

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES ASTHMA BRONCHIALE MIT PHARMAKOLOGIE UND KLINISCHER ANWENDUNG INHALATIVER KORTIKOSTEROIDE

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: 2760909013968090011 | Gültigkeit: 01.12.2024 – 01.12.2025

1 EINLEITUNG

Asthma ist eine Erkrankung der Atemwege, die weltweit ca. 300 Millionen Menschen betrifft [Santus et al. 2019]. In Europa sind 30 – 50 Millionen Menschen an Asthma erkrankt, wodurch Kosten in Höhe von ca. 17,7 Milliarden Euro pro Jahr verursacht werden [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 %) [BÄK/KBV/AWMF 2024].

Bei Asthma handelt es sich um eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist [GINA 2024]. Typische Asthmasymptome sind Kurzatmigkeit, Atemnot, Giemen (pfeifende Atemgeräusche), Husten und Brust-

enge, die hinsichtlich der Dauer und Intensität variieren können [BÄK/KBV/AWMF 2024, GINA 2024]. Auslöser für die unterschiedliche Ausprägung können u. a. körperliche Anstrengung, Allergenexposition, Wetteränderungen oder virale Infektionen der Atemwege sein [GINA 2024].

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 2024, Santus et al. 2019]. Neben der medikamentösen Therapie und einer hohen Adhärenz sind nicht medikamentöse Behandlungsansätze von entscheidender Bedeutung, um eine bestmögliche Asthmakontrolle und im Idealfall eine Asthmaremission zu erreichen [AWMF 2023].

2 URSACHEN (ÄTIOLOGIE)

Bei Asthma spielen sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem eine Rolle. Auslöser für die chronische Atemwegsentzündung, 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 große Anzahl von Typ-2-T-Helfer-(Th₂-)Zellen

und ein hohes Vorkommen von den Zytokinen Interleukin-(IL)-4, -5 und -13. Außerdem weisen auf diesen Typ 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 hin [GINA 2024].

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 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 (FEV₁), um die Atemflusslimitation zu evaluieren [BÄK/KBV/AWMF 2024, GINA 2024]. Ein thorakales Röntgenbild kann bei Verdacht auf Differenzialdiagnosen 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 Asthmabaustein nachgewiesen werden. Diese Tests haben jedoch eine geringe, allerdings bedeutsame falsch-negative Rate und sollten daher mit Vorsicht und fallabhängig interpretiert werden [Berkman et al. 2005, Kavanagh et al. 2019].

Die Diagnose eines schweren Asthmas geht von einer nicht gut kontrollierten Erkrankung unter maximaler inhalativer Therapie aus. Sie ist von einem „schwierig zu behandelnden Asthma“ abzugrenzen und erfordert neben der Überprüfung von Patientenfaktoren (u. a. Adhärenz, korrekte Inhalatornutzung, Meidung von Allergen- und Schadstoffexposition) insbesondere die Bestätigung der Asthma-Diagnose sowie die Evaluation von Komorbiditäten [AWMF 2023].

4 THERAPIE

Die Therapie des Asthmas richtet sich nach dem Schweregrad und Asthmatyp und beinhaltet Medikamente zur Entzündungshemmung und Bronchodilatation (Abbildung 1) [BÄK/KBV/AWMF 2024]. Darunter fallen in erster Linie SABA, ICS und LABA sowie LAMA und Antikörper („Biologicals“) mit verschiedenen Wirkmechanismen [BÄK/KBV/AWMF

2024]. Nicht medikamentöse 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 [AWMF 2023, GINA 2024].

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 Hochdosis + 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- oder Anti-TSLP³-Antikörper⁴</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 in der Dauertherapie (nur bei fehlender Indikation oder Versagen der Biologika-Therapie)
<p>Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt</p>				
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten				
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)				

Abbildung 1: Stufenschema der Asthmatherapie für Erwachsene; modifiziert nach [BÄK/KBV/AWMF 2024]. 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*). ¹Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: September 2024). ²Aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium als Monopräparat für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2024). ³Tezepelumab (Biologika-Klasse: Anti-TSLP) als weiterer Antikörper zugelassen; Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus (Stand: September 2024). ⁴Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Hochdosis, einem LABA und einem LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird. ICS: Inhalative Kortikosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende β_2 -Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Kortikosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende β_2 -Sympathomimetika, TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin*.

Bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Asthma mit unbekanntem Schweregrad gibt es zwei mögliche Vorgehensweisen für die Initialbehandlung:

„*Step-down*“-Therapie: Im Hinblick auf das schnelle Erreichen einer Asthmakontrolle wird von einem höheren Schweregrad der Erkrankung ausgegangen als tatsächlich vorliegend und eine entsprechend intensive medikamentöse Therapie ausgewählt. Wenn sich die Beschwerden gebessert haben und eine gute Asthmakontrolle erreicht ist, kann die Medikation für die Langzeittherapie dann stufenweise reduziert und so der tatsächlichen Krankheitsschwere angepasst werden [AWMF 2023].

„*Step-up*“-Therapie: Die Behandlung erfolgt mit Medikamenten gemäß dem wahrscheinlichen Schweregrad und wird bei Bedarf graduell angepasst.

Beide Vorgehensweisen sind bei Erwachsenen vergleichbar effektiv. Da das *Step-Down*-Konzept allerdings besser geeignet ist, um eine Asthma-Remission zu erreichen und die Adhärenz zu steigern, wird dieses vorrangig empfohlen [AWMF 2023].

4.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen sind sich über die Bedeutung der ICS-Therapie in der Asthmabehandlung einig, weswegen ICS in allen Stufen als Therapieoption genannt wird [BÄK/KBV/AWMF 2024, AWMF 2023, GINA 2024].

Für leichtes Asthma (Stufe 1 + 2) empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie [BÄK/KBV/AWMF 2024] die bedarfsorientierte Behandlung mit ICS/Formoterol oder die Langzeittherapie mit niedrigdosierten ICS + SABA, wobei in Stufe 1 zudem die alleinige Behandlung mit SABA erfolgen kann (Abbildung 1). Der bedarfsweise Einsatz einer ICS/Formoterol-Kombination bei Symptomen besitzt bisher in Deutschland keine Zulassung (*Off-Label*-Anwendung) [BÄK/KBV/AWMF 2024]. Die Grundlage dieser Empfehlung bilden die beiden SYGMA-Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Budesonid/Formoterol bei mildem Asthma unter-

suchten 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 mit oder ohne LAMA empfohlen (Abbildung 1). Wird eine Kombination aus ICS und LABA angewendet, soll diese in Form einer Fixkombination erfolgen [BÄK/KBV/AWMF 2024]. SABA bleiben zusätzlich für die Anwendung bei akuter Symptomatik erhalten; so auch ICS/Formoterol, wenn dies auch die Langzeittherapie darstellt [BÄK/KBV/AWMF 2024]. Wird eine Kombination aus ICS, LABA und LAMA angewendet, stehen erste fixe Dreifachkombinationen in der EU für die Indikation unkontrolliertes Asthma unter Therapie mit hochdosiertem ICS in Kombination mit LABA und mindestens einer Asthmaexazerbation im Vorjahr zur Verfügung [EMA 2020a, EMA 2020b, EMA 2020c]: Die Leitliniengruppe der Nationalen Versorgungsleitlinie schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur Wirksamkeit der einen Dreifachfixkombination als moderat (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) bzw. der anderen als niedrig (Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason) ein [BÄK/KBV/AWMF 2024].

Wenn die zuvor genannten Medikamente nicht für eine Asthmakontrolle ausreichen, können in Stufe 5 bei geeigneten Patienten gezielt Antikörper eingesetzt werden. Zugelassen sind (Stand September 2024) der gegen Immunglobulin E (IgE) gerichtete Antikörper Omalizumab [Chipps 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 IL-4- und IL-13-Rezeptoren 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 [BÄK/KBV/AWMF 2024], 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].

4.1.1 ICS

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 2024, Williams 2018]. Dies geschieht wie bei allen Kortikosteroiden über die Aktivierung genetischer und nicht genetischer Signalwege [Lowenberg et al. 2008]. Um die Individualität der ICS zu verdeutlichen, wurde der therapeutische Index für die jeweiligen Höchstdosen bei Erwachsenen als Maßstab für das Risiko systemischer Störeffekte in die aktualisierte Nationale Versorgungsleitlinie aufgenommen. Da den Angaben lediglich pharmakologische Modellrechnungen bzw. pharmazeutische In-vitro-Untersuchungen zugrunde liegen, ist die klinische Relevanz der gefundenen Unterschiede nicht abschätzbar [BÄK/KBV/AWMF 2024]. Eine Übersicht (Auswahl) über verfügbare ICS und ihre übliche Dosierung sowie ihr therapeutischer Index sind in Tabelle 1 dargestellt.

4.1.2 SABA

Die Wirkung von SABA beruht auf ihrem relaxierenden Effekt auf die glatte 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.

4.1.3 LABA

LABA wirken genau wie SABA als Bronchodilatoren. Ihr Effekt hält jedoch länger an als bei den SABA (ca. zwölf 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].

4.1.4 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 4.1 genannten fixen Kombinationstherapien zugelassen [BÄK/KBV/AWMF 2024, EMA 2020a, EMA 2020b, EMA 2020c].

Tabelle 1: Dosierungen von ICS für Erwachsene und therapeutische Indices; modifiziert nach [BÄK/KBV/AWMF 2024]. ICS: Inhalative Kortikosteroide, NNR: Nebennierenrinde.

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in μg	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis	Höchst- dosis	ICS-Dosis für 20%ige NNR- Suppression/Tag	Therapeu- tischer Index*
Beclometasondipropionat – Standardpartikelgröße	200 – 500	> 500 – 1.000	> 1.000	2.000	390** (Dosieraerosol)	0,195
Beclometasondipropionat – feine Partikelgröße	100 – 200	> 200 – 400	> 400	800	390** (Dosieraerosol)	0,488
Budesonid	200 – 400	> 400 – 800	> 800	1.600	600 (Pulverinhalator)	0,375
Ciclesonid	80	\geq 160	320	640	1.200 (Dosieraerosol)	1,875
Fluticasonfuroat	100	\geq 100	200	200	580 (Pulverinhalator)	2,9
Fluticasonpropionat	100 – 250	> 250 – 500	> 500	1.000	900 (Pulverinhalator)	0,9
Mometasonfuroat (Monopräparat)	200	400	> 400	800	660 (Pulverinhalator)	0,825

*Therapeutischer Index: ICS-Dosis für 20%ige NNR-Suppression/ICS-Tagesdosis. **In der zugrundeliegenden Publikation [Daley-Yates 2015] wird die Partikelgröße des untersuchten Dosieraerosols nicht präzisiert. Die Zuordnung der für Beclometasondipropionat ermittelten Schwellendosis zu den beiden in der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma dargestellten Partikelgrößen-Gruppen (Standardgröße vs. feine Partikel) beruht daher auf einer Expertenmeinung.

4.2 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 Mehrdosensysteme 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). Eine entsprechende Konsensempfehlung für den vorzugsweisen Einsatz von DPI bei Jugendlichen > 12 Jahren und Erwachsenen sowohl in der Langzeit- als i. d. R. auch in der Bedarfstherapie findet sich in der aktuellen S2k-Leitlinie „Klimabewusste Verordnung von Inhalativa“ [DEGAM/DGP 2024]. Durch einen Wechsel von pMDI auf DPI kann der CO₂-Fußabdruck eines Asthmapatienten

mit Kombinationstherapie um bis zu knapp 500 kg jährlich reduziert werden. Dabei besteht insbesondere bei den Notfallsprays, die bisher weitgehend aus pMDI bestehen, ein großes Einsparpotenzial [DEGAM/DGP 2024]. Dieses lässt sich durch eine moderne leitliniengerechte Asthmatherapie, die zu einer Stabilisierung der Erkrankung führt und so SABA einspart, noch deutlich erweitern [DEGAM/DGP 2024]. Aktuell werden in pMDI Hydrofluoroalkane, die ein hohes Schädigungspotenzial für die Atmosphäre aufweisen, als Treibgase eingesetzt [DEGAM/DGP 2024]. 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 Mehrdosensysteme 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].

4.3 ADHÄRENZ

Der Erfolg der Asthmabehandlung ist u. a. von der Therapieadhärenz der Patienten abhängig. Eine Publikation aus dem Vereinigten Königreich fand heraus, dass 60 % der asthmabedingten Todesfälle (195 untersuchte Fälle) hätten 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].

Verschiedene Studien mit Asthma- und/oder COPD-Patienten belegen, dass eine einmal tägliche Anwendung anstatt der zweimal täglichen die Adhärenz steigert und die Wahrscheinlichkeit für einen Abbruch der Therapie sinkt [Averell et al. 2021, De Keyser et al. 2023, Stanford et al. 2019]. Neben der regelmäßigen Einnahme ist auch die korrekte Anwendung der Inhalatoren entscheidend für den Therapieerfolg. Während die zeitgerechte Anwendung über Erinnerungssignale (Wecker) und digitale Anwendungen (Apps) mittels Smartphone oder Smartwatch gefördert werden kann, besteht die Möglichkeit, die richtige Handhabung mittels Inhalatorschulungen in Apotheken und Praxen

einzuüben. Zudem finden sich auf der Internetpräsenz der Deutschen Atemwegsliga e. V. Schulungsvideos zur Anwendung der verschiedenen Inhalatoren.

Eine recht neue Möglichkeit, die korrekte und regelmäßige Anwendung der Asthma-Medikamente zu fördern und unmittelbar zu prüfen, bieten sogenannte digitale vernetzte Arzneiformen. Im Falle von Asthma-Medikation sind dies marktübliche Inhalatoren, die mit aufsteckbaren oder fest integrierten Sensormodulen gekoppelt werden. Die digitalen Module können Erinnerungssignale geben und teilweise zusätzlich verschiedene physikalische Parameter erfassen, um so kritische Handhabungsschritte unmittelbar zu prüfen. Die Daten werden dann an das Smartphone des Patienten oder direkt auf ein Speichersystem übertragen. Eventuelle Anwendungsfehler werden direkt zurückgemeldet, aber auch langfristig dokumentiert und können im Nachgang in der behandelnden Praxis oder in der Apotheke ausgewertet und besprochen werden. Erste Vertreter solcher intelligenten Inhalatoren sind bereits auf dem Markt. Viele weitere werden derzeit von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen entwickelt [Kircher 2022].

5 ASTHMAKONTROLLE UND -REMISSION

Während die Symptombekämpfung in der Vergangenheit das Konzept der Asthmatherapie bestimmt hat, wird in den aktuellen Leitlinien die nachhaltige Beschwerdeprävention im Sinne einer bestmöglichen Asthmakontrolle oder gar einer Asthmaremission als Therapieziel formuliert [AWMF 2023, GINA 2024].

Im Gegensatz zum Begriff der „Asthmakontrolle“, welche sich auf einen kurzen Zeitraum (2 – 4 Wochen) bezieht, beschreibt der Begriff der „Asthmaremission“ eine vollständige Abwesenheit von Symptomen und Exazerbationen über einen längeren Zeitraum (mindestens ein Jahr) bei gleichzeitig stabiler Lungenfunktion und ohne Bedarf an systemischen Glukokortikoiden für die Behandlung von Asthma [AWMF 2023].

Um eine anhaltende Remission zu erreichen, soll eine sinnvolle (Präventiv-)Therapie mit *Disease-Modifying Anti-Asthmatic Drugs* (DMAAD) erfolgen, welche jedwede Wirkstoffklasse umfasst [Lommatzsch et al. 2022]. Dabei wird das Therapieziel mit wenigen Medikamenten in niedrigstmöglicher Dosis und mit möglichst wenig Nebenwirkungen angestrebt.

Für die Steuerung der medikamentösen Asthma-Therapie ist eine regelmäßige Erfassung der Asthmakontrolle essenziell. Ineffektive Therapien sollen abgesetzt werden. Ziel ist die dauerhafte Erhaltung der Asthmakontrolle mit der geringstmöglichen Zahl antiasthmatischer Wirkstoffe in niedrigstmöglicher Dosis [AWMF 2023].

Trotz der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente und moderner Therapiekonzepte ist der Anteil an Patienten mit unkontrolliertem Asthma allerdings hoch: 44 % der im Rahmen einer Online-Umfrage befragten Asthma-Patienten aus elf europäischen Ländern gaben an, in den vergangenen zwölf Monaten orale Kortikosteroide (OCS) eingenommen zu haben; rund ein Viertel der Befragten musste in diesem Zeitraum eine Notaufnahme aufsuchen; 12 % wurden sogar stationär behandelt. Paradoxerweise hielten aber mehr als 80 % der Befragten ihr Asthma für kontrolliert, und von den Patienten, die eine Exazerbation hatten, die mit OCS behandelt werden musste, sahen 75 % ihr Asthma als

nicht schwerwiegend an [Price et al. 2014]. Die fehlende Wahrnehmung der Patienten von Asthma-Symptomen als Zeichen einer unzureichenden Kontrolle der Erkrankung unterstreicht die Dringlichkeit der Aufklärung über die daraus folgenden Risiken sowie die Notwendigkeit der Adhärenz und der korrekten Inhalationstechnik. Zudem verdeutlicht die Diskrepanz zwischen der von den Patienten wahrgenommenen Asthmakontrolle und der in den Leitlinien formulierten Kontrolle, wie wichtig eine regelmäßige objektive Bewertung anhand definierter Kriterien und/oder standardisierte Fragebögen sind.

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

Die Adhärenz (früher „Compliance“) [Tilson 2004] von Asthmapatienten ist hinsichtlich der Anwendung ihrer verschriebenen Asthmamedikation 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 bezüglich der 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 Form von OCS oder manchmal als injizierbare Kortikosteroide 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 [BÄK/KBV/AWMF 2024, Bleecker et al. 2020, GINA 2024]. 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].

6.2 IST DIE KORTISONANGST BEI ICS BERECHTIGT?

Zu einer der am häufigsten genannten Nebenwirkungen von ICS 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 [BÄK/KBV/AWMF 2024]. In einer randomisierten offenen Studie mit Erwachsenen, die Benralizumab zur Therapie ihres schweren eosinophilen Asthmas erhielten, wurde die ICS/Formoterol-Dosis auf eine mittlere, eine niedrige oder auf eine Dosis nach Bedarf gesenkt. Bei mehr als 90 % der Patienten konnte die reduzierte Dosis dauerhaft beibehalten werden, ohne dass Exazerbationen auftraten [Jackson et al. 2024]. Um den Therapieerfolg nicht zu gefährden, wird ein vollständiges Sistieren der ICS-Therapie allerdings nicht empfohlen.

6.3 PHARMAKOLOGIE DER ICS

Kortikosteroide inhibieren Gene, die für die Expression von Cyclooxygenase-2, induzierbarer Stickstoffsynthese und proinflammatorischen Zytokine wie u. a. Tumornekrosefaktor- α und diverser Interleukine verantwortlich sind. Der bedeutendste Nebeneffekt von Kortikosteroiden ist die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-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 2 dargestellt. So bezeichnet die Rezeptorbindungsaffinität, die in Relation zu Dexamethason angegeben wird, die Neigung des Wirkstoffs, mit dem Glukokortikoidrezeptor eine Bindung einzugehen, allerdings sagt sie 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 Inhalatorart (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 (Dosis-Wirkungs-Beziehung) der ICS bekannt und aufeinander abgestimmt sind, um eine hohe therapeutische Wirksamkeit zu erreichen [Matera et al. 2019].

Tabelle 2: Ausgewählte pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von ICS; Auszug modifiziert nach [Matera et al. 2019]. CFC: Fluorchlorkohlenwasserstoff, DPI: *Dry Powder Inhaler*, HFA: Hydrofluoralkan, ICS: Inhalative Kortikosteroide, pMDI: *pressurized Metered Dose Inhaler*.

Medikament/ Verabreichungsart	Rezeptorbindungs- affinität relativ zu Dexamethason (= 100)	Proteinbindung (%)	Orale Verfügbarkeit (%)	Halbwertszeit (Std.) 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
Triamcinolonacetamid 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 [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 kosuspendiert 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 September 2024).

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

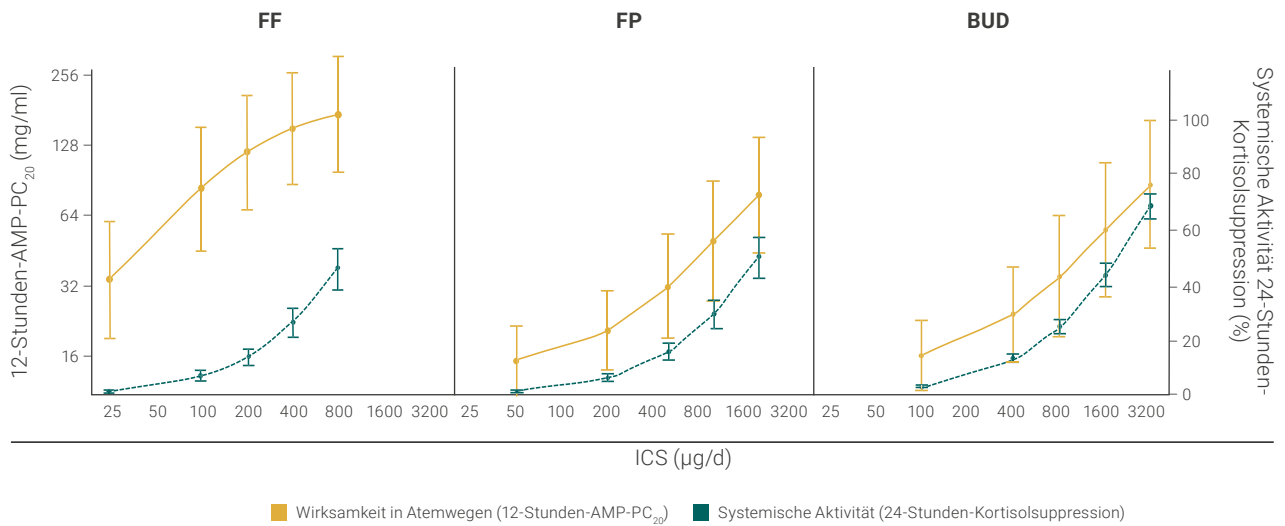


Abbildung 2: Potenz und systemische Aktivität (0 – 24 Stunden gewichtetes Mittel der Plasmakortisol-suppression) in Abhängigkeit der ICS-Dosis bei ausgewählten Substanzen; modifiziert nach [Daley-Yates et al. 2020]. AMP-PC₂₀: Adenosin-Monophosphat-(AMP-)Konzentration, die die FEV1 um ≥ 20 % reduziert;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

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 eine große Bedeutung zu. Um den Wirkstoff möglichst verlustfrei an den Wirkort transportieren zu können, sind u. a. die Partikelgröße und das Verteilungsspektrum von Bedeutung [Matera et al. 2019]. Diese Wirkorte umfassen z. B. 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 abbildet [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 Atemwegs-entzündung 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 3) [Heffler et al. 2019, Price et al. 2015, Roche et al. 2019].

Tabelle 3: 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 z. B.: 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/Tag) und Vilanterol (25 µg/Tag) einmal täglich mittels Pulverinhalator mit der optimierten, vom Hausarzt verordneten Standardtherapie (ICS oder ICS + LABA) verglichen. Erfasst wurden u. a. 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/Tag) [O'Byrne et al. 2014] und die Rate der schweren Exazerbationen verringern konnte (Fluticasonfuroat-Konzentration 100 µg/Tag) [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 des ACT-Fragebogens) [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 infrage kommen. 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].

7 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.

8 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
- Averell CM**, Stanford RH, Laliberte F, et al. Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs. *J Asthma* 2021;58:102 – 11
- 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
- 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
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, Version 5.0. 2024; register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002, abgerufen am 06.09.2024
- 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 PT**. Inhaled corticosteroids: Potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(3):372–80. DOI: 10.1111/bcp.12637. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808113>
- 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
- DEGAM/DGP**. S2k-Leitlinie Klimabewusste Verordnung von Inhalativa 2024. https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-059L_S2k_Klimabewusste-Verordnung-Inhalativa_2024-04.pdf, abgerufen am 09.09.2024
- De Keyser H**, Vuong V, Kaye L, et al. Is once versus twice daily dosing better for adherence in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023 Jul;11(7):2087 – 93
- 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.prrv.2019.08.002
- GINA**. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2024 update), 2024. www.ginasthma.org, abgerufen am: 06.09.2024
- 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):1701749
- 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. *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
- Jackson D**, Heaney GM, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2024;403(10423):271 – 81
- 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):921
- Kavanagh J**, Jackson DJ, Kent BD. Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe (Sheff)* 2019;15(1):e20 – e7
- Kircher W**. Digital kontrolliert inhalieren. *DAZ* 2022;4:40
- 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
- Matera 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
- 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. *Lancet Respir Med* 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**, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;12;24:14009
- Price D**, Thomas M, Haughney J, et al. Real-life comparison of beclomethasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med* 2013;107(7):987 – 1000
- 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
- Singh D**, Collarini S, Poli G, et al. Effect of AeroChamber Plus on the lung and systemic bioavailability of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(6):932 – 9
- Stanford RH**, Averell C, Parker ED, et al. Assessment of adherence and asthma medication ratio for a once-daily and twice-daily inhaled corticosteroid/long-acting beta-agonist for asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(1488 – 96):e7
- 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):2001071
- 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):1800703
- 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. *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** oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

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

1. Welche Aussage zur Epidemiologie des Asthma bronchiale ist **richtig**?

- a) Weltweit sind ca. 100 Millionen Menschen von Asthma betroffen.
- b) In Europa sind 30 – 50 Millionen Menschen an Asthma erkrankt.
- c) Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jährlich 50.000 Menschen vorzeitig aufgrund von Asthma.
- d) Mädchen sind häufiger von Asthma betroffen als Jungen.
- e) Im Erwachsenenalter sind Männer häufiger betroffen als Frauen.

2. Was ist **kein** Charakteristikum des Endotyps T2-high?

- a) Große Anzahl von Typ-2-T-Helfer-(Th2-)Zellen
- b) Hohes Vorkommen von Interleukin-(IL)-4, -5 und -13
- c) Eosinophilenkonzentration von $\geq 150/\mu\text{l}$ im Blut
- d) Konzentration an fraktioniertem exhaliertem Stickstoffmonoxid (FeNO) ≥ 20 ppb
- e) Schlechtes Ansprechen auf Kortikosteroide

3. Welche Aussage zur Asthma-Diagnostik ist **falsch**?

- a) Nächtlich auftretender Husten und Dyspnoe sind sehr charakteristisch und damit beweisend für die Diagnose Asthma.
- b) Im Rahmen einer Spirometrie empfehlen die Leitlinien die Bestimmung der Einsekundenkapazität (FEV_1).
- c) Ein thorakales Röntgenbild kann bei Verdacht auf Differenzialdiagnosen oder Komorbiditäten eingesetzt werden.
- d) Für Differenzialdiagnosen ist insbesondere die quantitative Computertomographie (CT) hilfreich.
- e) Mit einem bronchialen Provokationstest kann ein hyperreagibles Bronchialsystem als potenzieller Asthmabaustein nachgewiesen werden.

4. Welche **Wirkstoffe** sind gemäß aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen **in allen Therapiestufen** geeignet?

- a) Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)
- b) Langwirkende Anticholinergika (LAMA)
- c) Orale Kortikosteroide (OCS)
- d) Inhalative Kortikosteroide (ICS)
- e) Biologika

5. Welche Aussage zu den verschiedenen in der Asthmatherapie eingesetzten Wirkstoffen ist **richtig**?

- a) Die antiinflammatorische Wirkung der ICS beruht auf der spezifischen Bindung des Leukotrienrezeptors.
- b) Die Wirkung von kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika (SABA) beruht auf ihrem relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur durch Hemmung von β_2 -Rezeptoren.
- c) Die inflammatorischen Prozesse, die die Asthmasymptome verursachen, werden durch SABA nicht beeinflusst.
- d) Die Wirkung der langwirksamen β_2 -Sympathomimetika (LABA) hält ungefähr 48 Stunden an.
- e) LAMA wirken durch die Aktivierung von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren ebenso wie SABA und LABA als Bronchodilatoren.

6. Welche Aussage zu den eingesetzten Inhalatoren und deren Umweltbilanz ist falsch?

- a) Bei Dosieraerosolen (*pressurized Metered Dose Inhaler*, pMDI) liegt der Wirkstoff entweder in Suspension oder als Lösung in einem Treibgas vor.
- b) Bei Trockenpulverinhalatoren (*Dry Powder Inhaler*, DPI) ist der mikronisierte Wirkstoff an eine Trägersubstanz gebunden.
- c) Auch wenn DPI im Gegensatz zu pMDI ohne Treibgase auskommen, stellen sie keine gute Alternative im Sinne des Umweltschutzes dar.
- d) Durch einen Wechsel von pMDI auf DPI kann der CO₂-Fußabdruck eines Asthmapatienten mit Kombinationstherapie um bis zu knapp 500 kg jährlich reduziert werden.
- e) Eine Gemeinsamkeit aller Inhalatoren ist, dass sie aus Kunststoff hergestellt werden.

7. Was ist keine geeignete Maßnahme zur Förderung der Adhärenz in der Asthmatherapie?

- a) Nutzung von Erinnerungssignalen (Wecker) und digitalen Anwendungen (Apps)
- b) Inhalatorschulungen in Apotheken und Praxen
- c) Schulungsvideos zur Anwendung der verschiedenen Inhalatoren
- d) Anwendung digital vernetzter Arzneiformen/ intelligenter Inhalatoren
- e) Umstellung der Asthmatherapie von einer einmal täglichen auf eine zweimal tägliche Anwendung

8. Welche Aussage zur Asthmakontrolle und Asthmaremission ist richtig?

- a) Die nachhaltige Beschwerdeprävention im Sinne einer bestmöglichen Asthmakontrolle oder gar einer Asthmaremission ist ein wichtiges Therapieziel.
- b) Der Begriff „Asthmaremission“ bezieht sich auf einen Zeitraum von 2 – 4 Monaten.
- c) Der Begriff „Asthmakontrolle“ meint eine vollständige Abwesenheit von Symptomen und Exazerbationen über mindestens ein Jahr.
- d) Um eine anhaltende Remission zu erreichen, soll eine sinnvolle (Präventiv-)Therapie mit Biologika erfolgen.
- e) Dank der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente und moderner Therapiekonzepte ist der Anteil an Patienten mit unkontrolliertem Asthma niedrig (< 5%).

9. Wie viele Eltern von Kindern mit Asthma haben Bedenken gegenüber der Anwendung von ICS bzw. „Kortisonangst“?

- a) Weniger als 5 %
- b) Etwa 15 %
- c) Etwa 30 %
- d) Bis zu 67 %
- e) Mehr als 80 %

10. Welche Aussage zur Pharmakologie der ICS ist falsch?

- a) Der bedeutendste Nebeneffekt von Kortikosteroiden ist die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.
- b) Die Bindung an Plasmaproteine ist eine erwünschte Eigenschaft von ICS, da die systemische Verfügbarkeit dadurch erhöht wird.
- c) Die Rezeptorbindungsaffinitäten und Selektivität der einzelnen ICS für den Glukokortikoidrezeptor variieren, wodurch unterschiedliche therapeutische Indices erreicht werden.
- d) Um die klinische Effektivität eines ICS zu beurteilen, muss z. B. auch die Partikelgröße berücksichtigt werden.
- e) Weitere Eigenschaften, die für Wirksamkeit und Sicherheit relevant sind, sind u. a. die allgemeine Verweildauer in der Lunge und *On-site*-Aktivierung.

Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale mit Pharmakologie und klinischer Anwendung inhalativer Kortikosteroide

VNR: 2760909013968090011 | Gültigkeitsdauer: 01.12.2024 – 01.12.2025

Zertifiziert bei der Bayerischen Landesärztekammer mit **4** CME-Punkten

Angaben zur Person: (Bitte leserlich ausfüllen)

Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an Ihre zuständige Ärztekammer weiterleitet. Ohne Angabe der EFN-Nummer müssen Sie Ihre Punkte selbst melden.

EFN-Nummer eintragen oder Aufkleber aufkleben

Frau Herr Divers

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Stempel des*der Ärzt*in

Zusätzliche Daten: (Angabe ist freiwillig)

niedergelassene*r Ärzt*in
 angestellt – Klinik
 angestellt – sonst. Arbeitgeber*in

Bitte informieren Sie mich 1x im Monat über neue Fortbildungen per E-Mail.

E-Mail-Adresse (Angabe ist freiwillig und kann jederzeit per E-Mail an info@cmemedipoint.de widerrufen werden)



Auswertung der Lernerfolgskontrolle und Evaluation (PN: 4777) - Bitte kreuzen Sie an:

LERNERFOLGSKONTROLLE					
•	a	b	c	d	e
1	a	b	c	d	e
2	a	b	c	d	e
3	a	b	c	d	e
4	a	b	c	d	e
5	a	b	c	d	e
6	a	b	c	d	e
7	a	b	c	d	e
8	a	b	c	d	e
9	a	b	c	d	e
10	a	b	c	d	e

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
A	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.	1	2	3	4	5	6
B	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.	1	2	3	4	5	6
C	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.	1	2	3	4	5	6
D	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.	1	2	3	4	5	6
E	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.	1	2	3	4	5	6
F	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.	1	2	3	4	5	6

➔ **PFLICHTFELD: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Ich stimme der Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten für die Auswertung der Lernkontrollfragen und der Punkteverwaltung zu.**

Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den*die Sponsor*in stimme ich zu.

Ort, Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter ist CME MEDIPOINT verpflichtet Ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet. Sie können diese Einwilligung jederzeit widerrufen.

CME MEDIPOINT

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an: info@cmemedipoint.de oder besuchen Sie unsere Internetseite www.cmemedipoint.de.

Optional Außendienst-Stempel/Adresse eintragen

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: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Fisher & Paykel, Ganshorn, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck Healthcare, Novartis, Omron, OM-Pharma, Orion Pharma, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Thorasys

Reisekostenunterstützung: AstraZeneca, Actelion, Bayer, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Mundipharma, Novartis, Pfizer, TEVA

Teilnahme an klinischen Studien/Forschungsunterstützung/Anwendungsbeobachtungen:

AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Roche (private Träger)
BMBF, DZL, Markedsmodningsfonden, E+H Knorr-Stiftung (öffentliche Träger)

Aktienbesitz oder Lizenzeinnahmen von Pharmaunternehmen: keine

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Christian Adler
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 8.762 € 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.