

GINA-Guideline 2022 für schwer zu behandelndes und schweres Asthma

Was ist neu?

Zur Therapie von Patienten mit schwer zu behandelndem Asthma respektive Patienten mit schwerem Asthma gibt es in den GINA-Empfehlungen 2022 ein paar Neuerungen. Im Folgenden ein Überblick.

Wenn Jugendliche und Erwachsene trotz mittelgradig oder hoch dosierter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) plus lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

oder einer Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (OCS) anhaltend unter Asthmasymptomen und/oder Exazerbationen leiden, spricht man von einem schwer zu behandelndem Asthma. Diese Patienten können zur Bestätigung der Diagnose und gegebenenfalls der Differenzialdiagnosen sowie zur Einstellung der Medikation jederzeit an einen Spezialisten oder eine spezialisierte Klinik überwiesen werden. Die Überweisung muss spätestens dann erfolgen, wenn nach 3 bis 6 Monaten trotz Überprüfung und Intensivierung der Therapie keine ausreichende Besserung zu verzeichnen ist.

Steckbrief

Wer hat die Guideline erstellt?

Global Initiative for Asthma (GINA)

Für welche Patienten?

Für erwachsene und jugendliche Patienten mit schwer zu behandelndem und schwerem Asthma

Was ist neu?

- ▲ Zusätzliche Untersuchungen:
 - Screening auf Nebenniereninsuffizienz in Betracht ziehen, wenn der Patient auf einer Erhaltungsdosis mit OCS oder hoch dosierten ICS-LABA ist.
 - Bei Patienten mit einer Eosinophilie $\geq 300/\mu\text{l}$ nicht durch Asthma bedingte Ursachen wie zum Beispiel Strongyloides (oft asymptomatisch) abklären, bevor eine Biologikatherapie in Betracht gezogen wird.
- ▲ Die Abklärung eines entzündlichen Phänotyps sollte erfolgen, wenn Bluteosinophile oder FeNO bis zu 3-mal hintereinander nicht erhöht sind, Untersuchung 1 bis 2 Wochen nach dem Absetzen der OCS oder unter der niedrigsten möglichen OCS-Dosierung.
- ▲ Behandlungsoptionen für Patienten ohne Anzeichen einer Typ-II-Entzündung bei wiederholten Testungen:
 - Eine zusätzliche Behandlung mit LAMA oder niedrig dosiertem Azithromycin in Betracht ziehen, wenn noch nicht versucht.
 - Auch eine Therapie mit Anti-IL4R (falls auf Erhaltungstherapie mit OCS) oder mit Anti-TSLP (ungenügende Evidenz mit OCS-Erhaltungstherapie) kann erwogen werden.
- ▲ Eine OCS-Erhaltungstherapie sollte aufgrund der schweren kumulativen Nebenwirkungen nur als letzte Option angewendet werden.
- ▲ Anti-IL4R (Dupilumab) für schweres eosinophiles/Typ-2-Asthma:
 - Nicht empfohlen, wenn Eosinophile im Blut (aktuell oder früher) $> 1500/\mu\text{l}$.
- ▲ Anti-TSLP (Tezepelumab) ist jetzt auch für schweres Asthma (in der Schweiz ≥ 18 Jahre) zugelassen.
 OCS: orale Kortikosteroide, ICS: inhalative Kortikosteroide, LABA: lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: lang wirksame Muskarinantagonisten

Diagnose überprüfen

Zunächst einmal geht es darum, nach Faktoren zu suchen, die zu den Symptomen und Exazerbationen beitragen und die Lebensqualität mindern. Dazu zählen beispielsweise eine fehlerhafte Inhalationstechnik, eine suboptimale Adhärenz, Komorbiditäten wie Adipositas, GERD, chronische Rhinosinusitis oder ein obstruktives Schlafapnoesyndrom sowie weitere zu beeinflussende Risikofaktoren zuhause oder am Arbeitsplatz. Wird beispielsweise geraucht, gibt es schädliche Umwelteinflüsse oder Allergene? Allfällige Nebenwirkungen der bestehenden Medikation (Cave: Betablocker und NSAR) sollten ebenso ausgeschlossen werden wie ein zu häufiger Einsatz der kurz wirksamen Beta-2-Agonisten-(SABA-)Reliever. Auch Ängste, Depressionen und soziale Schwierigkeiten können zu einer Verschlechterung der Situation beitragen.

Management optimieren

Dann gilt es, ein optimales Management der Beschwerden sicherzustellen. Dazu zählen die Überprüfung/Optimierung der Therapie hinsichtlich der Inhalationstechnik, der Adhärenz sowie eines Switches zu einer ICS-Formoterol-Erhaltung- und ICS-Formoterol-Reliever-Therapie. Auch nicht pharmakologische Massnahmen wie beispielsweise Rauchstopp, Training, Gewichtsabnahme, Schleimbeseitigung sowie Impfungen gegen Influenza und COVID-19 sollten ausgeschöpft werden. Komorbiditäten und modifizierbare Risikofaktoren sollten ebenfalls behandelt werden. Nicht biologische Add-on-Therapien wie LABA, lang wirksame Muskarinantagonisten (LAMA), sowie Leukotrienmodifikator/Leukotrienrezeptorantagonisten (LM/LTRA) sollten in Betracht gezogen werden, falls sie noch nicht zum Einsatz kommen. Auch ein Versuch mit hoch dosierten ICS-LABA kann erwogen werden, falls noch nicht geschehen.

Tabelle:

Klasse	Substanz	Alter	Anwendung	Andere Indikationen
Anti-IgE	Omalizumab (Xolair®) (s.c.)	≥ 6 Jahre	schweres allergisches Asthma	CRSwNP chronische spontane Urtikaria (CSU)
Anti-IL5	Mepolizumab (Nucala®) (s.c.) Reslizumab (Cinqaero®) (i.v.) Benralizumab (Fasenra®) (s.c.)	≥ 12 Jahre ≥ 18 Jahre ≥ 12 Jahre*	schweres eosinophiles Asthma/Typ-2-Asthma	<i>Mepolizumab:</i> hypereosinophile Syndrome, CRSwNP, EGPA
Anti-IL4R	Dupilumab (Dupixent®) (s.c.)	≥ 12 Jahre	schweres eosinophiles Asthma/Typ-2-Asthma oder Erhaltungs-OCS	Mässig schwere atopische Dermatitis CRSwNP
Anti-TSLP	Tezepelumab (Tezspire®) (s.c.)	≥ 18 Jahre	schweres Asthma	

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, EGPA: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, OCS: orale Kortikosteroide, SC: subkutan, IV: intravenös; adaptiert nach <https://ginasthma.org/severeasthma/> und www.swissmedinfo.ch

Ansprechen nach 3 bis 6 Monaten überprüfen

Nach 3 bis 6 Monaten sollte das Ansprechen auf diese Bemühungen evaluiert werden. Ist das Asthma immer noch nicht kontrolliert, ist die Diagnose eines schweren Asthmas zu stellen – und, falls bis dahin noch nicht geschehen, ein Spezialist zuzuziehen. Bei einem kontrollierten Asthma kann eine Reduktion der Medikation erwogen werden, falls in Verwendung, zuerst die der oralen Kortikosteroide. Bleiben die Symptome unter Kontrolle, kann eine weitere Optimierung/Reduktion der Therapie versucht werden, falls nicht, sollte wieder auf die vorherige Medikation gewechselt werden. Auch in diesem Fall liegt ein schweres Asthma vor.

Komorbiditäten und Differenzialdiagnosen ins Auge fassen

Ist die Diagnose bestätigt, sollten weitere Untersuchungen allfälliger Komorbiditäten/Differenzialdiagnosen erfolgen, um eine angemessene Behandlung aller Faktoren sicherzustellen. Dazu zählen die Abklärung diverser Laborparameter (z. B. kleines Blutbild, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, Thoraxröntgen und/oder eine High-Resolution-Computertomographie [HRCT] der Lunge, Diffusionskapazität [DLCO], Messung der Knochendichte [DEXA]) sowie gegebenenfalls ein Pricktest. Bei Patienten, die eine OCS-Erhaltungsdosis oder hoch dosierte ICS-LABA einnehmen, ist ein Screening auf Nebenniereninsuffizienz in Betracht zu ziehen. Liegen die Eosinophilen im Blut $\geq 300/\mu\text{l}$ sollte nach nicht asthma-bedingten Ursachen wie etwa Parasiten (z. B. via Strongyloides-Serologie oder Stuhluntersuchung) Ausschau gehalten werden. Bei einem Wert $\geq 1500/\mu\text{l}$ muss eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) in Betracht gezogen werden. Je nach Klinik können weitere ergänzende Tests infrage kommen (z. B. auf antineutrophile zytoplasmatische Antikörper [ANCA], Sinus-CT, BNP oder eine Echokardiografie).

Auch sollte überlegt werden, ob gegebenenfalls eine soziale oder psychologische Unterstützung angezeigt wäre. Wenn möglich ist die Betreuung durch ein multidisziplinäres Team anzuraten.

Phänotyp bestimmen

In einem weiteren Schritt sollte abgeklärt werden, ob eine Typ-2-Entzündung der Atemwege vorliegen könnte. Dafür sprechen Bluteosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$ und/oder ein FeNo ≥ 20 ppb und/oder eine Sputumeosinophilie ≥ 2 Prozent und/oder ein allergengetriebenes Asthma. Die Untersuchung der Bluteosinophilen sollte bis zu 3-mal wiederholt werden, mit einem Mindestabstand von 1 bis 2 Wochen seit Absetzen der OCS oder auf der niedrigsten möglichen Dosierung derselben. Liegen keine Anhaltspunkte für eine Typ-2-Entzündung vor, sollten die Basismassnahmen noch einmal überprüft werden, ebenso die Exposition zu Tabak, Allergenen und Irritativa. Falls noch nicht erfolgt, können eventuell Sputuminduktion, eine HRCT und eine Bronchoskopie noch weitere Anhaltspunkte liefern.

Folgende Substanzen können als Add-on-Behandlung erwogen werden, sofern noch nicht geschehen:

- ▲ LAMA oder niedrig dosiertes Azithromycin
- ▲ Anti-IL4R (falls auf Erhaltungstherapie mit OCS) oder
- ▲ Anti-TSLP (ungenügende Evidenz mit OCS-Erhaltungstherapie)
- ▲ niedrig dosierte orale Kortikosteroide (als letzte Option, zusammen mit Strategien zur Minimierung der Nebenwirkungen)

Auch eine bronchiale Thermoplastie kann eine Überlegung sein. Und nicht zu vergessen: Add-on-Therapien, die sich als unwirksam erwiesen haben, sollten wieder abgesetzt werden.

Typ-2-Entzündung der Atemwege – Biologikatherapien und Prädiktoren

Liegt eine Typ-2-Entzündung der Atemwege vor, kann neben der Überprüfung der Adhärenz eine Erhöhung der inhalativen Kortikosteroide für 3 bis 6 Monate in Betracht gezogen werden. Auch nicht biologische Massnahmen für spezifische klinische Typ-2-Phänotypen, beispielsweise AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease), ABPA (allergische bronchopulmonale Aspergillose), eine chronische Rhinosinusitis, eine nasale Polyposis oder eine atopische Dermatitis, sind zu erwägen.

Als ergänzende Biologikatherapie stehen für Patienten mit Exazerbationen oder schlechter Symptomkontrolle mehrere Optionen zur Verfügung (siehe *Tabelle*). Die Auswahl sollte sich an den individuellen Kriterien, den Komorbiditäten und den Prädiktoren für ein gutes Ansprechen ebenso orientieren wie an der Häufigkeit der Dosierung, am Applikationsweg und an Patientenpräferenzen.

- ▲ *Eine Anti-IgE-Therapie* mit Omalizumab bei schwerem allergischen Asthma sollte bei Sensibilisierung im Hautpricktest oder Nachweis von spezifischen IgE ausgewählt werden, sofern das totale Serum-IgE und das Gewicht innerhalb der Dosierungsränge liegen und es im letzten Jahr zu Exazerbationen kam. Ein gutes Ansprechen des Asthmas ist wahrscheinlich bei einer Bluteosinophilie $\geq 260/\mu\text{l}$ (++) , einem FeNO ≥ 20 ppb (+) , allergengetriebenen Symptomen (+) und einem Beginn des Asthmas in der Kindheit (+).
- ▲ *Eine Anti-IL5- respektive eine Anti-IL5R-Therapie* mit Mepolizumab, Reslizumab beziehungsweise Benralizumab bei schwerem eosinophilen Asthma ist bei Exazerbationen im letzten Jahr und bei Bluteosinophilen $\geq 150/\mu\text{l}$ (Mepolizumab, zu Therapiebeginn) , $\geq 300/\mu\text{l}$ (Mepolizumab, bezogen auf die letzten 12 Monate; Benralizumab) oder $400/\mu\text{l}$ (Reslizumab) zu erwägen. Ein gutes Ansprechen des Asthmas ist wahrscheinlich bei höheren Bluteosinophilen (+++) , mehr Exazerbationen im vergangenen Jahr (+++) , Auftreten des Asthmas im Erwachsenenalter (++) und bei nasaler Polyposis (++) .
- ▲ *Eine Anti-IL4R-Therapie* mit Dupilumab bei schwerem eosinophilen/Typ-2-Asthma kommt dann infrage, wenn es im letzten Jahr zu Exazerbationen kam, bei Bluteosinophilen ≥ 150 und $\leq 1500/\mu\text{l}$ oder FeNO ≥ 25 ppb oder Erhaltungstherapie mit OCS. Ein gutes Ansprechen des Asth-

mas ist wahrscheinlich bei höheren Bluteosinophilen (+++) sowie bei höherem FeNO (+++).

- ▲ *Eine Anti-TSLP-Therapie* mit Tezepelumab bei schwerem Asthma kommt infrage, wenn es im letzten Jahr zu Exazerbationen kam. Ein gutes Ansprechen des Asthmas ist wahrscheinlich bei höheren Bluteosinophilen (+++) sowie bei höherem FeNO (+++).

Evaluation des Ansprechens

Das Ansprechen auf die Therapie sollte nach frühestens 4 Monaten evaluiert werden. Bei unklarem Erfolg kann der Therapieversuch auf 6 bis 12 Monate ausgedehnt werden. Bei mangelndem Ansprechen sollte ein Wechsel auf ein anderes der auf Typ-2-gerichteten Biologika erwogen werden.

Grundsätzlich sollte alle 3 bis 6 Monate eine Reevaluation stattfinden. Diese sollte das Asthma (Symptomkontrolle, Exazerbationen, Lungenfunktion), Typ-2-Komorbiditäten (z. B. nasale Polyposis, atopische Dermatitis), die Medikation (Behandlungsintensität, Nebenwirkungen, Erschwinglichkeit) sowie die Patientenzufriedenheit umfassen. Bei einem guten Ansprechen kann eine Reduktion/ein Stopp der Medikamente (zuerst der OCS) erwogen und der Bedarf an Biologika überprüft werden – immer in Abhängigkeit von Nutzen, potenziellen Nebenwirkungen, Kosten und Patientenpräferenzen.

Kann kein gutes Ansprechen auf Typ-2-gerichtete Therapien beobachtet werden, sind ein Stopp der Biologika und eine neuerliche Überprüfung der bereits erwähnten Basics beziehungsweise gegebenenfalls die Einleitung noch ausstehender Untersuchungen angeraten. Phänotyp und Behandlungsoptionen sollten noch einmal überprüft und ineffektive Add-on-Therapien gestoppt werden. Die ICS sollten jedoch beibehalten werden – unter Überprüfung der Inhalationstechnik. Dem Management der Komorbiditäten, den nicht pharmakologischen Strategien sowie den sozialen und psychologischen Bedürfnissen der Patienten und dem Austausch zwischen Grundversorgern und Spezialisten kommt hier besondere Bedeutung zu. ▲

Christine Mücke

Quelle: GINA decision tree for difficult-to-treat and severe asthma in adults and adolescents, V4, May 2022, Slideset. <https://ginasthma.org/severe-asthma/>

Schwer zu behandelndes und schweres Asthma, GINA Guide 2022

<https://ginasthma.org/severeasthma/>

