

# Was tun bei schwerem Asthma?

Therapiemanagement bei therapierefraktären und schlecht eingestellten Patienten

Die meisten Asthmatiker können zufriedenstellend mit antientzündlichen Medikamenten und Bronchodilatoren behandelt werden. Einige Patienten bleiben jedoch trotz maximaler Kombinationstherapie symptomatisch. In dieser heterogenen Gruppe müssen unzureichend Therapierte und Patienten mit schlechter Compliance sorgfältig von Patienten mit schwerem refraktärem Asthma unterschieden werden, um das Therapiemanagement individuell anpassen zu können.

---

## THE LANCET

---

Etwa 5 bis 10 Prozent der Asthmatiker leiden unter schwerem Asthma. Nach Ausschluss von unzureichender Therapie und schlechter Compliance kann kortikostereoidrefraktäres Asthma innerhalb dieser Gruppe als Subphänotyp identifiziert werden, der durch neutrophile Entzündungsreaktionen, vermehrte Epithel- und Gewebeschädigung sowie durch Umbau (Remodeling) der Atemwege gekennzeichnet ist.

Refraktäres Asthma ist eine heterogene Erkrankung, bei der weitere Untergruppen auf der Basis von ätiologischen, physiologischen oder pathophysiologischen Merkmalen unterschieden werden können. Der Versuch einer Klassifizierung von Subtypen bei schwerem Asthma dient hauptsächlich der Entwicklung eines optimalen individuellen Therapiemanagements.

### Risikofaktoren für schweres Asthma

Schwer behandelbares Asthma ist meist multifaktoriell bedingt. Einige Faktoren, die zur Chronifizierung beitragen, sind gleichzeitig Trigger für Exazerbationen.

## Merksätze

- Schweres Asthma ist durch veränderte Entzündungsreaktionen, Gewebeschädigungen und Remodeling der Atemwege gekennzeichnet.
- Umwelteinflüsse, bestimmte Medikamente, endokrine Faktoren und Komorbiditäten können zur Entwicklung und Chronifizierung von schwerem Asthma beitragen.
- Exazerbationen können durch Viren, Bakterien, Luftschadstoffe, psychische Einflüsse oder unzureichende Asthmakontrolle ausgelöst werden.
- Als Standardtherapie von schwerem Asthma werden Kortikosteroide in Kombination mit Bronchodilatoren gegeben.
- Neuere Medikamente wie Omalizumab (Xolair®) oder Etanercept (Enbrel®) werden gezielt zur Beeinflussung von charakteristischen pathologischen Veränderungen bei refraktärem Asthma eingesetzt.

### Umwelteinflüsse

Obwohl Atopie bei schwerem Asthma seltener vorkommt als bei moderaten Krankheitsformen, ist bei etwa 60 Prozent aller Patienten, bei denen perenniale Allergene wie Hausstaubmilben, Küchenschaben und Pilze (vor allem Aspergillus und Alternaria-Spezies) zur Persistenz der Erkrankung beitragen, eine Atopie vorhanden. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose ist ein seltener Subtypus, der unbehandelt zu Bronchiektasie führen kann. Zur Entwicklung und Chronifizierung von schwerem Asthma, auch atopiebedingtem, tragen jedoch weniger Allergenexpositionen, sondern vielmehr Infekte oder Luftschadstoffexpositionen bei. Eine Ausnahme bilden berufsbedingte Allergene, die als Immunglobulin E abhängige oder als nicht von Immunglobulin E abhängige Auslöser klassifiziert werden können. Bei spät einsetzendem Asthma sollte berufsbedingtes allergisches Asthma mit in Betracht gezogen und

diagnostisch abgeklärt werden. Auch Tabakrauchen trägt zur Chronifizierung von Asthma bei und beschleunigt zudem die Verschlechterung der Lungenfunktion.

### **Medikamente**

Betablocker können zu schweren Asthmaanfällen führen, die refraktär gegenüber Beta-2-Adrenozeptoragonisten sind. Bei Asthma sind Betablocker daher kontraindiziert. ACE-Hemmer und Adenosin sind ebenfalls mit einer Verschlimmerung von Asthma verbunden. Für die häufigsten und schwersten Komplikationen sind Aspirin und nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAR) verantwortlich. Die negativen Auswirkungen der NSAR beschränken sich auf nicht selektive Cyclooxygenase-Inhibitoren wie Indometacin oder Ibuprofen. Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wie Celecoxib oder Refecoxib verursachen diese Effekte nicht.

### **Psychische Einflüsse**

Psychische Erkrankungen wie Depressionen, Angsterkrankungen oder Verhaltensstörungen erschweren die Krankheitskontrolle und gelten daher als besonders ausgeprägte Risikofaktoren für Notfallbehandlungen und asthmadeingetragene Todesfälle. Asthma und psychische Störungen können sich wechselseitig verstärken.

### **Endokrine Faktoren**

Schweres Asthma tritt bei Frauen zwei- bis dreimal häufiger auf als bei Männern. In der Kindheit findet man Asthma öfter bei Jungen als bei Mädchen, das Verhältnis kehrt sich dann in den frühen Teenagerjahren um. Die höhere Prävalenz von Asthma bei Frauen ist möglicherweise durch hormonelle Einflüsse zu erklären, da enge Verbindungen mit dem Menstruationszyklus bestehen können. Zudem verbessert sich das Asthma meist in der Schwangerschaft, vor allem in der Mitte und im letzten Trimester. Thyreotoxikose gilt als endokriner Faktor, der zum Verlust der Asthmakontrolle führen kann. Als neuer Risikofaktor sowohl für das Auftreten von Asthma als auch für die Schwere der Erkrankung wurde, besonders für Frauen, Adipositas identifiziert. In diesem Zusammenhang spielen Leptin und andere Adipokine im Fettgewebe eine Rolle, die Immun- und Entzündungszellen beeinflussen.

### **Komorbidität**

Erkrankungen der Atemwege, wie chronische Rhinitis, nasale Polypen und Sinusitis, tragen zur Schwere von Asthma bei. Die Behandlung der Atemwegserkrankungen führt meist auch zur Besserung des Asthmas. Gastroösophagealer Reflux ist ebenfalls häufig mit chronischem Asthma assoziiert.

### **Remodeling der Atemwege**

In allen Studien zu schwerem chronischem Asthma hat sich eine fixierte Atemwegsobstruktion unterschiedlicher Ausprägung als charakteristisches Merkmal gezeigt. Die meisten Patienten mit schwer behandelbarem Asthma haben eine reduzierte Lungenfunktion, die nur teilweise mit Beta-2-Agonisten

normalisierbar ist und mit vermindertem Lungenvolumen, reduzierter Vitalkapazität und Hypoxämie einhergeht. Im hoch auflösenden CT erkennt man verdickte Bronchialwände.

Bei schwerem Asthma verändert sich das Entzündungsprofil mit grösserer Involvement von Neutrophilen, zunehmender Gewebeschädigung und Atemwegsumbau (Remodeling). Die Atemwege schwerer Asthmatiker weisen Charakteristika einer grossen Wunde mit fortgesetzter Schädigung und Reparatur des Epithels auf. Wie bei jeder Wunde wird zur Reparatur das darunter liegende Mesenchym herangezogen, das mit der Freisetzung von Wachstumsfaktoren reagiert. Durch die gestörte Epithelfunktion und eine überschiessende mesenchymale Reaktion wird ein Umbau in den Atemwegen eingeleitet. Bei diesem Prozess wird elastisches Gewebe in der Bronchialwand durch Reparaturkollagene ersetzt, was zu verdickten und versteiften Atemwegen führt. Die glatte Muskulatur nimmt an Masse zu und lagert sich näher am Epithel an. Das Ausmass der Verdickung ist proportional zur Schwere der Erkrankung und umgekehrt proportional zur bronchialen Hyperreaktivität. Dies legt nahe, dass der Umbau der Atemwege einen Schutzmechanismus gegen wiederholte Bronchokonstriktionen darstellt. Von Remodeling sind bei schwerem Asthma sowohl die grossen als auch die peripheren Atemwege und die Alveolen betroffen.

Bei einer Untergruppe von Patienten mit schwerem Asthma findet man instabile Atemwege und eine signifikante bronchiale Hyperreaktivität. Diese Krankheitsform wird als «Brittle Asthma» bezeichnet und ist mit einem hohen Risiko für plötzliche unerwartete schwere Bronchokonstriktionen verbunden. Unter Brittle Asthma leiden oft junge, hoch atopische Frauen.

### **Exazerbationen**

Schweres Asthma ist durch zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr gekennzeichnet. Die meisten Exazerbationen sind virusbedingt, wobei normale Erkältungsviren eine grosse Rolle spielen. Virusinduzierte Exazerbationen gehen mit Neutrophilie in den unteren Atemwegen einher, können refraktär gegenüber Kortikostereoiden sein und sind mit einer erhöhten Asthmasterblichkeit verbunden. Bei Nichtasthmatikern initiiert die Infektion der Epithelzellen mit Rhinoviren eine Kaskade von Reaktionen, die zur effektiven Beseitigung der Erreger führt. Bei Asthma, ungeachtet der Schwere der Erkrankung, verlaufen diese Prozesse aufgrund unzureichender Produktion von Interferon-beta fehlerhaft. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge könnte zukünftig die Möglichkeit eröffnen, die unzureichende initiale Immunantwort durch Zufuhr von exogenem Interferon-beta oder durch Anregung der Eigenproduktion auszugleichen. Bestimmte Bakterien, vor allem Chlamydia pneumoniae und Mycoplasma pneumoniae, verursachen ebenfalls Exazerbationen. Auch die Einwirkung von Luftschadstoffen wie Ozon, Stäuben, Schwefeldioxid und Stickoxiden verschlimmern den Zustand asthmatischer Atemwege und können zur Exazerbation führen. Eine suboptimale Kontrolltherapie und Durchbruch-Atemwegsentzündungen sind weitere Ursachen einer akuten Verschlimmerung.

### Chronische Atemwegsentzündungen

Chronisches Asthma ist mit Atemwegeosinophilie verbunden. Wenn die Erkrankung in einen schweren Phänotyp übergeht, verändert sich das inflammatorische Profil in Richtung einer Neutrophilie, wobei auch weiterhin Eosinophile vorhanden sein können. Die Neutrophilen liegen in aktiviertem Zustand vor, ihre Anzahl korreliert mit der Atemwegsschädigung und dem Ausmass der reduzierten Reaktion auf Kortikosteroide. Diese Veränderungen können mit einer Änderung des Entzündungsmusters unter vermehrter Produktion an TNF-alpha und Interferon-gamma erklärt werden, der Mechanismus ist jedoch unbekannt.

### Bedeutung der kleinen Atemwege

Bronchialbiopsien zeigen, dass bei Patienten mit schwerem Asthma die peripheren Atemwege und auch die Alveolen von entzündlichen Prozessen und Remodeling in Mitleidenschaft gezogen werden. Zudem verändert sich bei grösserer Infiltration in der Region der Adventitia eine Vielzahl von Entzündungszellen inklusive chymasepositiver Mastzellen. Da ähnliche Mastzellen auch in der glatten Muskulatur der grossen Atemwege vorkommen, stellt die Mastzelle eine charakteristische Entzündungszelle bei chronischem Asthma dar. Eine extensive Involvierung der kleinen Atemwege bei schwerer Erkrankung beinhaltet wichtige Implikationen für die Freisetzung inhalativer Medikamente und könnte die erhöhte Wirksamkeit von inhalativen Kortikostereoiden mit Hydrofluoralkan als Treibgas und von systemischen Medikamenten erklären.

### Diagnose und Beurteilung von schwerem Asthma

Die übergeordnete Diagnose Asthma kann häufig zügig erfolgen. Die Bestimmung der Phänotypen mit fixierter Bronchialobstruktion, reduzierter Variabilität und extensiver Erkrankung der kleinen Luftwege kann jedoch problematisch sein. Zur Differenzierung ist eine detaillierte Untersuchung der Lungenfunktion inklusive Messung des Lungenvolumens, eine Funktionsprüfung der kleinen Luftwege, eine Bruststradiografie, ein CT, und, wenn das FEV<sub>1</sub> (FEV = Forced Expiratory Volume) höher als 60 Prozent ist, eine Bronchialprovokation mit Metacholin notwendig. Von besonderer Bedeutung ist die Zytologie des Sputums mit Fokus auf der Bestimmung von Eosinophilen und Neutrophilen. Ausgeatmetes Stickoxid (eNO) ist ein wertvoller nicht invasiver Hinweis auf eine eosinophile Entzündung. Da jedoch viele Patienten Kortikosteroide einnehmen, kann der Initialwert fälschlicherweise normal ausfallen.

Besondere Aufmerksamkeit muss dem Ausschluss von Bronchiolitis obliterans, allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, dem Churg-Strauss-Syndrom und dem Vocal-Cord-Dysfunktion-Syndrom gewidmet werden.

Die Erhebung des atopischen Status, eine Untersuchung der oberen Luftwege auf Rhinosinusitis und die Prüfung des gastroösophagealen Reflux vervollständigen die klinische Untersuchung.

Spezielle Faktoren, die mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko verbunden sind, schliessen die Unterschätzung von Exazerbatio-

nen, vorangegangene lebensbedrohliche Anfälle, kurz zurückliegende Klinikeinweisung, frühere Intubationen wegen Asthma, Psychopathologie, Komorbiditäten, verminderte Wahrnehmung der Dyspnoe, Reduzierung oder Absetzen von Kortikostereoiden und schlechte Compliance ein.

### Therapiemanagement

Die Standardtherapie von schwerem Asthma beinhaltet die Gabe hoch dosierter inhalativer Kortikosteroide in Kombination mit lang wirkenden Beta-2-Agonisten. Alternativen sind Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und Theophyllin mit verzögerter Freisetzung. Diese Medikamente können auch zusätzlich zur Kombinationstherapie gegeben werden. Da inhalative Kortikosteroide in der Wirksamkeit ab 800 bis 1000 µg Beclometason-Dipropionat (BDP) (BECeco Easyhaler®) pro Tag nachlassen und gleichzeitig lokale und systemische Nebenwirkungen wie Osteoporose, Verringerung der Hautdicke oder Katarakte zunehmen, sollten Dosen über 2000 µg/Tag vorsichtig angewendet werden, besonders bei Patienten jenseits mittleren Alters. Das neue Kortikostereoid Ciclesonid (nicht im AK der Schweiz) verfügt über einen besseren therapeutischen Index, ist jedoch noch nicht in hohen Dosierungen zur Behandlung von schwerem Asthma zugelassen. Kortikosteroide wirken nur bei etwa 70 Prozent aller Asthmapatienten. Bei schwerem Asthma ist der Anteil der Patienten mit reduziertem Ansprechen gegenüber inhalativen und oralen Kortikostereoiden höher als bei leichtem bis moderatem Asthma. Zu den Ursachen der Kortikostereoidresistenz gibt es zahlreiche Vermutungen, die genauen Mechanismen sind jedoch bis anhin nicht bekannt.

Kortikoideinsparende Medikamente schliessen Methotrexat (Methotrexat Wyeth), Cyclosporin A (Ciclosol®) und orales Gold ein. Diese Medikamente sind jedoch von limitierter Wirksamkeit und können erhebliche Nebenwirkungen verursachen.

Ein neuerer Review zeigte, dass lang wirkende Beta-2-Agonisten eine Reduktion der Kortikosteroide um 57 Prozent ermöglichen können. Andererseits hat sich erwiesen, dass die adäquate Anwendung inhalativer Kortikosteroide die Asthmasterblichkeit und die Anzahl der Klinikeinweisungen bei schwerem Asthma deutlich reduziert. Die immer häufigere Anwendung von kurz wirkenden Beta-2-Agonisten kann als Index für eine Verschlechterung der Asthmakontrolle gewertet werden. Die inhalative Anwendung kurz wirkender Beta-2-Agonisten sollte der Behandlung von Exazerbationen vorbehalten bleiben. Das Therapiemanagement von schwerem Asthma sollte auch die Behandlung von Komorbiditäten beinhalten. Bei persistierender Eosinophilie und der Involvierung mehrerer Organe, wie bei Mononeuropathia multiplex, sollte ein Churg-Strauss-Syndrom in Betracht gezogen werden, das zusätzlich zu oralen Kortikostereoiden die Anwendung zytotoxischer oder immunsuppressiver Therapie erfordert.

### Neue Therapieoptionen

Die Einführung des monoklonalen humanen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (Xolair®) stellt einen Fortschritt in der

Therapie von schwerem refraktärem allergischem Asthma dar. Das Medikament erreicht seine entzündungshemmende Wirksamkeit nicht nur durch die Entfernung von zirkulierendem Immunglobulin E oder Immunglobulin E aus dem Gewebe, sondern auch durch die Reduzierung der Expression von Immunglobulin-E-Rezeptoren auf Mastzellen, Basophilen und dendritischen Zellen.

Bei schwerem refraktärem Asthma erfolgt eine vermehrte Expression von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) in den Atemwegen. Der TNF-alpha-Blocker Etanercept (Enbrel®) hat sich in zwei kleinen Studien als hochwirksam zur Beeinflussung der bronchialen Hyperreaktivität, jedoch als wenig effektiv in der Entzündungshemmung gezeigt.

Weitere biologische Medikamente, die ebenfalls vielversprechend zur Therapie des refraktären Asthmas erscheinen, sind Interferon-alpha, monoklonale Anti-Interleukin-13-Antikörper und monoklonale Anti-CD25-Antikörper (Daclizumab, Zenapax®).

### Schlussfolgerungen

Die Erkenntnis, dass auch bei optimaler konventioneller Therapie eine beträchtliche Anzahl von Patienten bestehen bleibt, deren Asthma nicht kontrolliert werden kann, weist auf eine bedeutsame Therapielücke hin. Eine frühzeitige Diagnose und die Identifizierung von Subphänotypen unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung kann die Basis für gezielte individuelle präventive und therapeutische Interventionen darstellen. ■

Holgate Stephen T., Polosa Riccardo: The mechanism, diagnosis and management of severe asthma in adults, *The Lancet* 2006; 368: 780-793.

Interessenkonflikte: S. Holgate ist Berater für Novartis, Synairgen, Merck, Wyeth und Centocor und hat Forschungsgelder von den Gesellschaften erhalten. R. Polosa ist Berater für Cardiovascular Therapeutics, Duska Therapeutics und NeuroSearch und hat Forschungsgelder von Merck und Novartis erhalten.

Petra Störling

## LESERZUSCHRIFT

### AUFREGUNG IN SCHAFFHAUSEN

#### Ärztetnetze distanzieren sich von Gerhard Schillings Kampagne

Gerhard Schilling, Präsident des Hausärztereins Schaffhausen, hat sich mit dem Krankenversicherer Helsana angelegt: In einer Karikatur (*Ars Medici* 2/2007) zu seiner Artikelserie wird daraus «Hellsana», ein grosser Teufel, der zusammen mit seinen kleinen Hilfsteufeln die Ärzte umbringt.

Was hat Helsana getan, dass sich Kollege Schilling so sehr ärgert? Sie konnte sich mit dem Hausärzterein Schaffhausen nicht auf einen Vertrag einigen und hat deshalb einseitig im Kanton Schaffhausen ein sogenanntes «Hausarztmodell light» (auch «Pseudo-Hausarztmodell» genannt) lanciert. Es besteht aus einer Liste von Hausärzten, welche die Helsana nach eigenen Kriterien bestimmt hat. Aus diesen Ärzten können die Versicherten einen Hausarzt wählen und erhalten dann einen Prämienrabatt. Die Ärzte sind in das System nur indirekt einbezogen.

Solche Versicherungsprodukte können von jeder Versicherung im Rahmen des KVG angeboten werden, auch wenn die Ärztenetze (unsere eingeschlossen) daran keine Freude haben. Das Ärgerliche ist, dass die Versicherer von der Qualitäts- und Koordinationsarbeit der Hausarztnetze profitieren, ohne sie dafür zu entschädigen. Dies verlangt eine klare Antwort von unserer Seite. Klar muss sein, dass wir solche einseitigen Modelle ablehnen. Ebenso klar muss sein, dass wir die Regeln des Anstands und gegenseitigen Respekts einhalten werden. Diese Grenze hat Gerhard Schilling über-

schritten. Er tut damit der Sache keinen Dienst, denn die Ärztenetze werden auch in Zukunft mit den Krankenversicherern einen Weg finden müssen. Sie sind trotz aller Schwierigkeiten unsere Partner und nicht unsere Feinde.

Wie kann eine solche Antwort der Netze an die Versicherer lauten? Zuerst steht immer der Versuch, auf dem Verhandlungsweg einen Vertrag abzuschliessen. Dazu muss er für beide Partner attraktiv sein. Darüber hinaus müssen sich Hausarztnetze so organisieren, dass sie für die Versicherten interessante Angebote machen können, dann sind sie es auch für die Krankenkassen. Und sie können schliesslich ihre Patienten beeinflussen in Bezug auf die Wahl des Versicherungsprodukts und selbst des Krankenversicherers, wie dies ja auch Gerhard Schilling tut. Dabei wird es nicht genügen, die Krankenversicherer schlecht zu machen, vielmehr müssen wir den Versicherten einen für sie vorteilhafteren Weg zeigen. Wenn uns dies gelingt, wird die Verhandlungsbereitschaft der Krankenkassen mit Sicherheit wesentlich steigen. ■

*Dr. med. Hansueli Schläpfer, Ärztenetz SäntiMed*

*Dr. med. Felix Huber, mediX zürich*

*Dr. med. Florian Suter, Ärztenetz Nordwest*

*Dr. med. Andreas Weber, mediX schweiz*

*Dr. med. Adrian Wirthner, mediX bern*