

«Frühzeitig diagnostizieren, rasch behandeln»

Professor François Spertini, Lausanne, über die Therapie des Asthma bronchiale

Professor Spertini ist Pneumologe am CHUV Lausanne. In einem Gespräch mit ARS MEDICI nimmt er zu Fragen rund um das Asthma bronchiale Stellung. Er sieht in der praktischen Umsetzung der sogenannten GINA-Richtlinien die Voraussetzung für eine optimale Versorgung Asthma-kranker. Allerdings macht er sich, in Abweichung von den Guidelines, für einen breiteren Einsatz von Leukotrienantagonisten stark.



Professor François Spertini

teilen, wobei die Anamnese ein wichtiges Element darstellt. Eine Klassifizierung der Asthma-Schweregrade findet man in den evidenzbasierten GINA (Global Initiative for Asthma)-Richtlinien, die von internationalen Experten erstellt wurden. Die GINA-Guidelines unterteilen Asthma in vier Schweregrade und empfehlen eine dem Grad des Asthmas angepasste adäquate Therapie. Aus medizinischer Sicht sind diese Kriterien enorm wichtig und für Ärzte sehr praktisch.

ARS MEDICI: Welche Therapie sehen die GINA-Richtlinien im Einzelnen vor?

Spertini: Bei intermittierendem Asthma ist in der Regel keine Grundbehandlung notwendig. Bei Bedarf wird der Einsatz eines Beta-2-Agonisten empfohlen. Ist das Asthma unter diesen Bedingungen gut kontrolliert, sind keine weiteren Medikamente nötig. Steigt der Bedarf an Beta-2-Agonisten, können niedrig dosierte topische Kortikosteroide eingesetzt werden. Dazu können im Bedarfsfall andere anti-

entzündliche Mittel angezeigt sein, in erster Linie sind das die Leukotrienantagonisten.

Bei leicht persistierendem, dann mittelschwer persistierendem Asthma wird die topische Kortikosteroiddosis in Kombination mit lang wirksamen Beta-2-Agonisten erhöht. Auch hier sind Leukotrienantagonisten indiziert. Je nach Schwere der Symptome wird die Dosis inhalativer Kortikosteroide erhöht. Ziel ist, dass der Patient die Dosis je nach Situation selbstständig anpassen kann. Dazu dient ihm sein individueller, in Zusammenarbeit mit dem Arzt erstellter Therapieplan.

Beim schweren persistierenden Asthma kommen orale Steroide und darüber hinaus topische Steroide kombiniert mit lang wirksamen Beta-2-Antagonisten zum Einsatz. Dazu können Leukotrienantagonisten eingesetzt werden.

Leukotrienantagonisten gehören zur Basistherapie des Asthmas

ARS MEDICI: Wie beurteilen Sie die Rolle der Leukotrienantagonisten in der modernen Asthmatherapie?

Spertini: Leukotrienantagonisten gehören zur Basistherapie. Sie haben ihren Platz im intermittierenden, leichten oder mittelschweren persistierenden Asthma. Ihr Einsatz ist auch beim saisonalen allergischen Asthma sinnvoll, wenn nötig in Kombination mit einer kleinen Dosis topischer Steroide über einige Wochen. Aber: Je höher die Medikamentenzahl, desto

«Frühzeitig diagnostizieren, rasch behandeln»

schlechter die Compliance! Deshalb gebe ich auch bei mittelschwerem Asthma Leukotrienantagonisten. Meiner Erfahrung nach ist in diesem Fall die Compliance besser.

ARS MEDICI: Ihre Empfehlungen zu den Leukotrienantagonisten decken sich aber nicht ganz mit denen der GINA-Richtlinien, wo diese Substanzen etwa beim intermittierenden Asthma nicht vorgesehen sind. Bei leichtem persistierendem Asthma werden Leukotrienantagonisten nur als eine mögliche Alternative angesehen. Bei moderatem persistierendem Asthma spielen als gleichrangige Alternative zu Leukotrienantagonisten auch Theophyllin und Cromone eine Rolle. Wie beurteilen Sie etwa Nedocromil oder Theophyllin retard?

Spertini: Bei der Therapie des intermittierenden Asthmas handelt es sich um meine persönliche Meinung. Im Falle einer Exposition gegenüber Allergenen, welche zu einer bronchialen Hyperreaktivität und/oder anstrengungsindiziertem Asthma führt, können diese Patienten meiner Meinung nach dank Leukotrienrezeptorantagonisten einen Benefit erreichen. Cromone werden praktisch nicht eingesetzt, ausser vielleicht bei Kindern. Theophylline sind eine Alternative, aber Nebenwirkungen lassen einen breiten Einsatz nicht zu. Ich persönlich ziehe Leukotrienrezeptorantagonisten bei weitem vor.

ARS MEDICI: Was versteht man unter dem Dual-Pathway-Inflammation-Konzept, und was bedeutet es Ihrer Meinung nach für die Therapie?

Spertini: Die dem Asthma zugrunde liegende Entzündung hängt von mehreren Entzündungsparametern ab, zu denen Histamine, Leukotriene und Prostaglandine gehören.

Kortikosteroide sind die Generalisten unter den entzündungshemmenden Wirkstoffen. Sie sind effizient, aber nicht geeignet, um beispielsweise Leukotriene in allen Fällen zu hemmen. Um dieses Ziel zu erreichen, sind Leukotrienantagonisten notwendig. Deshalb sind sie eine gute Ergänzung zu den Kortikosteroiden. Sie kontrollieren Entzündungsmediatoren, die von den Kortikosteroiden unbehelligt bleiben, und wirken additiv. Zudem ist es denkbar, dass Leukotrienantagonisten einen langfristigen Effekt auf noch subtilere Phänomene als nur die Entzündung haben, beispielsweise auf das Remodelling und auf die Ablagerung der extrazellulären Matrix. Studien dazu sind aber noch nicht verfügbar.

ARS MEDICI: Einzelne Studien liefern zwar Hinweise darauf, dass der Einsatz von Leukotrienantagonisten eine Verdoppelung der Kortikosteroid-Dosis überflüssig machen kann. Allerdings scheint es keine einhelligen Auffassungen über den Nutzen von Leukotrienantagonisten zu geben. In einem aktuellen Cochrane-Review (1) betonen die Autoren Ducharme et al., dass der Steroid-sparende Effekt der Substanzen gering sei. Ob Dosiserhöhung (von Steroiden) und Add-on-Therapie (mit Leukotrienantagonisten) gleichwertige Strategien sind, ist nach Auffassung der Cochrane Reviewer nicht mit hinreichender statistischer Power gesichert. Worauf beruht demgegenüber Ihre positive Einschätzung der Leukotrienantagonisten? Gibt es unter den Experten diesbezüglich unterschiedliche Auffassungen?

ARS MEDICI: Was gehört Ihrer Meinung nach neben der medikamentösen Therapie zu einem umfassenden Asthma-Management?

Spertini: Die Compliance des Patienten ist abhängig von seinem Verständnis der Krankheit. Der Patient muss begreifen, dass Asthma eine entzündliche Krankheit ist und dass es, um die Symptome zu kontrollieren, eine Langzeitbehandlung braucht. Nur so kann ein Absetzen der antientzündlichen Therapie bereits bei

wenn diese während längerer Zeit mit doppelter oder gar vierfacher Dosis eingesetzt werden. Da es dank der Leukotrienantagonisten eine komplementäre Therapie mit weniger unerwünschten Wirkungen gibt, sollte man die hoch dosierten Kortikosteroide reduzieren, was auch einen positiven Effekt auf die Kosten hat. Eine Post-Hoc-Subgruppen-Analyse der COMPACT-Studie zeigte darüber hinaus einen signifikanten Benefit bei der Zugabe von Montelukast zu Budesonide bei der Verbesserung des Asthma bei Patienten mit allergischer Rhinitis. Dieser günstige Effekt unterstreicht auch ganz klar die Wichtigkeit, auf die oberen Luftwege abzielen, um die unteren Luftwege zu verbessern, ein offensichtliches Potenzial für Leukotrienrezeptorantagonisten. Andere Studien wie diejenige von Laviolette M. et al. (3) sprechen von einem Benefit im Falle einer Add-on-Therapie mit einem Leukotrienrezeptorantagonisten.

Momentan sind sich die Experten im Allgemeinen einig über einen Add-on-Benefit von Montelukast, und darauf basierend einen Steroid-sparenden Effekt. Das Ausmass dieser Einsparung ist sicherlich nicht enorm, aber in der Praxis und von Patient zu Patient kann dieses Vorgehen empfohlen werden. Die Metaanalyse von Ducharme et al. hat bei der Analyse keine ausreichend hohe statistische Power erreicht und ist bislang nicht beweiskräftig für die Praxis. Das geschieht in der Medizin oft in Anbetracht von zahlreichen, inhomogenen Studien. Aber nochmals, angesichts des Patienten muss man eine Option für die Praxis wählen, mit den erhältlichen Evidenz-basierten Studien.

«*Ein schriftlicher Behandlungsplan ist ein gutes Instrument für den Patienten*»

ARS MEDICI: Was versteht man unter dem Dual-Pathway-Inflammation-Konzept, und was bedeutet es Ihrer Meinung nach für die Therapie?

Spertini: Die dem Asthma zugrunde liegende Entzündung hängt von mehreren Entzündungsparametern ab, zu denen Histamine, Leukotriene und Prostaglandine gehören.

«Frühzeitig diagnostizieren, rasch behandeln»

einer ersten Symptomlinderung verhindert werden. Ein gutes Instrument zur Aufklärung ist der schriftliche Behandlungsplan. Dieser erlaubt es dem Patienten, die Dosis seines Medikamentes bei Bedarf auch ohne Arztbesuch zu verdoppeln oder orale Kortikosteroide einzunehmen. Zu einem umfassenden Asthma-Management gehört zudem der Einbezug der Umwelt. Allergene wie Luft- und Nahrungsmittelallergene können Asthmakrisen auslösen. Patienten müssen deshalb die für sie wesentlichen Allergene kennen und wenn möglich meiden. Bei Patienten, die Allergenen ausgesetzt sind, habe ich festgestellt, dass die Zugabe eines Leukotrienantagonisten besonders nützlich ist und die erforderliche Menge topischer Steroide und Beta-2-Agonisten senken kann. Auch bei Aspirin-Allergien bringen Leukotrienantagonisten einen besonderen Nutzen.

ARS MEDICI: Wann sollte Ihrer Meinung nach der Spezialist hinzugezogen werden?

Spertini: Sobald der Patient nicht in der erwünschten Weise auf eine Therapie reagiert. In diesem Fall kann der Spezialist

verschiedene Provokationstests und Lungenfunktionstests durchführen. Die Langzeitbetreuung liegt jedoch beim Hausarzt, der nach Bedarf den Pneumologen oder Allergologen einschaltet.

ARS MEDICI: Gibt es typische Fehler in der Behandlung von Asthmatikern, und wie könnten sie abgestellt werden?

Spertini: Misserfolge in der Behandlung sind meistens mit einer ungenügenden Compliance verbunden, was oft auf ungenügenden Support durch den Arzt zurückzuführen ist sowie auf die fehlerhafte Anwendung der Medikation, das heisst im Handling des Inhalers. Fehler in der Therapie selbst sind heute dank der Guidelines eher selten. Gelegentlich mag Übertherapie vorkommen, wenn etwa Steroide in zu hohen Dosen oder zu lange verordnet werden. Ansonsten gibt es am ehesten Mängel in der Aufklärung und Anleitung des Patienten, beispielsweise in unzureichender Einweisung in die Peak-flow-Messung.

ARS MEDICI: Herr Prof. Spertini, vielen Dank für das Gespräch.

Literatur:

1. Ducharme F., Schwartz Z., Hicks G., Kakuma R.: *Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

2. Price D.B. et al.: *Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double-dose inhaled budesonide in adult patients with asthma (Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy)*. *Thorax* 2003; 58: 211–216.

3. Laviolette M., Malmstrom K., Lu S., Chervinsky P., Pujet J.C., Peszek I., Zhang J., Reiss T.F.: *Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(6): 1862–1868.

Interessenkonflikte: Prof. Spertini gibt an, keine Interessenkonflikte zu haben.