KEY POINTS – Neuerungen in der S2k-Leitlinie Asthma 2023[1] vs. NVL Asthma 2020[2]

- Neue Definition für „Schweres Asthma“ (orientiert an GINA 2022)
- Angepasste Diagnose-Algorithmen aufgrund einer stärkeren Gewichtung der Typ-2-Biomarker bei Asthma: FeNO und Bluteosinophile.
- Erstmalig Formulierung der Remission als langfristiges Ziel (über Jahre) der medikamentösen Asthma-Therapie neben der Asthma-Kontrolle als kurzfristigem Ziel (über Wochen).
- Therapieempfehlung in Stufe 4: ICS-Dosiserhöhung oder LAMA Add-on bei unzureichender Asthma-Kontrolle unter mitteldosierter ICS/LABA-Therapie?
  - ICS-Dosiserhöhung bei hohen Typ-2-Markern (FeNO ≥ 50 ppb und/oder Bluteosinophile ≥ 300 Zellen/µl)
  - LAMA Add-on bei niedrigen Typ-2-Markern (FeNO < 20 ppb und/oder Bluteosinophile < 150 Zellen/µl)
- Neue Tages-Höchstdosis für Beclometason mit feiner Partikelgröße: 800 µg (statt ≥ 1000 µg [NVL Asthma 2020]).
  - Damit stehen folgende ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen für die Behandlung in Stufe 5 zur Verfügung:
    - Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium (1x1 Inhalation)
    - Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Hochdosis: 172/5/9 µg: 2x2 Inhalationen)
- Der Vorbehalt der 3-fach-Therapie vor Einsatz von Biologika wird abgemildert, aber weiterhin empfohlen.
- Darstellung eines Algorithmus für die Biologika-Therapie.

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.; 2) NVL Asthma, 4. Auflage, 2020

1. Neue Definition für „Schweres Asthma“ (orientiert an GINA 2022)[1]

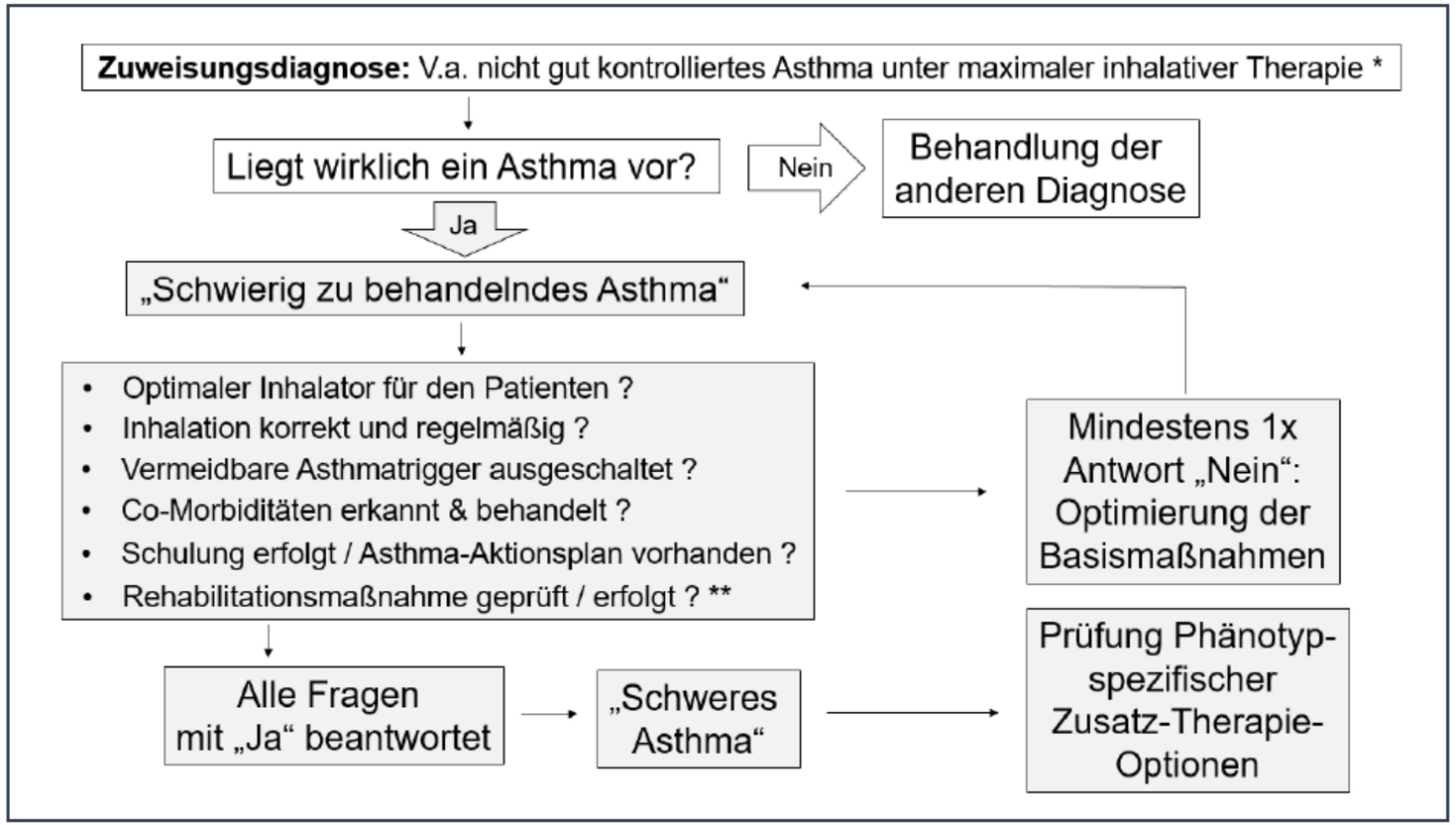


Abb. 2: Definition von schwerem Asthma.
* Unterschiedliche Definitionen einer maximalen inhalativen Therapie für Kinder/Jugendliche und Erwachsene (siehe ICS-Dosis-Tabellen und Text). ** falls möglich: die Einleitung einer dringend indizierten Biologika-Therapie soll durch eine noch nicht bewilligte oder durchgeführte Rehabilitationsmaßnahme nicht verzögert werden.

CAVE: Patient mit nicht gut kontrolliertem Asthma unter maximaler inhalativer Therapie gemäß Stufenschema.

Sofern die Diagnose Asthma gesichert ist, wird die Diagnose *„Schweres Asthma“* nur gestellt, wenn alle Asthma-Basismaßnahmen erfüllt sind. Andernfalls gilt das Asthma als „schwierig zu behandelndes Asthma“.

Zusatztherapie der 1. Wahl bei schwerem Asthma in Stufe 5 ist der Phänotyp-spezifische Einsatz von Biologika, diese Therapie-Option sollte daher zunächst geprüft und eingesetzt werden.

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.

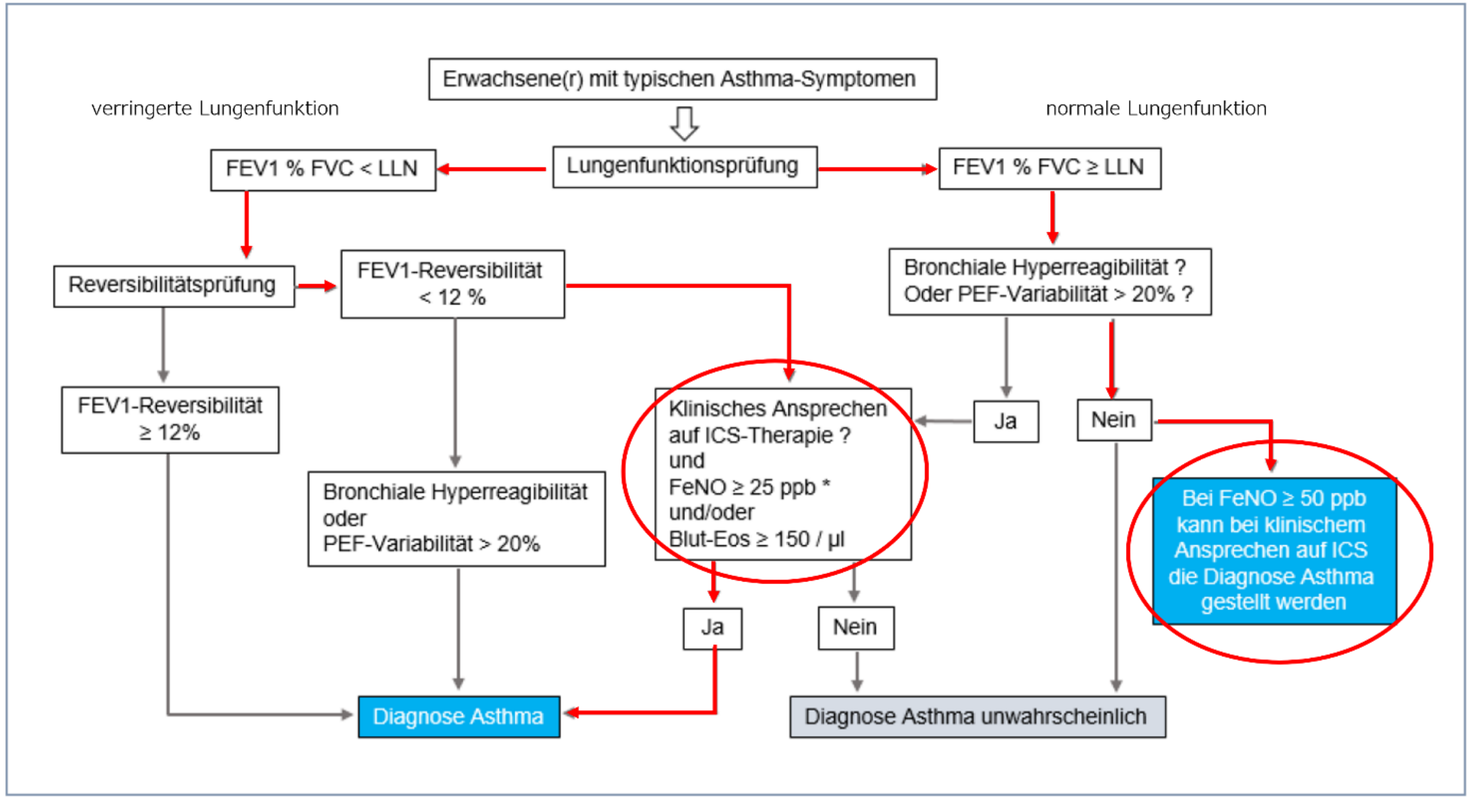
2. Angepasste Diagnose-Algorithmen – Stärkere Gewichtung von FeNO und Bluteosinophilen (Blut-Eos)[1]

- Die Messung der Atemwegsinflammation mittels **FeNO wird erstmals als unverzichtbarer Bestandteil der fachärztlichen Asthma-Diagnostik** bezeichnet
- Die Diagnose Asthma kann nun auch auf Grundlage der Typ-2-Biomarker FeNO und/oder Blut-Eos gestellt werden.
  Am Beispiel des Diagnose-Algorithmus für Erwachsene:

Befunde Lungenfunktion:
verringerte Lungenfunktion
aber
keine FEV1-Reversibilität
(Reversibilität < 12 %)

Trotzdem Diagnose Asthma, wenn:

klinisches Ansprechen auf ICS-Therapie
und
FeNO ≥ 25 ppb
und/oder
Blut-Eos ≥ 150 Zellen/µl



Befunde Lungenfunktion:
normale Lungenfunktion
aber
keine bronchiale Hyperreagibilität oder PEF-Variabilität > 20 %

Trotzdem Diagnose Asthma, wenn:

klinisches Ansprechen auf ICS-Therapie
und
FeNO ≥ 50 ppb

Modifiziert nach "Abb. 4: Klinischer Algorithmus der Asthmadiagnostik bei Erwachsenen."[1]
Blut-Eos: Eosinophilenkonzentration im Blut, FEV1: Forcierte exspiratorisches Volumen in der ersten Sekunde der Ausatmung, FVC: Forcierte exspiratorische Vitalkapazität, FeNO: Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids, LLN: Lower Limit of Normal (entspricht einem z-Score von -1,645), PEF: exspiratorischer Spitzenfluß, ppb: parts per billion. * IGeL (individuelle Gesundheitsleistung).

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.

3. Remission als langfristiges Ziel der medikamentösen Asthma-Therapie[1]

„Das generelle Therapiekonzept besteht nicht mehr in der Reaktion auf Symptome, sondern in der nachhaltigen Prävention ihres Auftretens, mit dem Ziel, eine bestmögliche Asthma-Kontrolle oder eventuell sogar eine Asthma-Remission mit so wenigen Medikamenten als möglich und mit so wenigen Nebenwirkungen als möglich zu erreichen."[1]

Asthma-Kontrolle vs. Asthma-Remission

- **Asthma-Kontrolle** = Symptomkontrolle über **kurzen Zeitraum (Wochen)**; systemische Glucocorticoide sind nicht ausgeschlossen
- **Asthma-Remission** = vollständige Abwesenheit jeglicher Asthma-Symptomatik über **längeren Zeitraum (mind. 1 Jahr)**; systemische Glucocorticoide sind ausgeschlossen

Kriterien für eine Asthma-Remission – alle Kriterien müssen erfüllt sein
Dauerhafte (≥ 12 Monate) Abwesenheiten von Asthma-Symptomen
Dauerhafte (≥ 12 Monate) Abwesenheit von Exazerbationen
Stabile Lungenfunktion
Kein Bedarf an systemischen Glucocortidcoiden für die Behandlung von Asthma

Formen der Asthma-Remission:

- **spontan** (z. B. transiente Asthmaformen in der Kindheit)
- **off treatment** (z.B. nach einer therapeutischen Maßnahme)
- **on treatment** (unter einer laufenden Dauer-Therapie)

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.

4. Therapieempfehlung Stufe 4: ICS-Erhöhung oder LAMA add-on[1]

CAVE Stufe 4:
Unzureichende Asthma-Kontrolle unter mitteldosierter ICS/LABA-Therapie

ICS-Dosiserhöhung

hohe Typ-2 Biomarker
FeNO ≥ 50 ppb
und/oder
Bluteosinophile ≥ 300 Zellen/µl

LAMA add-on

niedrige Typ-2 Biomarker
FeNO < 20 ppb
und/oder
Bluteosinophile < 150 Zellen/µl

verfügbare Optionen für LAMA add-on:

- **Tiotropium** im Sprühvernebler (mechanischer Einstoffdüsenvernebler; Respimat)
- ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen
  - Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium als Pulverinhalator
  - Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium als Dosieraerosol

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.

5. Neu-Berechnung der ICS-Höchstdosis für Therapiestufe 5[1]

Für Beclometason mit feiner Partikelgröße und Ciclesonid
(berechnet anhand der im jeweiligen Device abgemessene Dosis [Nominaldosis]).

Damit stehen folgende **ICS/LABA/LAMA-Fixkombinationen für die Behandlung in Stufe 5** zur Verfügung:

- Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium (1x1 Inhalation)
- Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (Hochdosis: 172/5/9 µg: 2x2 Inhalationen)

ICS-Dosierungen	Niedrige Dosis (µg)	Mittlere Dosis (µg)	Hohe Dosis (µg)	Höchstdosis (µg)
Beclometasondipropionat: Standardpartikelgröße	200 - 500	> 500 - 1000	> 1000	2000
Beclometasondipropionat: feine Partikelgröße	100 - 200	> 200 - 400	> 400	800
Budesonid	200 - 400	> 400 - 800	> 800	1600
Ciclesonid	80	160	320	640
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropionat	100 - 250	> 250 - 500	> 500	1000
Mometasonfuroat (Twisthaler)	200	400	> 400	800
Mometasonfuroat (Breezhaler)	80	160	320*	320*

→ 800 µg statt ≥ 1000 µg nach NVL Asthma 2020[2]

→ 640 µg statt ≥ 320 µg nach NVL Asthma 2020[2]

Modifiziert nach "Tab. 7: ICS-Dosierungen bei Erwachsenen."[1]
Die hier dargelegten ICS-Dosis-Stufen für Erwachsene orientieren sich am Konsens der internationalen Fachgesellschaften (ERS/ATS 2014 [88]) und an den Dosis-Empfehlungen der NVL [1].

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.; 2) NVL Asthma, 4. Auflage, 2020

6. Abgemilderter Vorbehalt der 3-fach-Therapie vor Biologika

"Eine Zusatztherapie mit einem LAMA ist keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma (da es z. B. zu Nebenwirkungen unter einer LAMA-Therapie kommen kann oder die LAMA-Zusatz-Therapie sich individuell als unwirksam erweist), ein Therapieversuch sollte jedoch unternommen werden."

Im Stufenschema für Erwachsene wird dies deutlich durch die angepasste Empfehlung in Stufe 5: ICS in Höchstdosis + LABA +/- LAMA.

Stufe 1

Fixkombination aus ICS niedrigdosiert / Formoterol als Basistherapie *

oder

ICS niedrigdosiert als Langzeitherapie + SABA als Bedarfstherapie

oder

SABA als Bedarfstherapie**

Stufe 2

ICS niedrigdosiert als Langzeittherapie + SABA als Bedarfstherapie

oder

Fixkombination aus ICS niedrigdosiert / Formoterol als Bedarfstherapie

Alternativ in begründeten Fällen:

LTRA-Langzeittherapie + SABA-Bedarfstherapie

Stufe 3

ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt)

oder

ICS mitteldosiert

Stufe 4

ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt)

oder

ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA

Stufe 5

ICS in Höchstdosis# + LABA +/-LAMA

Je nach Phänotyp additive Therapie mit einem Antikörper der folgenden Biologika-Klassen:

- Anti-IgE
- Anti-IL-5-(R)
- Anti-IL-4-R
- Anti-TLSP

Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:

ICS niedrigdosiert + LAMA

oder

ICS niedrigdosiert + LTRA

ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA

oder

ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA

OCS (nur bei fehlender Indikation oder Versagen einer Biologika-Therapie)

Zusätzlich Bedarfstherapie:

SABA

oder

Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt

Allergen-Immuntherapie (bei gegebener Indikation)

Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Körperliche Bewegung/Sport, Behandlung von Komorbiditäten, Rehabilitation §

Modifiziert nach "Abb. 5: Stufenschema der Asthma-Therapie bei Erwachsenen"[1]

*Bislang als Bedarftherapie formal nicht zugelassen, aber seitens der GINA (als präferierte Option) und seitens der NVL empfohlen; **Eine SABA-Bedarfstherapie ist einer ICS/Formoterol-Bedarfstherapie seitens der Prävention von Exazerbationen unterlegen; #Gemäß ICS-Dosierungstabelle; §Eine rehabilitationsmaßnahme sollte spätestens ab Stufe 4 angestrebt werden

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.

7. Algorithmus zur Biologikatherapie bei schwerem Asthma[1]

Schweres Asthma mit ≥ 1 Exazerbation in den letzten 12 Monaten

Therapie mit Biologikum: Auswahl je nach **A**namnese, **B**iomarker-Expression & **C**o-Medikation

Anti-IgE	Anti-IL-5-(R)	Anti-IL-4-R	Anti-TSLP
Zulassung (≥ 6 J.): - schweres allergisches Asthma - Sensibilisierung gegen ≥ 1 ganzjähriges Aero-Allergen - Gesamt-IgE: 30-1500 U/mL/Körpergewicht-adaptiert	**Zulassung (≥ 6 /18 J.):** - schweres eosinophiles Asthma - Bluteosinophilenvermehrung: ≥ 150/µL / ≥ 300/µL / ≥ 400/µL	**Zulassung (≥ 6 J.):** - schweres Asthma - FeNO ≥ 25 ppb und/oder Bluteosinophile ≥ 150/µL	**Zulassung (≥ 12 J.):** - schweres Asthma
Prädikatoren des Ansprechens: - Early-Onset-Asthma - Allergie-assoziierte Symptome - Bluteosinophile ≥ 260/µL und/oder FeNO ≥ 20 ppb	**Prädikatoren des Ansprechens:** - Intrinsisches Asthma/Adult-Onset Asthma - Bluteosinophilie/Hypereosinophilie - Sehr häufige Exazerbationen	**Prädikatoren des Ansprechens:** - Hohe FeNO-Werte - Bluteosinophilenvermehrung: ≥ 150/µL und ≤ 1500/µL	**Prädikatoren des Ansprechens:** - Hohe FeNO-Werte - Bluteosinophilie
Zulassung für Co-Morbiditäten: - Urticaria / CRSwNP	**Zulassung für Co-Morbiditäten:** - Mepolizumab: CRSwNP / EGPA / HES	**Zulassung für Co-Morbiditäten:** - Neurodermitis / CRSwNP / EoE / PN	Bislang (Stand 2022) keine Zulassung für typische Asthma-Komorbiditäten

Re-Evaluierung nach 3-6 Monaten empfohlen: Ansprechen, Nebenwirkungen, Patientenzufriedenheit

Sehr gutes Ansprechen:	Teil-Ansprechen:	Kein Ansprechen:
(Fast) keine Exazerbationen mehr und sehr gute Asthma-Kontrolle, keine Nebenwirkungen	Reduzierte, aber noch persistierende Exazerbationen und/oder geringere, aber noch persistierende Beschwerden	Keine Reduktion der Exazerbationen und keine Besserung der Asthma-Kontrolle, evtl. Nebenwirkungen
Fortführung der Biologika-Therapie Schrittweise Reduktion der evtl. vorbestehenden OCS-Therapie (CAVE: Nebenniereninsuffizienz) Reduktion der ICS-Dosis ggf. möglich	Wechsel der Biologika-Therapie prüfen oder zunächst Fortführung der Therapie (individuelle Entscheidung mit dem Patienten) Re-Evaluierung nach 3-6 Monaten	Beendigung der Therapie Re-Evaluierung der Asthma-Diagnose Wechsel der Biologika-Therapie unter Re-Evaluierung der Biomarker prüfen

1) S2k-Leitline zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009.