit werden als Ultra-LABA bezeichnet und wirken über 24 Stunden. Dazu gehören z. B. Indacaterol und Vilanterol [Cazzola et al. 2012].

5.1.4 LAMA

LAMA wirken durch die Inhibition von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren ebenso wie SABA und LABA als Bronchodilatoren. Der alleinige Einsatz von LAMA bei Asthma ist nicht empfohlen. Wenn Gründe gegen die empfohlene Kombination aus ICS und LABA sprechen, können LAMA in Kombination mit ICS in Stufe 3 und als „reguläre“ Kombination ab Stufe 4 zur Bronchodilatation eingesetzt werden. In der freien Kombination ist lediglich Tiotropium bei Anwendung im Respimat für die Behandlung des schweren Asthmas zugelassen. Darüber hinaus ist Glycopyrronium in den in Abschnitt 5.1 genannten fixen Kombinationstherapien zugelassen [AWMF 2020, EMA 2020a, EMA 2020b, EMA 2020c].

5.2 INHALATOREN

Neben den Medikamenten spielen auch die verwendeten Inhalatoren eine wichtige Rolle für den Erfolg der Asthmabehandlung. Grundsätzlich kann zwischen

Dosieraerosolen (*pressurized Metered Dose Inhaler*, pMDI), Trockenpulverinhalatoren (*Dry Powder Inhaler*, DPI), Sprühverneblern und Verneblern unterschieden werden.

Bei pMDI liegt der Wirkstoff entweder in Suspension oder als Lösung in einem Treibgas vor. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt manuell oder atemzuggesteuert. DPI können Einzeldosis-, einzeldosierte Mehrdosen- oder Mehrdosen-systeme darstellen, bei denen der mikronisierte Wirkstoff an eine Trägersubstanz (meist Laktose) gebunden ist. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt atemzuggesteuert. Bei Verneblern wird ein Aerosol aus Suspensionen oder Lösungen erzeugt, welches während der normalen Atmung über mehrere Minuten inhaliert wird. Diese Art der Inhalation ist recht aufwändig und spielt bei Asthma heutzutage eine untergeordnete Rolle [Usmani 2019]. Der Sprühvernebler kommt ohne Treibmittel und externe Energiequelle aus, entspricht einer Feuchtinhalation mit einer Aerosolfreisetzungsdauer von ca. 1,5 Sekunden und stellt in seinen Inhalationseigenschaften eine Kombination aus DPI und pMDI dar [Voshaar et al. 2005].

Bei der Entscheidung, welche Darreichungsform am besten geeignet ist, kann, neben dem Aspekt der Anwendung, auch die Umweltbilanz berücksichtigt werden. Da Treibhausgase einen der Haupttreiber des Klimawandels darstellen und DPI sowie Sprühvernebler im Gegensatz zu pMDI ohne Treibgase auskommen, sind diese im Sinne des Umweltschutzes eine gute Alternative (wenn sie vom Patienten und gemäß der Indikation problemlos anwendbar sind). Durch einen Wechsel von pMDI auf DPI kann der CO₂-Fußabdruck eines Asthmapatienten jährlich um über 450 kg reduziert werden. Dabei besteht insbesondere bei den Notfallsprays, die bisher weitgehend aus pMDI bestehen, ein großes Einsparpotenzial. Aktuell werden in pMDI Hydrofluoroalkane als Treibgase eingesetzt, die

ein hohes Schädigungspotenzial für die Atmosphäre aufweisen [Schmiemann und Dörks 2022]. Umweltfreundlichere Treibgase für pMDI befinden sich jedoch aktuell in der Entwicklung. Eine Gemeinsamkeit aller Inhalatoren ist, dass sie aus Kunststoff hergestellt werden. Bei den DPI gibt es allerdings durch die Einzel- und Mehrdosen-systeme sowohl nicht wiederverwendbare als auch wiederverwendbare Varianten, die eine unterschiedliche Umweltbilanz aufweisen.

Bei der Inhalationstherapie besteht die Gefahr, einen beträchtlichen Teil des ICS zu verschlucken, das so teils eine systemische Wirkung entfalten kann. Neben einer guten Inhalationstechnik der Patienten kann das Inhalator-Design dazu beitragen, diesen Anteil zu verringern [Matera et al. 2019]. Ein weiterer relevanter Faktor für die Verteilung in den Lungen ist die Partikelgröße, wobei ein Durchmesser zwischen etwa 1,5 und 5 µm ideal ist [Demoly et al. 2014]. Partikel mit 4 – 5 µm lagern sich hauptsächlich im Bronchialbaum ab, wohingegen kleinere Partikel in die peripheren Atemwege und die Alveolarregionen weitergetragen werden [Laube et al. 2011]. Beim Sprühvernebler liegt der Anteil an feinen Partikeln ($\leq 5,8 \mu\text{m}$) bei $> 65 \%$, wodurch eine gute intrapulmonale Deposition erreicht wird. Dieser ist für eine Therapie mit LAMA (*Add-on* bei Asthma) sowie LABA/LAMA (Zulassung nur bei COPD) verfügbar und in Vergleichsstudien mit pMDI war eine Dosisreduktion um 50 % bei gleicher Effektivität möglich [Voshaar et al. 2005]. Bei ICS kann die intrapulmonale Deposition ebenfalls erhöht werden, bei Beclometason beispielsweise durch die Verwendung einer feinen Formulierung [Price et al. 2013]. Bei schlechter Inspiration kann die zusätzliche Verwendung einer Inhalierhilfe („Spacer“) die Lungendeposition bei pMDI erheblich erhöhen [Singh et al. 2011].

6 „KORTISONANGST“ – WELCHE ROLLE SPIELT SIE BEI ASTHMA?

Die *Adherence* (früher „*Compliance*“) [Tilson 2004] von Asthmapatienten ist hinsichtlich der Anwendung ihrer verschriebenen Asthmedikation suboptimal. Insbesondere bei Kindern wird sie durch die Angst der Eltern vor Nebenwirkungen durch Kortikosteroide („Kortisonangst“) reduziert. So sind nur etwa 49 – 71 % der Kinder

therapieadhärent. Der Anteil der Eltern mit Kortisonangst im Bezug zur ICS-Anwendung lag nach Auswertung entsprechender Fragebögen in verschiedenen Studien bei 19 – 67 %. Bei einer Befragung von Jugendlichen mit Asthma berichteten nur 10,1 % von starken Bedenken gegenüber der Anwendung von ICS [Hui 2020].

6.1 ABGRENZUNG VON OCS GEGENÜBER ICS

Seit 1956 werden systemische Kortikosteroide meist in der Form von oralen Kortikosteroiden (OCS) oder manchmal als injizierbare CS eingesetzt. ICS wurden erst 1972 verfügbar [Bleecker et al. 2020]. Während ICS für die meisten Asthmapatienten zur Basismedikation gehören, haben die OCS u. a. durch den Einsatz der Biologika in der Dauertherapie erheblich an Bedeutung verloren [AWMF 2020, Bleecker et al. 2020, GINA 2023]. Hintergrund sind neben der Verfügbarkeit dieser Alternativen vor allem das Nebenwirkungsprofil und Komplikationen, die mit steigender Dauer der OCS-Therapie zunehmen. Diese beinhalten u. a. Osteoporose, Gewichtszunahme, Infektionen, Sepsis, Katarakt sowie gastrointestinale, endokrine, metabolische und kardiovaskuläre Störungen [Bleecker et al. 2020, Sullivan et al. 2018]. Aufgrund dieser unerwünschten Ereignisse empfehlen alle Leitlinien, die Dosis möglichst gering zu halten und den Einsatz von OCS zu vermeiden. Stattdessen wird eine Erhöhung der ICS-Dosen empfohlen [Boulet und Nair 2019]. Bei Anwendung von Biologika kann die Dosis der OCS ebenfalls reduziert oder die Medikation häufig sogar ganz abgesetzt werden [AWMF 2020]. So konnte in einer Studie bei Gabe von Benralizumab eine OCS-Dosisreduktion auf maximal 5 mg/Tag bei 80,6 % und ein vollständiges Absetzen bei 62,2 % der Patienten erreicht werden [Menzies-Gow et al. 2021].

6.2 IST DIE KORTISONANGST BEI ICS BERECHTIGT?

Zu einer der am häufigsten genannten Nebenwirkungen von inhalativen Kortikosteroiden bei Kindern und Jugendlichen gehört die Verringerung des Körperwachstums, die in mehreren Studien gezeigt wurde [Zhang et al. 2014]. Die Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollgruppen lagen allerdings nur bei etwas über 1 cm. Auch kann ein unkontrolliertes Asthma ebenfalls zu geringerem Wachstum führen, sodass stets eine rationale Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen sollte [Hui 2020]. Bei Frauen wurde bei hohen ICS-Dosen eine geringe Gewichtszunahme, bei Männern hingegen eine -abnahme dokumentiert [Rizk et al. 2012], allerdings konnten diese Gewichtsveränderungen für Kinder nicht bestätigt werden [Hui 2020].

Patienten, bei denen sich die Asthmabehandlung aufgrund von Kortisonangst gegenüber der Empfehlung verändert hat, zeigten in einer türkischen Studie mit 500 Teilnehmern eine schlechtere Asthmakontrolle. 56,8 % der Eltern hatten Angst, Kortikosteroide zu verabreichen, 55,2 % waren die möglichen Nebenwirkungen nicht bekannt und 28,4 % dachten, dass sie abhängig machen oder zu Gewichtszunahme führen (25,4 %). Nur 12,6 % wurden von ihren Ärzten über die Effekte von Kortikosteroiden aufgeklärt und 80,4 % bezogen ihre Informationen von Freunden und Verwandten [Özceker et al. 2018].

Unkontrolliertes Asthma führt zu Einbußen der Lebensqualität sowie Folgeerkrankungen und ist potenziell lebensbedrohlich. Für eine gute Asthmakontrolle sind ICS unerlässlich und die entzündungshemmenden Effekte bilden die Grundlage der Asthmatherapie [Williams 2018]. Die zu erwartenden Nebeneffekte fallen in der Regel gering aus, da ICS ihre Wirkung größtenteils lokal in Bronchien und Lungengewebe und nicht wie OCS systemisch entfalten [Volmer et al. 2018]. Betrachtet man beispielsweise die Auswirkungen auf die Nebennieren, die physiologischen Produzenten von Kortikosteroiden wie Kortisol, so haben ICS wahrscheinlich selbst in hohen Dosen einen geringeren supprimierenden Effekt auf deren Funktion als geringe oder mittlere ICS-Dosen in Kombination mit OCS [White et al. 2006]. Durch den kombinierten Einsatz von ICS mit LABA kann außerdem die ICS-Dosis reduziert werden, ohne das Exazerbationsrisiko zu erhöhen oder die Symptomkontrolle maßgeblich zu verringern, was in mehreren Studien für verschiedene Wirkstoffkombinationen gezeigt werden konnte [AWMF 2020].

6.3 PHARMAKOLOGIE DER ICS

Kortikosteroide inhibieren Gene, die für die Expression von Cyclooxygenase-2, induzierbarer Stickstoffsynthase und proinflammatorischer Zytokine wie u. a. Tumornekrosefaktor- α und diverser Interleukine verantwortlich sind. Der bedeutendste Nebeneffekt von Kortikosteroiden ist die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse. Die Dauer dieser Suppression wird neben der Potenz und den mineralokortikoiden Effekten für die Klassifikation von Kortikosteroiden verwendet [Williams 2018].

ICS bilden die Grundlage der Asthmabehandlung, wobei die Formulierungen so ausgelegt sind, dass die lokale Potenz erhöht und die systemische Wirkung verringert ist. Dies geschieht durch Veränderungen der Molekülstruktur, die sich bei den einzelnen Wirkstoffen unterscheidet, wodurch ICS unterschiedliche und spezifische Eigenschaften beispielsweise hinsichtlich des Bindungsverhaltens an Rezeptoren haben [Williams 2018]. Eine Übersicht dazu ist in Tabelle 3 dargestellt.

So bezeichnet die Rezeptorbindungsaffinität, die in Relation zu Dexamethason angegeben wird, die Neigung des Wirkstoffs mit dem Glukokortikoidrezeptor eine Bindung einzugehen, sagt allerdings nichts über die Dauer dieser Bindung aus. Die Bindung an Plasmaproteine ist ein erwünschter Faktor von ICS, da er die systemische

Verfügbarkeit verringert. Mit steigender oraler Verfügbarkeit, die sich je nach Einnahmemethode (DPI oder pMDI) unterscheidet, wird auch die systemische Verfügbarkeit erhöht. Hinsichtlich der Halbwertszeit kann zwar eine Unterscheidung bei intravenöser Gabe des Glukokortikoids im Vergleich zur inhalativen Anwendung festgestellt werden, diese beeinflusst die systemische Verfügbarkeit der ICS jedoch nicht [Matera et al. 2019].

Wichtig ist, dass sowohl Pharmakokinetik (Zeitablauf der Absorption, Verteilung, Metabolismus und Exkretion = Wirkung des Körpers auf das Arzneimittel) als auch Pharmakodynamik (Konzentrations-Effekt-Beziehung) der ICS bekannt und aufeinander abgestimmt sind, um eine hohe therapeutische Wirksamkeit zu erreichen [Matera et al. 2019].

Tabelle 3: Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von ICS; modifiziert nach [Matera et al. 2019]. CFC: Fluorchlorkohlenwasserstoff, DPI: *Dry Powder Inhaler*, HFA: Hydrofluoralkan, ICS: Inhalative Kortikosteroide, pMDI: *pressurized Metered Dose Inhaler*.

Medikament/ Verbreichungsart	Rezeptorbindungs- affinität relativ zu Dexamethason (= 100)	Proteinbindung (%)	Orale Verfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (h) inhaliert
Beclometasondipropionat (BMP) pMDI	53 (1.345)	99,7	62 ^{CFC} 82 ^{HFA} 41 ^{oral}	unbekannt (2,7)
Budesonid	935	91,4	39 ^{DPI} 11 ^{oral}	2,0
Ciclesonid (des-CIC) pMDI	12 (1.200)	98,7	63 ^{HFA} 1 ^{oral}	0,5 (4,8)
Flunisolid pMDI	190	61,2	33 ^{CFC} 70 ^{HFA} 20 ^{oral}	1,6
Fluticasonpropionat DPI	1.775	99	16 ^{DPI} 1 ^{oral}	14,4
Fluticasonfuroat DPI	2.989	99,7	15 ^{DPI} 1 ^{oral}	23,7
Mometasonfuroat	2.100	99,5	11 ^{DPI} 1 ^{oral}	unbekannt
Triamcinolonacetonid pMDI	233	73,2	25 ^{CFC} 23 ^{oral}	3,6

Die einzelnen Wirkstoffe wurden historisch weitgehend als therapeutisch gleichwertig angesehen und Unterschiede in der Potenz durch Anpassung der Dosis ausgeglichen. Die pharmakologischen Eigenschaften wie Rezeptorbindungsaffinitäten (Abbildung 2) und Selektivität für den Glukokortikoidrezeptor variieren jedoch, wodurch unterschiedliche therapeutische Indices erreicht werden [Daley-Yates et al. 2020]. Die relative Rezeptorbindungsaffinität errechnet sich aus dem Verhältnis der Dissoziationskonstanten des ICS im Vergleich zu Dexamethason [Valotis und Hogger 2007]. Um die klinische

Effektivität eines ICS zu beurteilen, reicht die Affinität allein jedoch nicht aus, da auch andere Faktoren wie z. B. die Partikelgröße und somit die Verteilung in den Atemwegen und im Rachenraum sowie die Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt werden müssen. So hat bei der Formulierung für Pulverinhalatoren beispielsweise Fluticasonpropionat einen mittleren Durchmesser von > 6 µm und Budesonid von > 2,5 µm, während die Aerosolformulierung von z. B. Ciclesonid Partikelgrößen < 2 µm aufweist [Derendorf et al. 2006]. Von Beclometason gibt es eine in Hydrofluoralkan gelöste Formulierung für pMDI

mit Partikelgrößen von durchschnittlich 1,1 µm (2,9 µm bei größerer Formulierung). Diese weist im Vergleich mit der nicht mehr verwendeten Suspensionsformulierung in Fluorchlorkohlenwasserstoff eine deutlich höhere Lungen- und geringere oropharyngeale Disposition auf [AWMF 2020, Price et al. 2013]. Partikel, die größer als 5 µm sind, tendieren dazu, sich im Mund-Rachen-Raum abzulagern. Werden sie nicht durch korrektes Ausspülen entfernt, werden sie verschluckt, im Gastrointestinaltrakt absorbiert und nach *First Pass* der Leber systemisch verfügbar

[Matera et al. 2019]. Eine weitere Formulierungsmöglichkeit, die allerdings noch nicht für die Asthmatherapie zugelassen ist, stellt die Aerosphere-Technologie dar, bei der kristalline Wirkstoffpartikel mit porösen Phospholipidpartikeln kosuspensiert sind, was die Aerosolisierung und Lungendeposition verbessern kann [De Backer et al. 2018, Usmani et al. 2021]. Zugelassene Präparate sind derzeit in Form einer dualen LABA/LAMA-Kombination sowie einer festen Dreifachtherapie LABA/LAMA/ICS für die Indikation COPD verfügbar (Stand Februar 2023).

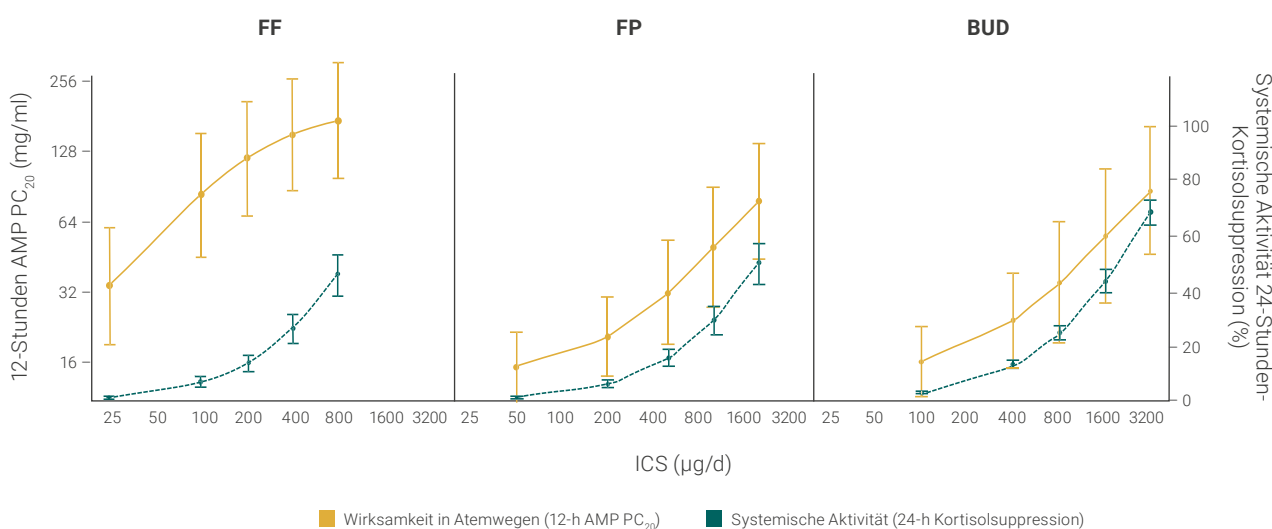


Abbildung 2: Potenz und systemische Aktivität (0 – 24 h gewichtetes Mittel der Plasmakortisol-suppression) in Abhängigkeit der ICS-Dosis bei ausgewählten Substanzen; modifiziert nach [Daley-Yates et al. 2020]. AMP PC₂₀: Adenosin-Monophosphat-(AMP)-Konzentration, die das FEV₁ um ≥ 20 % reduziert; BUD: Budesonid, FEV₁: Einsekundenkapazität, FF: Fluticasonfuroat, FP: Fluticasonpropionat, ICS: Inhalative Kortikosteroide

Neben der Rezeptorbindungsaffinität und Partikelgröße gibt es noch weitere Eigenschaften, die für Wirksamkeit, Sicherheit und systemische Verfügbarkeit sowie die dadurch entstehenden Nebeneffekte relevant sind. Hierzu zählen u. a. die allgemeine Verweildauer in der Lunge, Selektivität für den Glukokortikoidrezeptor, *On-site*-Aktivierung, Proteinbindung und Metabolismus. Darüber hinaus spielt auch die Absorptionsrate eine Rolle, die abhängig von der Lipophilie und Lipidkonjugation ist [Derendorf et al. 2006]. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Glukokortikoiden mit Progesteron kann es zu Bindungen an den Progesteronrezeptor kommen, wodurch unerwünschte Nebenwirkungen auftreten können. So bindet beispielsweise Mometasonfuroat beide Rezeptoren mit sehr hoher und annähernd gleicher Affinität, während Beclometason im Vergleich mit Mometasonfuroat eine geringere Affinität für den

Glukokortikoidrezeptor, aber hohe Selektivität aufweist. Fluticasonfuroat besitzt sowohl eine hohe Affinität als auch Selektivität für den Glukokortikoidrezeptor [Issar et al. 2006, Salter et al. 2007].

6.4 KLINISCHE RELEVANZ DER PHARMAKOLOGIE

Die in Abschnitt 6.3 genannten pharmakologischen Parameter entscheiden über den möglichen therapeutischen Einsatz. ICS sollten möglichst selektiv, affin, lang und lokal wirksam und wenig oral verfügbar sein [Salter et al. 2007, Valotis et al. 2004]. Da die Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht linear, sondern eher logarithmisch verläuft, kann statt hoher Dosen eine Kombination eines niedrig dosierten ICS

mit LABA eingesetzt und dadurch ICS-vermittelte Nebenwirkungen verhindert werden [Tamm et al. 2012, Williams 2018].

Neben den pharmakologischen Eigenschaften kommt auch den Inhalatoren große Bedeutung zu. Um den Wirkstoff möglichst verlustfrei an den Wirkort transportieren zu können, sind unter anderem die Partikelgröße und das Verteilungsspektrum von Bedeutung [Matera et al. 2019]. Diese Wirkorte umfassen unter anderem die kleinen Atemwege, die einen Durchmesser von 2 mm oder weniger haben und von entscheidender Bedeutung für die Behandlung des Asthmas sind. Der Einfluss dieser *Small Airway Dysfunction* (SAD) bei Asthma wurde in der multinationalen ATLANTIS-Studie analysiert, bei der 91 % der 773 teilnehmenden Asthmapatienten eine SAD aufwiesen. Dabei wurde gezeigt, dass die SAD signifikant mit der Anzahl an Exazerbationen sowie dem Schweregrad und der Kontrolle des Asthmas assoziiert war [Postma et al. 2019, Kraft et al. 2022].

Die bisherige Diagnostik ist für diese Veränderungen der Lungenperipherie überwiegend blind, da sie die komplexen Interaktionen in den kleinen Atemwegen zwischen Ventilation, Diffusion, Perfusion und Inflammation nicht vollständig abbilden [Trinkmann et al. 2020b]. So können Asthmapatienten trotz normaler Spirometrie Veränderungen in der Lungenperipherie aufweisen [Trinkmann et al. 2020a] und diese sind im Kontext der T2-Inflammation therapeutisch wichtig [Abdo et al. 2020]. Daher müssen die Inhalationsart

und die Wirkstoffformulierung so gewählt sein, dass die Deposition auch in den kleinen Atemwegen als Wirkort erfolgt, um eine vollständige Asthmakontrolle zu ermöglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass Beeinträchtigungen in den kleinen Atemwegen nicht nur mit der Krankheitskontrolle, sondern auch mit geringerer körperlicher Aktivität, dem Schweregrad der Erkrankung [Abdo et al. 2021a] und nachteiligen Veränderungen in der Körperzusammensetzung vergesellschaftet sind [Abdo et al. 2021b]. Darüber hinaus ist die eosinophile Atemwegsentszündung der Haupttreiber der Lungenfunktionseinschränkung sowie einer schlechten Krankheitskontrolle [Abdo et al. 2022].

6.5 BEDEUTUNG VON REAL-LIFE-STUDIEN

Alle zugelassenen Therapieoptionen wurden in randomisierten klinischen Studien getestet, um Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis zu stellen. Die Ergebnisse dieser Studien spiegeln nicht immer die reale Situation wider und können nicht ohne Weiteres auf andere Populationen übertragen werden, da z. B. Raucher und Menschen mit Komorbiditäten ausgeschlossen werden und nur ein bestimmter Personenkreis an Studien teilnimmt. *Real-Life*-Studien können dazu beitragen, die extrapolierten Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien zu bestätigen oder zu widerlegen und Effekte in der nicht selektierten Bevölkerung zu entdecken (Tabelle 4) [Heffler et al. 2019, Price et al. 2015, Roche et al. 2019].

Tabelle 4: Vergleich der Stärken von klinischen und *Real-Life*-Studien; modifiziert nach [Heffler et al. 2019].

Stärken: Klinische Studien	Stärken: <i>Real-Life</i> -Studien
Stabile Protokolle mit Kontrollgruppe(n) und randomisierter Auswahl der Behandlung	Kein <i>A-priori</i> -Ausschluss von Patienten (d. h.: Raucher, Ältere, Patienten mit Komorbiditäten etc.)
Bandbreite von Machbarkeitsstudie bis zur Zulassungsstudie	Effekt auf „reale“ Patienten (Effektivität)
Formale Demonstration der Medikamentenwirksamkeit	Aufdecken des Ansprechprofils
Nützlich, um geeignete Patienten zu definieren	Mögliche Effekte auf Komorbiditäten
Erste Einschätzung der Patienten mit dem besten Ansprechen (Sekundäranalyse)	Sicherheit in einer größeren Patientengruppe und für einen längeren Behandlungszeitraum

Ein Beispiel für *Real-Life*-Studien im Bereich Asthma ist die *Salford Lung Study*, die mit 4.725 Teilnehmern aus der Bevölkerung in und um Salford (Vereinigtes Königreich) durchgeführt wurde. Um den Einsatz einer ICS/LABA-Kombination unter Normalbedingungen zu testen [Woodcock et al. 2017], wurde die Kombination von Fluticasonfuroat (100 bzw. 200 µg/d) und Vilanterol (25 µg/d) einmal täglich mittels Pulverinhalator mit der optimierten, vom Hausarzt verordneten Standardtherapie (ICS oder ICS + LABA) verglichen. Erfasst wurden unter anderem Krankheitskontrolle, Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit, Krankheitsdauer, Raucherstatus und Begleiterkrankungen. Nachdem bereits in randomisierten klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass das Kombinationspräparat im Vergleich zum Fluticasonfuroat-Monopräparat die Lungenfunktion verbessern (Fluticasonfuroat-Konzentration 200 µg/d) [O'Byrne et al. 2014] und die Rate der schweren Exazerbationen verringern konnte (Fluticasonfuroat-Konzentration 100 µg/d) [Bateman et al. 2014], zeigte sich auch in der Praxis das Kombinationspräparat gegenüber der Standardtherapie (ICS oder ICS + LABA) mit einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil und besserer Wirksamkeit hinsichtlich der Asthmakontrolle (ermittelt anhand eines Questionnaires) [Woodcock et al. 2017].

In der IDEAL-Studie wurde der Einsatz der IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab und des IgE-Antikörpers Omalizumab zur Behandlung von schwerem Asthma in einer *Real-World*-Population mit 670 Patienten untersucht [Albers et al. 2018]. Primärer Studienendpunkt war die Eignung von Patienten mit schwerem Asthma für die Behandlung mit einem Biologikum. Die Bewertung erfolgte neben physischen Untersuchungen anhand von Fragebögen zur Asthmakontrolle und Lebensqualität. Die Studie konnte als erste die Populationen identifizieren und beschreiben, die für eine Biologikabehandlung in Frage kommt. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Populationen u. a. in ihrer Eignung für zwei unterschiedliche IL-5-Antikörper (Mepolizumab und Reslizumab) unterschieden [Albers et al. 2018].

In einer zweijährigen Studie einer *Real-World*-Population mit 10.472 Patienten wurde der Zusammenhang zwischen ICS-Nutzung und Asthmakontrolle unter Realbedingungen analysiert. Die Studie fand keinen Zusammenhang zwischen strikter Anwendung von ICS und der Nutzung von Ressourcen des Gesundheitssystems aufgrund des Asthmas. Vielmehr zeigte sich, dass die Patienten selbstständig auf Veränderungen ihres Asthmas reagierten, was teilweise in einer übermäßigen Verwendung von SABA anstelle der regelmäßigen Anwendung der ICS resultierte [Vervloet et al. 2020].

Im Gegensatz zum Begriff der „Asthma-Kontrolle“, welche sich auf einen kurzen Zeitraum (2 – 4 Wochen) bezieht, beschreibt der Begriff der „Asthma-Remission“ eine vollständige Abwesenheit von Symptomen und Exazerbationen über einen längeren Zeitraum (mindestens 1 Jahr) [AWMF 2023].

Analog zu den Definitionen einer klinischen Remission in anderen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder chronischer lymphatischer Leukämie, die klare Parameter festlegen, schlagen Lommatzsch et al. vier Kriterien vor, die eine Asthmaremision bedingen: dauerhafte Abwesenheit von Symptomen und von Verschlimmerungen, stabile Lungenfunktion sowie kein Bedarf für eine systemische Kortikosteroidbehandlung. Um diese zu erfüllen, soll eine sinnvolle (Präventiv-) Therapie mit *Disease-Modifying Anti-Asthmatic Drugs* (DMAAD) erfolgen, welche die Autoren als jedwede Wirkstoffklasse, die potenziell das Ziel der Asthmaremision erreichen kann, definieren [Lommatzsch et al. 2022]. Dies unterstützt die im vorigen Abschnitt getroffene Aussage, dass OCS nur bei absolut enger Indikationsstellung verordnet werden sollten, da durch eine OCS-Gabe das Erreichen einer Remission nach den genannten Kriterien nicht möglich ist.

8 FAZIT

ICS stellen einen zentralen Baustein in der medikamentösen Behandlung des Asthma bronchiale dar und sind wesentlich für das Erreichen einer möglichst vollständigen Krankheitskontrolle. Die lokale Wirkung und hohe Effektivität der ICS verringert in der Regel die Nebenwirkungen, die unter systemischer Kortikosteroidbehandlung mit OCS auftreten können. Die modernen ICS sind pharmakologisch optimiert, sodass sie eine hohe Rezeptoraffinität und eine niedrige systemische Verfügbarkeit aufweisen. Auch seitens der Inhalationstechnik konnten wegweisende Verbesserungen erreicht werden, um eine optimale Konzentration am Wirkort zu

erzielen. Bei der inhalativen Anwendung ist die „Kortisonangst“ daher in der Regel unbegründet. Dieser kann der Arzt zusätzlich durch eine ausführliche Aufklärung des Patienten entgegenwirken. Durch Kombination mit bronchodilatatorisch wirksamen Medikamenten wie LABA und/oder LAMA kann die ICS-Dosis manchmal weiter verringert werden. Es wurden bereits einige fixe Dreifachkombinationen aus ICS, LABA und LAMA für schweres Asthma zugelassen, wodurch sich das therapeutische Spektrum erweitert und den Patienten eine einfach zu handhabende Möglichkeit der medikamentösen Behandlung geboten wird.

7 LITERATUR

- Abdo M, Pedersen F, Kirsten AM, et al.** Longitudinal impact of sputum inflammatory phenotypes on small airway dysfunction and disease outcomes in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(6):1545 – 53.e2
- Abdo M, Trinkmann F, Kirsten AM, et al.** Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021a; 10.1016/j.jaip.2021.04.035
- Abdo M, Waschki B, Kirsten AM, et al.** Persistent uncontrolled asthma: long-term impact on physical activity and body composition. *J Asthma Allergy* 2021b;14:229 – 40
- Abdo M, Watz H, Veith V, et al.** Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res* 2020;21(1):278
- Albers FC, Mullerova H, Gunsoy NB, et al.** Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *J Asthma* 2018;55(2):152 – 60
- AWMF.** S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023, Seite 47. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009L_S2k_Fachaerztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma_2023-03.pdf, abgerufen am 19.05.2023
- AWMF.** 2020. „Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma Langfassung.“ In.: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin.
- Barnes NC.** The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. *Prim Care Respir J* 2007;16(3):149 – 54
- 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(4):312 – 9
- Berkman N, Avital A, Breuer R, et al.** Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005;60(5):383 – 8
- Bleeker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al.** Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(3):276 – 93
- Boulet LP, Nair P.** Inhaled corticosteroids and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(12):1556 – 7
- Busse W, Chupp G, Nagase H, et al.** Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):190-200 e20
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, et al.** Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64(3):450 – 504
- Chippes BE, Lanier B, Milgrom H, et al.** Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy and Clin Immunol* 2017;139(5):1431 – 44
- Choi S, Haghighi B, Choi J, et al.** Differentiation of quantitative CT imaging phenotypes in asthma versus COPD. *BMJ Open Respir Res* 2017;4(1):e000252
- D'Amato G, Vitale C, Molino A, et al.** Asthma-related deaths. *Multidiscip Respir Med* 2016;11:37
- Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, et al.** Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: a dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 10.1111/bcp.14406
- De Backer W, De Backer J, Vos W, et al.** A randomized study using functional respiratory imaging to characterize bronchodilator effects of glycopyrrolate/formoterol fumarate delivered by a metered dose inhaler using co-suspension delivery technology in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2673 – 84
- Deeks ED.** Dupilumab: a review in moderate to severe asthma. *Drugs* 2019;79(17):1885 – 95
- Demoly P, Hagedoorn P, de Boer AH, et al.** The clinical relevance of dry powder inhaler performance for drug delivery. *Respir Med* 2014;108(8):1195 – 203
- Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al.** Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28(5):1042 – 50

- EMA.** Enerzair Breezhaler (indacaterol / glycopyrronium bromide / mometasone). Stand: Juli 2020a
- EMA.** Tezspire® (Tezepelumab). 2022. Stand: September 2022
- EMA.** Trimbrow (beclometasone / formoterol / glycopyrronium bromide). Stand: November 2020b
- EMA.** Zimbus Breezhaler (indacaterol / glycopyrroniumbromide / mometasone). Stand: Juli 2020c
- Ferguson** JE, Patel SS, Lockey RF. Acute asthma, prognosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(2):438 – 47
- Gans** MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev* 2019; 10.1016/j.prv.2019.08.002
- GINA.** Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2022 update), 2023. www.ginasthma.org, abgerufen am: 02.05.2023
- Gupta** S, Hartley R, Khan UT, et al. Quantitative computed tomography-derived clusters: redefining airway remodeling in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):729 – 38 e18
- Haccuria** A, Van Muylem A, Malinovschi A, et al. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur Respir J* 2018;51(2)
- Hardy** J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10202):919 – 28
- Heffler** E, Paoletti G, Giorgis V, et al. Real-life studies of biologics used in asthma patients: key differences and similarities to trials. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(9):951 – 8
- Hui** RWH. Inhaled corticosteroid-phobia and childhood asthma: current understanding and management implications. *Paediatr Respir Rev* 2020;33:62 – 6
- Issar** M, Sahasranaman S, Buchwald P, et al. Differences in the glucocorticoid to progesterone receptor selectivity of inhaled glucocorticoids. *Eur Respir J* 2006;27(3):511 – 6
- Johnston** SL, Edwards MR. Mechanisms of adverse effects of β -agonists in asthma. *Thorax* 2009;64(9):739 – 41
- Kaplan** A, Mitchell PD, Cave AJ, et al. Effective asthma management: is it time to let the AIR out of SABA? *J Clin Med* 2020;9(4)
- Kavanagh** J, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)* 2019;15(1):e20 – e7
- Kraft** M, Richardson M, Hallmark B, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 2022;10(7):661 – 8
- Kuruvilla** ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):219 – 33
- Laube** BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37(6):1308 – 31
- Lommatzsch** M, Brusselle GG, Canonica GW, et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet* 2022;399(10335):1664 – 8
- Lowenberg** M, Stahn C, Hommes DW, et al. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids* 2008;73(9-10):1025 – 9
- Matara** MG, Rinaldi B, Calzetta L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;58:101828
- McCracken** JL, Veeranki SP, Ameredes BT, et al. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA* 2017;318(3):279 – 90
- Menzies-Gow** A, Gurnell M, Heaney L, et al. Elimination of oral corticosteroids (OCS) with benralizumab treatment in OCS-dependent asthmatics using a rapid, personalized algorithm: the PONENTE trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021;147(2)
- 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(3):773 – 82
- O'Byrne** PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials* 2017;18(1):12
- Özceker** D, Uckun U, Islamova D, et al. Corticosteroid phobia among parents of asthmatic children. *Turk J Pediatr* 2018;60(2):142 – 6
- Postma** DS, Brightling C, Baldi S, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019;7(5):402 – 16
- Price** D, Brusselle G, Roche N, et al. Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe (Sheff)* 2015;11(1):26 – 38
- Price** D, Thomas M, Haughney J, et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med* 2013;107(7):987 – 1000
- Reddel** HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53(6)
- Rizk** AK, Lavoie KL, Pepin V, et al. Sex differences in the effects of inhaled corticosteroids on weight gain among patients with asthma. *ISRN Pulmonology* 2012;2012:1 – 7
- Roche** N, Anzueto A, Bosnic Anticevich S, et al. The importance of real-life research in respiratory medicine: manifesto of the Respiratory Effectiveness Group: endorsed by the International Primary Care Respiratory Group and the World Allergy Organization. *Eur Respir J* 2019;54(3)
- Salter** M, Biggadike K, Matthews JL, et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293(3):L660 – 7
- Santus** P, Saad M, Damiani G, et al. Current and future targeted therapies for severe asthma: managing treatment with biologics based on phenotypes and biomarkers. *Pharmacol Res* 2019;146:104296
- Schmiemann** G, Dörks M. 2022. Klimabewusste Verordnung von inhalativen Arzneimitteln. DEGAM S1-Handlungsempfehlung. Editor: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-059_%20Klimabewusste%20Verordnung%20von%20Inhalativa/oeffentlich/053-059_S1%20Klimabewusstes%20VO%20Inhalativa_16-05-2022.pdf, abgerufen am 19.05.2023
- Singh** D, Collarini S, Poli G, et al. Effect of AeroChamber Plus on the lung and systemic bioavailability of beclometasone dipropionate/formoterol pMDI. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(6):932 – 9
- Sullivan** PW, Ghushchyan VH, Globe G, et al. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(1):110 – 6 e7
- Tamm** M, Richards DH, Beghé B, et al. Inhaled corticosteroid and long-acting β 2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Resp Med* 2012;106:S9 – S19
- Tilson** HH. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):161 – 2
- Trinkmann** F, Lenz SA, Schafer J, et al. Feasibility and clinical applications

of multiple breath wash-out (MBW) testing using sulphur hexafluoride in adults with bronchial asthma. *Sci Rep* 2020a;10(1):1527

Trinkmann F, Watz H, Herth FJF. Why do we still cling to spirometry for assessing small airway function? *Eur Respir J* 2020b;56(1)

Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:461 – 72

Usmani OS, Roche N, Jenkins M, et al. Consistent pulmonary drug delivery with whole lung deposition using the Aerosphere inhaler: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:113 – 24

Valotis A, Hogger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res* 2007;8:54

Valotis A, Neukam K, Elert O, et al. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J Pharm Sci* 2004;93(5):1337 – 50

Vervloet M, van Dijk L, Spreeuwenberg P, et al. The relationship between real-world inhaled corticosteroid adherence and asthma outcomes: a multilevel approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(2):626 – 34

Volmer T, Effenberger T, Trautner C, et al. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J* 2018;52(4)

Voshaar T, Hausen T, Kardos P, et al. Inhalationstherapie mit dem Respimat Soft Inhaler bei Asthma und COPD. *Pneumologie* 2005;59(1):25-32

White M, Crisaleda T, Li H, et al. Effects of long-term inhaled corticosteroids on adrenal function in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:437 – 44

Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care* 2018;63(6):655 – 70

Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet* 2017;390(10109):2247-55

Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evid Based Child Health* 2014;9(4):829 – 930



<https://cmemedipoint.de/pneumologie/asthma-bronchiale/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Substanzklasse wird **nicht** zur Asthma-therapie eingesetzt?

- a) Inhalative Kortikosteroide (ICS)
- b) Kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika (SABA)
- c) Langwirksame β_2 -Sympathomimetika (LABA)
- d) Nichtsteroidale antiinflammatorische Agenzien (NSAID)
- e) Langwirksame Muskarinantagonisten (LAMA)

2. Welche Aussage zu den Endotypen bei Asthma ist **falsch**?

- a) Zum Endotyp der Typ-2-Inflammation (T2-high) gehören das allergische und das eosinophile Asthma.
- b) Die Zytokine Interleukin-(IL)-4, -5 und -13 zeigen beim T2-high-Endotyp eine hohe Prävalenz.
- c) Der T2-low-Endotyp zeigt ein gutes Ansprechen auf Kortikosteroide.
- d) Beim T2-low-Endotyp kommt es zur Aktivierung von Th1- und/oder Th17-Zellen.
- e) Beim T2-low-Endotyp sind die Level an Neutrophilen normal oder erhöht.

3. Welche Aussage zum Stufenschema der Asthma-therapie ist **richtig**?

- a) In allen Stufen soll eine Langzeittherapie mit ICS erfolgen.
- b) Ab Stufe 4 können orale Kortikosteroide als Alternative zur Langzeittherapie gegeben werden.
- c) LABA werden ab Stufe 2 zur Langzeittherapie eingesetzt.
- d) Die bevorzugte Langzeittherapie in Stufe 4 besteht aus mittel- bis hochdosierten ICS + LABA.
- e) Die Langzeittherapie in Stufe 5 besteht aus LABA oder LAMA in Höchstdosis, die mit Anti-Immunglobulin-(Ig)E-, Anti-IL-5-Rezeptor-(R-), Anti-IL-4-R- oder Anti-*Thymic-Stromal-Lymphopoietin*-(TSLP-) Antikörpern kombiniert werden.

4. Welche Aussage zur Diagnostik des Asthma bronchiale ist **richtig**?

- a) Dem allergischen Asthma geht immer eine allergische Rhinitis voraus.
- b) Die Diagnose eines schwer zu behandelnden oder schweren Asthmas geht von einem unkontrollierten Asthma aus.
- c) Die Diagnose eines schweren Asthmas steht fest, wenn eine Therapie gemäß Stufe 4 des Stufenschemas notwendig wird.
- d) Durch quantitative Computertomographie (CT) kann das Ausmaß der zentralen Obstruktion evaluiert werden.
- e) Ein positiver bronchialer Provokationstest mit Methacholin ist für die Diagnosestellung eines Asthma bronchiale ausreichend.

5. Was sind gemäß GINA-Report die **initialen Behandlungsoptionen bei Auftreten von Asthmasymptomen oder Bedarf eines Relievers zweimal pro Monat oder öfter**?

- a) Niedrig dosiertes ICS mit SABA nach Bedarf oder niedrig dosiertes ICS-Formoterol nach Bedarf (*Off-Label*)
- b) Hoch dosiertes ICS-Formoterol oder mittlere Dosen ICS + LAMA
- c) Mittlere Dosen ICS mit SABA nach Bedarf oder ausschließlich SABA nach Bedarf
- d) Hoch dosiertes ICS + LABA oder ICS + LAMA
- e) Niedrig dosierte LABA oder LAMA

6. Welche Aussage zu den bei Asthma eingesetzten Medikamenten und Inhalatoren ist richtig?

- a) Die Wirkung von SABA beruht auf ihrem relaxierenden Effekt der glatten Muskulatur durch Aktivierung von β_2 -Rezeptoren.
- b) Der Effekt von LABA hält ca. 18 Stunden an.
- c) Bei Trockenpulverinhalatoren (DPI) erfolgt die Wirkstofffreisetzung manuell.
- d) Bei Dosieraerosolen (pMDI) ist der Wirkstoff an eine Trägersubstanz (meist Laktose) gebunden.
- e) Bei Sprühverneblern erfolgt die Wirkstofffreisetzung über eine Dauer von ca. 3 Sekunden.

7. Was ist eine der am häufigsten genannten nachgewiesenen Nebenwirkungen von ICS bei Kindern und Jugendlichen?

- a) Gewichtsabnahme bei Jungen
- b) Vermehrte Infektionen
- c) Verringerung des Körperwachstums
- d) Gewichtsabnahme bei Mädchen
- e) Körperliche Abhängigkeit

8. Welche Aussage zur Pharmakologie der Kortikosteroide ist falsch?

- a) Die Rezeptorbindungsaffinität bezeichnet die Neigung des Wirkstoffs, mit dem Glukokortikoidrezeptor eine Bindung einzugehen.
- b) Die Bindung an Plasmaproteine ist ein erwünschter Faktor von ICS.
- c) Die orale Verfügbarkeit unterscheidet sich je nach Einnahmemethode (DPI oder pMDI).
- d) Die Halbwertszeit beeinflusst die systemische Verfügbarkeit der ICS.
- e) Die Rezeptorbindungsaffinität wird in Relation zu Dexamethason angegeben.

9. Welche Aussage zur Partikelgröße und Formulierung der ICS ist richtig?

- a) Budesonid hat bei Formulierung für Pulverinhalatoren einen mittleren Durchmesser von $> 5 \mu\text{m}$.
- b) Die nicht mehr verwendete Suspensionsformulierung von Beclometason in Fluorchlorkohlenwasserstoff wies eine deutlich höhere Lungendisposition auf als die aktuell verfügbare in Hydrofluoralkan gelöste Formulierung.
- c) Die Aerosolformulierung von Ciclesonid weist Partikelgrößen $> 2,5 \mu\text{m}$ auf.
- d) Nur Partikel, die kleiner als $2 \mu\text{m}$ sind, können mit einem Anteil von $> 70 \%$ ihren Wirkort in den Bronchiolen erreichen.
- e) Partikel, die größer als $5 \mu\text{m}$ sind, tendieren dazu, sich im Mund-Rachen-Raum abzulagern.

10. Welches Molekül weist eine so hohe strukturelle Ähnlichkeit zu Glukokortikoiden auf, dass diese an dessen Rezeptor binden und somit unerwünschte Nebenwirkungen verursachen können?

- a) Progesteron
- b) Estradiol
- c) Testosteron
- d) Prostaglandin
- e) Somatostatin

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg & Abteilung für Biomedizinische Informatik am Zentrum für Präventivmedizin und Digitale Gesundheit Baden-Württemberg (CPD-BW), Universitätsmedizin Mannheim

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Beraterhonorare/Referententätigkeiten für: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Fisher & Paykel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Healthcare, Novartis, Omron, OM-Pharma, Roche
Reisekostenunterstützung: AstraZeneca, Actelion, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Mundipharma, Novartis, Pfizer und TEVA

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Daniel Breitkopf & Lisa Sander
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Berlin-Chemie mit insgesamt 10.060 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.

Bildnachweis: © Pixabay/woman-6022486