

Das Register „Schweres Asthma“

The German Severe Asthma Registry

Autoren

S. Korn¹, M. Hübner¹, E. Hamelmann², R. Buhl¹

Institute

¹ Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mainz
² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308908>
 Online-Publikation: 4.4.2012
 Pneumologie 2012; 66: 341–344
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Stephanie Korn
 Schwerpunkt Pneumologie
 III. Medizinische Klinik
 Universitätsmedizin Mainz
 Langenbeckstrasse 1
 55131 Mainz
 Stephanie.Korn@unimedizin-mainz.de

Hintergrund

▼
 Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable und reversible Atemwegsobstruktion [1]. Trotz verbesserter Diagnostik und Therapie haben Prävalenz und Morbidität von Asthma in den letzten Jahren weltweit zugenommen. Asthma ist ein ernstzunehmendes globales Gesundheitsproblem mit ca. 300 Millionen betroffenen Menschen aller Altersgruppen in allen Ländern [2]. Asthma führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität, die mit der Schwere des Krankheitsbildes korreliert. Die häufigen Fehlzeiten in der Schule oder am Arbeitsplatz führen in vielen Fällen zu sozialer Ausgrenzung. Vor allem Patienten mit schwerem Asthma klagen über häufige Exazerbationen, ungeplante Arztbesuche und notfallmäßige Klinikaufenthalte zur Intensivbehandlung akuter Beschwerden. Es wird geschätzt, dass weltweit ca. 250 000 Menschen jedes Jahr vorzeitig aufgrund ihres Asthmas versterben [2]. Ursächlich kommen unterschiedliche Faktoren infrage, über die sich verschiedene Asthma-Phänotypen definieren. Es liegt nahe, Asthma nicht als einzelne Entität zu verstehen, sondern als Synonym verschiedener Erkrankungen oder Symptome, die sich überlappen können. Die verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten des Asthmas, beispielsweise nach Schweregraden, nach dem Asthmakontrollgrad, nach dem dominierenden Entzündungsmuster, in allergisch oder intrinsisch (nicht-allergisch) oder nach Triggern asthmatischer Beschwerden, spiegeln diese Heterogenität wider. Hieraus leiten sich Vorschläge zur Neudefinition der Erkrankung ab, die in erster Linie auf einer Differenzierung nach dem primär vorliegenden Asthmaphänotyp basieren [3]. Eine nicht nur klinische und funktionelle, sondern eine Einteilung der verschiedenen Subtypen nach pathophysiologischen, also z.B. allergologischen, zellbiologischen und molekula-

ren Kriterien ist daher als unabdingbare Grundlage eines erfolgversprechenden Managements vor allem des schweren Asthmas von besonderer Relevanz [4,5]. Ein internationales Komitee hat sich um eine einheitliche Definition des schweren Asthmas bemüht [6] und als Parameter die aktuelle Asthmakontrolle sowie bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma das Risiko häufiger Exazerbationen und/oder unerwünschter Reaktionen auf Medikamente und/oder chronische Morbidität vorgeschlagen. Mithilfe dieser Parameter lassen sich Patienten mit schwerem Asthma drei Gruppen zuordnen: Patienten mit unbehandeltem, schwerem Asthma, Patienten mit schwierig zu behandelndem Asthma und Patienten mit therapie-refraktärem Asthma (● **Tab. 1**).

Ziele des Registers „Schweres Asthma“

▼
 Für Prävention und Optimierung der Symptomkontrolle der Asthmaerkrankung ist das Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen essenziell. Dies gilt in besonderer Weise für das schwere Asthma, über dessen Pathogenese, natürlichen Verlauf und Prognose trotz der enormen medizinischen und volkswirtschaftlichen Bedeutung bislang nur wenig bekannt ist. Unabdingbare Grundlage eines besseren Verständnisses des schweren Asthmas ist daher die Registrierung und umfassende Charakterisierung einer größeren Patienten-Population. Die Zahl der Patienten mit schwerem Asthma an einem einzelnen Zentrum in Deutschland ist meist nur gering, sodass sich über 25 Asthma-Zentren in Deutschland zum German Asthma Net e.V. (www.german-asthma-net.de) zusammengeschlossen haben, um Diagnose und Therapie von Patienten mit schwerem Asthma zu optimieren (● **Tab. 2**). Bislang gibt es nur wenige verlässliche Angaben über Inzidenz, Prävalenz, Phänotypen und Therapie von Patienten mit schwerem

Tab. 1 Definition von schwerem Asthma nach Bousquet et al. [6].

Schweres Asthma	
Unbehandeltes schweres Asthma	Diese Patienten sind in entwickelten Ländern nur im Rahmen der Akutsituation bei Erstdiagnose bzw. bei Fehldiagnosen anzutreffen.
Schwierig zu behandelndes Asthma	Unkontrolliertes Asthma aufgrund nicht primär asthmaabhängiger Faktoren (beispielsweise Exposition gegenüber Umweltfaktoren, verstärkende Komorbiditäten, schlechte Compliance und/oder inadäquate Inhalationstechnik), die potenziell einer Intervention zugänglich sind.
Therapie-refraktäres Asthma	Asthma, das trotz maximaler und Leitlinien-konformer Therapie nicht kontrolliert ist, oder Asthma, das nur mit der maximalen empfohlenen Therapie zu kontrollieren ist, ($\geq 2000 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Beclomethason oder Äquivalent) und/oder täglicher Bedarf an oralen Kortikosteroiden ($> 50\%$ des Jahres) in Kombination mit langwirksamen $\beta 2$ -Agonisten oder anderen Controllern [9].

Tab. 2 Ziele des German Asthma Net e. V.

Ziele	
Versorgungsforschung	<ul style="list-style-type: none"> – Erfassung und Optimierung der medizinischen Versorgung – Aufbau des Registers „Schweres Asthma“
Wissenschaft und Forschung	<ul style="list-style-type: none"> – Identifizierung und Differenzierung von Asthma-Phänotypen – Verständnis der zugrunde liegende Mechanismen der Atemwegsentszündung – Entwicklung effektiverer und neuer Strategien für Therapie und Prävention

Asthma. Der Aufbau eines klinischen Registers soll diese Lücke schließen.

Weltweit existieren zurzeit drei Register für Patienten mit schwerem Asthma. Ziel des Severe Asthma Research Programs (SARP) [7] in den USA, der TENOR-Initiative (Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens) [8] in den USA und der U-BIOPRED-Initiative (Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes) [9] in Europa ist die intensive klinische und wissenschaftliche Charakterisierung von Patienten mit schwerem Asthma. Daneben werden Patienten mit schwerem Asthma in anderen großen Netzwerken miterfasst (● **Tab. 3**).

In Anlehnung an die bereits bestehenden Register wurde zunächst in Deutschland ein nationales Register für Patienten mit schwerem Asthma etabliert, ausdrücklich mit der Perspektive der Einbeziehung weiterer europäischer Länder. In einem strukturierten Vorgehen werden die aktuelle Versorgungssituation sowie diagnostische Kriterien und Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma in Deutschland erfasst. Bei möglichst vielen Patienten werden auch differenzialdiagnostische Überlegungen und Komorbiditäten identifiziert, sowie neben funktionellen auch zell- und molekularbiologische Parameter registriert, um zugrunde liegende Mechanismen von Atemwegsentszündung und strukturellen Veränderungen in den Atemwegen bei schwerem Asthma („Remodeling“) zu erkennen und zu verstehen. Die so definierte Patientenpopulation ist ein idealer Rekrutierungspool für klinische Studien, um sowohl effektivere als auch neue Behandlungsstrategien zu prüfen und als Teil der klinischen Rou-

Tab. 3 Netzwerke zur Erforschung von Asthma/schwerem Asthma.

Name des Netzwerkes	Zentren	Patienten
National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP)	8 Universitätskliniken in den US und UK	Projektspezifisch, Alter: mind. 6 Jahre, vom Arzt diagnostiziertes mildes bis schweres Asthma oder gesunde nicht-rauchende Erwachsene ohne Asthma
Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED)	20 Universitätskliniken in Europa	Erwachsene und Kinder mit schwerem Asthma und hoch-dosierter ICS-Therapie, Erwachsene mit mildem bis moderatem Asthma, gesunde nicht-rauchende Erwachsene ohne Asthma
Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR)	283 Arztpraxen, Krankenhäuser und Universitätskliniken in den USA	Alter: mind. 6 Jahre, vom Arzt diagnostiziertes schweres oder schwierig zu behandelndes Asthma
European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA)	12 klinische Zentren in 9 Europäischen Ländern	Alter: 17 – 65 Jahre, vom Arzt diagnostiziertes Asthma, Therapie mit ICS über mind. 1 Jahr
Global Asthma and Allergy European Network (GAZLEN)	27 wissenschaftliche und 60 kooperierende klinische Zentren in 35 Europäischen Ländern	Projektspezifisch, Geburtskohorten und Patienten mit mildem bis schwerem Asthma aller Altersklassen

tineversorgung zu implementieren. Die aus dem Register gewonnen Erkenntnisse sollen so dazu beitragen, die Entwicklung eines schweren Asthmas besser verstehen und vorhersagen zu können, verschiedene Phänotypen der Erkrankung diskriminieren und die bestmögliche Behandlungsform für die unterschiedlichen Phänotypen identifizieren und anwenden zu können. Zusätzlich sollen Aussagen über die Diagnoseheterogenität der unterschiedlichen Asthmaformen getroffen werden und weiterführend Patientengruppen identifiziert werden, die von speziellen Therapien profitieren.

Das Register „Schweres Asthma“ soll darüber hinaus die Ausgangsbasis für eine langfristige Verlaufsbeobachtung sowie zur Initiierung, Koordinierung und Durchführung von interventionellen klinischen Studien mit den Zielen einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Patienten mit schwerem Asthma bilden.

Ziel-Population, Einschlusskriterien und aktueller Stand



Das Register „Schweres Asthma“ wurde am 1. Dezember 2011 eröffnet. In den ersten zwei Monaten wurden mehr als 100 Patienten von insgesamt 12 adulten und 5 pädiatrischen Zentren in das Register aufgenommen. Geeignet sind sowohl erwachsene als auch pädiatrische Patienten mit einem vom Arzt diagnostizierten schweren Asthma. Differenzialdiagnosen sollten ausgeschlossen sein, die Patienten sollten über eine gute Compliance verfügen

Tab. 4 Einschlusskriterien für das Register „Schweres Asthma“.

1A: Erwachsene Patienten	1B: Kinder und Jugendliche
<p>Entweder hohes Therapieniveau (A), d. h. Stufe IV der DGP- oder Stufe V der GINA-Leitlinie [10, 11]</p> <p>oder mittleres Therapieniveau mit unzureichender Symptomkontrolle (B):</p> <p>(A) Hohes Therapieniveau:</p> <p>a) Dauertherapie mit hochdosierten inhalativen Glukokortikosteroiden ($\geq 1000 \mu\text{g}$ Beclomethason (Pulver) oder Äquivalent) in Kombination mit einem lang-wirksamen Betamimetikum oder einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten oder Theophyllin</p> <p>oder</p> <p>b) Dauertherapie mit oralen Glukokortikosteroiden (OCS) ≥ 3 letzte Monate unabhängig von der Begleittherapie</p> <p>oder</p> <p>c) Therapie mit Omalizumab unabhängig von der Begleittherapie</p> <p>ODER</p> <p>(B) Mittleres Therapieniveau:</p> <p>Dauertherapie mit mittel- bis hochdosierten inhalierbaren Glukokortikosteroiden ($\geq 500 \mu\text{g}$ Beclomethason (Pulver) oder Äquivalent) in Kombination mit einem lang-wirksamen Beta2-Sympathomimetikum oder einem Leukotrien-Rezeptor-Antagonist oder Theophyllin</p> <p>UND</p> <p>unzureichende Symptom-Kontrolle:</p> <p>a) $\geq 3 \times$ pro Woche Asthmasymptome oder Einsatz von Bedarfsmedikation;</p> <p>oder</p> <p>b) eingeschränkte Aktivität wegen Asthma;</p> <p>oder</p> <p>c) jedwede Asthmasymptome in der Nacht;</p> <p>oder</p> <p>d) Exazerbation(en) ≥ 1 im vergangenen Jahr mit ≥ 3 Tagen OCS-Therapie</p> <p>oder</p> <p>e) eingeschränkte Lungenfunktion: FEV1 $< 80\%$ vom Soll</p>	<p>A. Hohes oder mittelhohes Therapieniveau (jeweils über die letzten 3 Monate)</p> <p>a) Dauertherapie mit hochdosierten inhalativen Glukokortikosteroiden ($> 400 \mu\text{g}$ Budesonid (BUD)-Äquivalent/$> 200 \mu\text{g}$ Fluticason alleine)</p> <p>oder</p> <p>b) Dauertherapie täglich mit mittel- bis hochdosiertem ICS ($\geq 400 \mu\text{g}$ BUD-Äquivalent/$\geq 200 \mu\text{g}$ Fluticason) in Kombination mit lang-wirksamem Beta2-Sympathomimetikum (LABA) und/oder Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRA) und/oder Theophyllin;</p> <p>oder</p> <p>c) Therapie mit oralen Glukokortikosteroiden</p> <p>UND</p> <p>B. Unzureichende Asthmakontrolle</p> <p>a) Unzureichende Symptomkontrolle nach Nationaler Versorgungsleitlinie Asthma (NVL) in den letzten 4 Wochen [12]:</p> <p>$\geq 3 \times$ pro Woche Asthmasymptome oder Einsatz von Bedarfsmedikation</p> <p>oder</p> <p>eingeschränkte Aktivität wegen Asthma</p> <p>oder</p> <p>jedwede Symptome in der Nacht</p> <p>ODER</p> <p>b) Exazerbation(en) ≥ 1 im vergangenen Jahr, die Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden und/oder stationäre Behandlung erforderte(n)</p> <p>ODER</p> <p>c) eingeschränkte Lungenfunktion: pathologischer Tiffeneau-Quotient oder FEV1 bei Einschluss.</p>

und in der Inhalationstechnik geschult sein. Die Einschlusskriterien für Erwachsene und Kinder und Jugendliche sind in **Tab. 4** dargestellt.

Datenerfassung

Das Register erfasst soziodemografische Angaben (z. B. Geschlecht, Geburtsdatum, aktuelles Behandlungszentrum) und eine Vielzahl medizinischer Daten (z. B. Diagnose, Funktionsdiagnostik, Therapie, Verlauf, Komorbiditäten etc.). Alle einzelnen Untersuchungen werden routinemäßig in den Ambulanzen und Praxen teilnehmender Zentren durchgeführt. Die Untersuchungen haben zum Ziel, neben der Lungenfunktion das individuelle Entzündungsmuster, die Komorbiditäten, medikamentöse Therapie und Nebenwirkungen sowie die verschiedenen Parameter der Asthmakontrolle und die Lebensqualität möglichst vollständig zu erfassen. Patienten mit schwerem Asthma werden zunächst im Register erfasst. Nach 1 und 2 Jahren wird den Patienten im Register eine strukturierte Verlaufsbeurteilung angeboten, um langfristige Veränderungen erfassen zu können.

Am Interdisziplinären Zentrum für Klinische Studien der Universitätsmedizin Mainz wurde für die Verwaltung und Durchführung des Registers eine online-basierte Datenbank etabliert, in die die erhobenen Daten in pseudonymisierter Form aufgenommen werden. Personenbezogene Daten werden nicht in der zentralen Datenbank gespeichert, sodass eine Identifizierung der einzelnen Patienten über die Registerdatenbank nicht möglich ist.

Teilnahme

Um unserem Ziel einer möglichst deutschlandweit repräsentativen Patientenaufnahme in das Register so nahe als möglich zu kommen, bitten wir alle Ärztinnen, Ärzte und Lungenzentren in Deutschland um Unterstützung. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Patienten an das Register zu melden: Nach schriftlichem Einverständnis der Patienten können diese an die Registergeschäftsstelle gemeldet werden. Die Geschäftsstelle stellt anschließend über geschulte Mitarbeiter gerne den Kontakt zu Patienten und behandelnden Pneumologen her und wird die Datenerfassung und -eingabe ggfs. vor Ort vornehmen bzw. unterstützen. Die notwendigen Patienteninformationen und -einwilligungserklärungen können bei der Geschäftsstelle bzw. über die Homepage des German Asthma Net (www.german-asthma-net.de) angefordert werden. Ebenso ist es natürlich möglich, aktiv als Zentrum am Register teilzunehmen und eigenständig Patienten in das Register einzugeben. Dies bietet die Möglichkeit, eigene Patienten mit schwerem Asthma in der Datenbank zu bündeln und jederzeit auf diese zuzugreifen, beispielsweise um offene Fragen am eigenen Patientengut zu beantworten, Praxisbesonderheiten zu dokumentieren bzw. um Fragen zum eigenen Verordnungsverhalten zu beantworten. Hierfür bietet die Datenbank die Möglichkeit der Extraktion der eigenen Daten in eine Excel-Tabelle. Selbstverständlich bietet das Register teilnehmenden Zentren Unterstützung bei Datenerfassung und Dateneingabe durch unsere Mitarbeiter.

Bitte wenden Sie sich bei Interesse gerne an die
Registergeschäftsstellen:

Geschäftsstelle erwachsene Patienten

Universitätsmedizin Mainz
Prof. Dr. Roland Buhl/Dr. Stephanie Korn
Schwerpunkt Pneumologie, III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
Tel.: 06131/175783
Fax: 06131/175661
Roland.Buhl@unimedizin-mainz.de
Stephanie.Korn@unimedizin-mainz.de

Geschäftsstelle pädiatrische Patienten

Prof. Dr. Eckard Hamelmann/Prof. Dr. Uwe Schauer
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität
Bochum
Alexandrinestraße 5
44791 Bochum
Tel.: 0234/509-2610
Fax: 0234/509-2612
e.hamelmann@klinikum-bochum.de
uwe.schauer@rub.de

Literatur

- 1 *Fanta CH*. Asthma. *N Engl J Med* 2009; 360: 1002–1014
- 2 *Bousquet J, Khaltaev N*. Global surveillance prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases Geneva: World Health Organization; 2007: 1–146*
- 3 *Wenzel SE*. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804–813
- 4 *Korn S, Buhl R*. Therapiestrategien bei Asthma bronchiale. *Internist* 2012: [Epub ahead of print] DOI: 10.1007/s00108-011-3001-6
- 5 *Taube C, Buhl R*. Hilft die Phänotypisierung des Asthmas bei der Differentialtherapie? *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 468–473
- 6 *Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al*. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–938
- 7 *Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D et al*. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405–413
- 8 *Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS et al*. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 895–902
- 9 *Bel EH, Sousa A, Fleming L et al*. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66: 910–917
- 10 *Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention – revised 2010*. Available at: www.ginasthma.org 2010
- 11 *Buhl R, Berdel D, Criée CP et al*. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60: 139–163
- 12 *Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung. Version 1.X. 2. Auflage. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma> 2010