

# Schwierig zu behandelndes Asthma

Was tun, wenn Beschwerden trotz leitliniengerechter Therapie fortbestehen?

Wenn ein Asthmapatient auf die übliche Behandlung nicht anspricht, müssen verschiedene Fragen geklärt werden, beispielsweise: Ist die Diagnose korrekt? Hält der Patient die Behandlung ein? Bestehen Begleiterkrankungen?

## BRITISH MEDICAL JOURNAL

Für das «schwierige Asthma» gibt es keine allgemein akzeptierte Definition, schreiben Graeme P. Currie und Kollegen im «British Medical Journal». Doch sollte man diese Diagnose in Betracht ziehen, wenn Patienten persistierende Symptome und häufige Exazerbationen haben, obwohl sie eine intensive medikamentöse Asthmatherapie erhalten. Diese Patienten bekommen in der Regel inhalative Steroide in hoher Dosierung ( $\geq 800 \mu\text{g}$  Beclometason-Äquivalent), ein lang wirksames Beta-2-Mimetikum und eine Add-on-Therapie. Experten schätzen, dass bei 5 bis 10 Prozent der erwachsenen Asthmapatienten ein schwierig zu behandelndes Asthma vorliegt. Bevor man die Steroiddosis immer weiter erhöht oder zusätzliche Add-on-Medikamente verschreibt, sollte man sich einige Fragen stellen:

### Stimmt die Diagnose?

Um diese Frage beantworten zu können, sollten Sie die Anamnese des Patienten und die bisherigen Untersuchungsergebnisse überprüfen. Liegt eine Atemwegsobstruktion vor, testen Sie, ob inhalativ verabreichtes Salbutamol ( $400 \mu\text{g}$ ) eine Bronchodilatation bewirkt. Bei Patienten ohne Atemwegsobstruktion können andere Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose herangezogen werden (z.B. Belastungstest, bronchialer Provokationstest, Bestimmung des ausgeatmeten Stickstoffoxids). Nach den Leitlinien der British Thoracic Society sollte die Diagnose bei Patienten mit persistierenden Symptomen überdacht werden, wenn sie auf bronchokonstriktorische Stimuli wie Methacholin keine Hyperreagibilität der Atemwege zeigen.

### Verschlimmern Begleiterkrankungen das Asthma?

Asthmapatienten weisen nicht selten Begleiterkrankungen auf, die zu asthmaähnlichen Symptomen führen können. Dazu zählen unter anderem Bronchiektasen, schwere COPD, Vocal Cord Dysfunction (paradoxe Adduktion der Stimmbänder während der Inspiration) und dysfunktionelle Atmung. Werden Begleiterkrankungen adäquat behandelt, bessert sich möglicherweise auch die Symptomkontrolle.

### Bestehen aggravierende Faktoren?

*Psychologische Faktoren:* Psychologische Faktoren (insbesondere eine Angsterkrankung) können die Asthmakontrolle erschweren. Ob sich Stress und Depression direkt aggravierend auf Asthma auswirken oder die Patientencompliance negativ beeinflussen, sei dahingestellt.

*Erkrankung der oberen Atemwege:* Obere und untere Atemwege sind anatomisch direkt miteinander verbunden, und sie setzen ähnliche Entzündungsmediatoren frei. Allergische Rhinitis und Asthma stellen ein Kontinuum desselben Entzündungsprozesses dar und treten häufig gemeinsam auf. Die Behandlung allergischer Entzündungsvorgänge in der Nase kann dazu führen, dass sich Marker der Asthmakontrolle bessern. Die Behandlung der allergischen Rhinitis besteht in Allergenvermeidung, Immuntherapie, intranasal verabreichten Steroiden sowie systemisch oder topisch applizierten Antihistaminika.

## ..... Merksätze .....

- Zunächst muss abgeklärt werden, ob bei dem Patienten tatsächlich ein Asthma bronchiale vorliegt, ob er die verordneten Medikamente zuverlässig nimmt und ob Begleiterkrankungen oder aggravierende Faktoren vorliegen.
- Nach gründlicher Anamnese und Untersuchung kann eine weitere spezielle Diagnostik erforderlich werden.
- Die Beurteilung und das weitere Management des Patienten sollten idealerweise in einem multidisziplinären klinischen Setting stattfinden.

KOMMENTAR

Dr. med. Hanspeter Anderhub  
La Punt Chamues-ch



Nehmen wir an, dass die Diagnose stimmt und die Therapie richtlinienkonform richtig aufgegleist und in der Dosierung (start high!) richtig begonnen wurde, dann liegen die Gründe eines Therapieversagers zuerst einmal beim Patienten. Die Fragen, die sich stellen, sind folgende: Weiss der Patient überhaupt, was er hat und wum sich die Behandlung dreht? Ist ihm klar, dass wir nicht den Bronchospasmus, sondern die Entzündung behandeln? Ist ihm klar, dass von topischen Steroiden keine momentane Besserung zu

**Schwierig zu behandelndes Asthma. Tatsächlich?**

erwarten ist? Nimmt er die Medikamente regelmässig in der vorgeschriebenen Dosierung ein? Auch dann, wenn gelegentliche Tagesformschwankungen ihm eine Besserung vorgaukeln können? Inhaliert er technisch korrekt, langsam und tief?

Sind diese wichtigen Problemkomplexe mit dem Patienten bereinigt worden, stellen sich noch einige diagnostische Fragen. Sehr häufig ist ein Reflux der Spielverderber. Viele Patienten haben zu viel Magensäure, ohne dass sie die typischen Säureprobleme verspüren und entsprechend auch nicht angeben. Müssen sie aber zum Beispiel husten, wird der Pumpeffekt des Hustenstosses zum Hochsteigen und anschliessenden Inhalieren der Säure führen. Dieses Problem stellt sich häufig verstärkt in den Nachtstunden und wird durch das Liegen begünstigt. Medikamente wie Beta-blocker (mit Ausnahme von Nebivolol) können, auch wenn die Kardiologen von «kleinsten Mengen» sprechen, sehr rasch zu einer Asthmaverschlechterung führen. Die betablockerhaltigen Augentropfen müssen erfragt werden, sonst werden sie meistens nicht angegeben. ACE-Hemmer können Husten verursachen, dessen Erscheinungsbild von einem typischen Astmahusten aber meistens deutlich verschieden ist. Das Rauchen wurde erwähnt. Rauchende Astmatiker sind nicht behandelbar! Hier kann man sich angesichts der fehlenden Kooperation mit gutem Gewissen teure topische

Steroide sparen, weil sie nichts oder nur wenig nützen. Ausserdem ist die Therapiecompliance bei Rauchern bekanntermassen äusserst schlecht.

In der Praxis ist es entscheidend, möglichst rasch die Situation zu erfassen, um das Ruder herumreissen zu können. Zu viel Zeit mit Herumdoktern zu verlieren, kann sich vielleicht ein Spital leisten. In der Praxis leidet die Arzt-Patienten-Beziehung, der Patient verliert das Vertrauen und schwimmt frustriert ab. Wie klären wir am gradlinigsten, ob der Patient wirklich Asthma hat und ob er es ist, der die Therapie blockiert, oder ob wir – nach Klärung der oben erwähnten Komplikationsmöglichkeiten – tatsächlich die Rarität eines sogenannten schwierig zu behandelnden Asthmas vor uns haben. Bevor wir uns jetzt in die immer noch eher utopische und formularintensive Behandlung mit Omalizumab für 20 000 bis 40 000 Franken pro Jahr (!) flüchten, schlage ich Ihnen – wieder einmal – das simple Prozedere eines Therapieversuchs mit systemischen Steroiden vor.

In der Praxis bewährt sich die einmalige intramuskuläre Injektion von 80 mg Triamzinolonazetonid (Triamcort A80, Kenacort A80). Falls Sie eher zu den Obrigkeitstgläubigen gehören, dürfen Sie es auch mit Prednison versuchen (40 mg einmal täglich, während 14 Tagen ohne Ausschleichen). Geben Sie in jedem Fall zweimal täglich ein lang wirkendes Betamimetikum (Serevent, Oxis, Foradil) dazu und setzen Sie ruhig die topischen Steroide einmal ab, um die Therapie möglichst einfach zu halten.

Bestellen Sie den Patienten im Fall des Depotsteroids nach 10 Tagen und unter Prednison nach 3 Wochen wieder ein. Nun wird es dem Patienten mit grosser Wahrscheinlichkeit subjektiv deutlich besser gehen, was sich häufig auch spirometrisch objektivieren lässt. Besprechen Sie mit ihm jetzt nochmals und ausführlich die ganze eingangs erwähnte Problematik des Asthmas, checken Sie nochmals – und dann jeden Monat immer wieder! – die korrekte Inhalationstechnik (lassen Sie sie sich mit einem Demogerät und ohne Kommentar[!] vorführen), ersetzen Sie das lang wirkende Betamimetikum wieder durch das hoch dosierte inhalative Steroid als Kombipräparat (Seretide 500, Symbicort) und kontrollieren Sie den Patienten in zwei Wochen wieder.

Ist auf den Therapieversuch keine eindeutige Besserung eingetreten, oder sind Sie – nach vielleicht anfänglichem Erfolg – mit dem weiteren Verlauf der Behandlung nicht zufrieden, dann drängt sich die Überweisung des Patienten an ein pneumologisches Fachzentrum zur weiteren Evaluation auf. ■

*Gastroösophagealer Reflux:* Die Inzidenz der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) ist bei Asthmapatienten höher als in der Allgemeinbevölkerung. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen GERD und schwierigem Asthma unklar.

*Medikamentennebenwirkung:* Nichtsteroidale Antirheumatika, Betablocker (auch in Augentropfen) und Azetylsalizylsäure können zu Asthmaexazerbationen führen. Ein chroni-

scher Husten als Nebenwirkung eines ACE-Hemmers kann ein schlecht kontrolliertes Asthma nachahmen.

*Berufliche Faktoren:* Fragen Sie Asthmapatienten, ob sie am Arbeitsplatz Atemwegsirritanzen ausgesetzt sind. Wenn Patienten berichten, dass sie an freien Tagen und in den Ferien weniger Beschwerden haben, sollte abgeklärt werden, ob ein berufsbedingtes Asthma vorliegt.

### Tipps für den Hausarzt

- Überprüfen Sie, ob die Diagnose «Asthma» stimmt.
- Erwägen Sie weitere Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose. Überweisen Sie den Patienten zu einem Spezialisten, falls die Diagnose fraglich bleibt.
- Fragen Sie den Patienten immer, ob er sich an die Behandlung hält.
- Überprüfen Sie die Inhalationstechnik Ihres Patienten bei jeder sich bietenden Gelegenheit.
- Empfehlen Sie Ihrem Patienten gegebenenfalls eine Gewichtsabnahme und/oder Nikotinabstinenz.

**Rauchen:** Zigarettenrauchen ist assoziiert mit persistierendem Asthma und einer rascheren Verschlechterung der Lungenfunktion. Im Vergleich zu Nichtrauchern sprechen Raucher und ehemalige Raucher nicht so gut auf inhalative Steroide an.

**Übergewicht:** Es gibt zunehmend Hinweise auf eine Assoziation zwischen Übergewicht und persistierendem Asthma. Auch wenn der Zusammenhang zwischen Asthma und Übergewicht noch nicht vollständig geklärt ist, sollte man betroffenen Patienten zur Gewichtsabnahme raten.

### Nimmt der Patient seine Medikamente?

Trotz persistierender Beschwerden wenden viele Patienten die verordneten Medikamente nicht an. In einer Fallserie nahm die Hälfte der Patienten das verschriebene orale Steroid nicht ein, wie die Untersuchung der Prednisolon- und Cortisolkonzentrationen im Plasma ergab. Die Gründe für die Noncompliance sind vielfältig. Zahlreiche Patienten wenden ihre Medikamente nicht nach Plan an, weil sie diese für gefährlich, unnötig oder ineffektiv halten, weil sie beispielsweise nach der Inhalation von Steroiden keinen unmittelbaren Erfolg sehen oder weil sie vergesslich oder gestresst sind.

### Wann sollten Sie einen Patienten mit schwierigem Asthma überweisen?

Patienten, die auf eine leitliniengerechte Behandlung nicht ansprechen, sollten an eine spezialisierte Klinik überwiesen werden. Das ist besonders wichtig, wenn Zweifel an der Diagnose bestehen oder wenn hohe Medikamentendosen – insbesondere hohe Dosierungen oraler Steroide – verabreicht werden. Im Idealfall sollten Patienten mit schwierigem Asthma an eine multidisziplinäre Klinik mit erfahrenem Personal überwiesen werden.

### Welche neuen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Bei vielen Asthmapatienten liegt eine Atopie vor, was bedeutet, dass Aeroallergene mit IgE interagieren und Entzündungsmediatoren freisetzen. Omalizumab ist ein humanisierter

monoklonaler Antikörper, der subkutan verabreicht wird. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und nach dem IgE-Ausgangswert. Liegt das Gesamt-IgE über 700 IU/l, darf Omalizumab nicht gegeben werden, was Patienten mit schwerer Atopie von der Behandlung ausschliesst. In einer Studie wurden Patienten mit schwerem Asthma und persistierenden Symptomen trotz inhalativer Steroide und lang wirksamer Beta-2-Mimetika mit Omalizumab oder Placebo behandelt. Omalizumab konnte schwere Asthmaexazerbationen und die Zahl notfallmässiger Behandlungen signifikant reduzieren.

Verschiedene Medikamente wie Ciclosporin, Methotrexat, Gold und subkutan verabreichtes Terbutalin wurden mit unterschiedlichem Erfolg bei schwierigem Asthma eingesetzt. Ihre Anwendung ist nicht sehr verbreitet, kann jedoch unter Überwachung durch einen Experten erwogen werden. Ob Biologika wie der Anti-Interleukin-13-Antikörper oder gegen Neutrophile gerichtete Strategien bei schwierigem Asthma erfolgreich sind, bleibt abzuwarten.

Bei schwerem Asthma scheint die Vermehrung glatter Muskulatur in den Atemwegen ein wichtiger Faktor zu sein. Bei der bronchialen Thermoplastie wird im Rahmen wiederholter Bronchoskopien kontrollierte Wärmeenergie auf die Wände der Atemwege gebracht. Dies führt zu einer anhaltenden Reduktion der glatten Atemwegsmuskulatur und zu einer Minderung von Asthmasymptomatik und -exazerbationen. Um diese neue Technik abschliessend beurteilen zu können, sind jedoch grössere Langzeitstudien erforderlich. ■

Graeme P. Currie et al. (Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen) et al.: Difficult to treat asthma in adults. *BMJ* 2009; 338: 593-597.

Interessenkonflikte: Alle drei Autoren deklarieren Honorare von AstraZeneca, Merck Sharp and Dohme, GlaxoSmithKline und Novartis.

Andrea Wülker