

## Asthma bronchiale bei Erwachsenen

# Auf dem Weg zur Remission des schweren Asthmas

**Die wesentlichen Fortschritte in der Asthmatherapie sind die Etablierung der allergenspezifischen Immuntherapie, die Entwicklung und Einführung von Biologika sowie der Einsatz von ICS/Formoterol-Fixkombinationen als Reliever der ersten Wahl. Zusammengenommen haben diese Fortschritte dazu geführt, dass wir heute in der Asthmatherapie eine perfekte Langzeitkontrolle sowie Remission als Therapieziele erreichen können.**

Die optimale Auswahl der Therapie beginnt bereits bei der Diagnostik. Nach wie vor sei hier die Lungenfunktionsprüfung das zentrale Element, betonte Prof. Roland Buhl aus Mainz (D) beim diesjährigen Allergo Update. Wird eine FEV<sub>1</sub> (Einsekundenkapazität)-Reversibilität beziehungsweise eine Normalisierung der Lungenfunktion nach Inhalation eines kurz wirksamen Betamimetikums (short-acting beta-agonist, SABA) nachgewiesen, gilt die Diagnose eines Asthmas als gesichert. Erstmals haben nun aber auch die Biomarker Eingang in die Leitlinie gefunden (1). Sowohl Stickstoffmonoxid im Atemexhalat (FeNO) als auch die Bluteosinophilen spiegeln die dem Asthma zugrunde liegende Atemwegsentzündung wider. Deswegen kann auch bei nicht eindeutigen Lungenfunktionsparametern trotzdem die Diagnose eines Asthmas als gesichert gelten, wenn die eindeutig positiven Biomarker das Vorhandensein einer Schleimhautentzündung belegen. Gegenbenfalls kann dann das klinische Ansprechen auf ein Inhalationskortikosteroid (ICS) ebenfalls die Diagnose Asthma bestätigen.

### Reversibilität bei Asthma nicht immer vorhanden

Speziell bei Ärzten, die sich nicht täglich mit pneumologischen Fragestellungen beschäftigten, sei oft noch die Meinung vorherrschend, dass bei einer fehlenden Reversibilität unter einem Bronchodilatator ein Asthma ausgeschlossen werden könne. «Diese Annahme ist falsch», betonte Buhl: «Es gibt von ganz leichtem bis ganz schwerem Asthma sogenannte fixierte Atemwegsobstruktionen.» Sie können sich beispielsweise durch muköse Plaques aus Eosinophilen und viskösem Bronchialsekret in den Atemwegen festgesetzt haben und eine scheinbare fixierte Obstruktion verursachen (2). Diese Art der Obstruktion lässt sich durch eine Inhalationstherapie nicht wirklich beeinflussen, sondern zeigt vielmehr ein erhöhtes Exazerbationsrisiko an, weil die Atemwege nicht adäquat belüftet sind, gleichzeitig aber auch der Bedarf einer Intensivierung der Therapie besteht. Letztlich ist Asthma eine klinische Diagnose, die nur in der Zusammenschau verschiedener Parameter gestellt werden kann (1). Ein Nichtraucher in Deutschland hat bis zum Beweis des Gegen-

teils mit grosser Wahrscheinlichkeit ein Asthma; auf der anderen Seite hat ein 65-jähriger Kettenraucher, der chronische Lungensymptome hat, bis zum Beweis des Gegenteils eine COPD.

### Fixkombination als Reliever der Wahl

Bereits ab Stufe 1 der Asthmatherapie sollte nach den aktuellen Leitlinien ein ICS zum Einsatz kommen, entweder als bedarfsweise Fixkombination mit Formoterol oder als niedrig dosierte Langzeittherapie, die im Bedarfsfall von einem SABA ergänzt wird (1). Die alleinige Gabe einer SABA-Bedarfstherapie sollte nur noch bei Patienten mit sehr seltenen Atemnotanfällen und bekannten Triggern, wie zum Beispiel einem ausschliesslich anstrengungsinduzierten Asthma, zum Einsatz kommen. Diese Empfehlung bei mildem Asthma wurde inzwischen auch von anderen Organisationen übernommen. Eine im «European Respiratory Journal» erschienene Übersicht zum Vergleich der ICS/Formoterol-Fixkombination zur alleinigen SABA-Anwendung als Reliever bei leichtem Asthma hat klar gezeigt, dass die bedarfsweise Inhalation der Fixkombination in jeder denkbaren Hinsicht der alleinigen SABA-Anwendung überlegen ist. Daraus wurde eine starke Empfehlung zur Verwendung der ICS/Formoterol-Kombination in dieser Indikation abgeleitet (3). Und inzwischen wird dieses Konzept auch über Europa hinaus als Standard akzeptiert, denn auch die Global Initiative for Asthma (GINA) spricht sich in ihrer aktuellen Leitlinie für den Einsatz der ICS/Formoterol-Fixkombination als Therapie der ersten Wahl bei erwachsenen Patienten mit leichtem Asthma aus (4).

### AIT schützt nicht nur vor Allergenen

Bei gegebener Indikation ist in allen Stufen auch eine Allergenimmuntherapie (AIT) sinnvoll. Diese ist umso effektiver, je früher im Krankheitsverlauf sie durchgeführt wird. Eine aktuelle grosse Studie bei Erwachsenen hat bestätigt: Wenn man durch die AIT die Asthmakontrolle verbessert und die Intensität der Atemwegsentzündung reduziert, weil der allergische Aspekt dieser Entzündung geringer wird, dann ver-

ringert man nicht nur allergisch getriggerte, sondern auch durch Virusinfekte und andere Auslöser getriggerte Exazerbationen. So ist nicht nur bei einem saisonalen, sondern auch bei einem perennialen Asthma eine signifikante Reduktion der Exazerbationen nachweisbar (5). Denn ein entzündungsfreies Atemwegsepithel sei auch resilienter gegen andere Asthmatrigger, so Buhl. Zur Dauer der AIT gibt es eine überzeugende Evidenz, dass 3 Jahre ausreichen.

### Wahl des Inhalators in Zeiten des Klimawandels

Die Klimadiskussion hat inzwischen auch die Pneumologie erreicht. «Wenn wir nur Pulverinhalatoren nehmen würden, dann würden wir natürlich den CO<sub>2</sub>-Fussabdruck der Therapie reduzieren», erläuterte Buhl. Dementsprechend hat die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) in einer Therapieempfehlung publiziert, wie viel Ersparnis durch eine Umstellung von Dosieraerosolen auf Pulverinhalatoren möglich wäre (6). In Relation zu anderen Massnahmen zur Reduktion des Fussabdrucks ergaben sich da beachtliche Einsparmöglichkeiten (6). Demnach war der Wechsel von einem Dosieraerosol auf einen Pulverinhalator bezüglich der CO<sub>2</sub>-Einsparung wirksamer als ein Verzicht auf eine Autofahrt von 2000 Kilometern oder auf einen Kurzstreckenflug.

Allerdings sollte man aufpassen, nicht «über das Ziel hinauszu-schiessen», warnte Buhl. Denn es gibt auch Patientengruppen, die nicht in der Lage sind, einen genügenden Atemfluss aufzubringen. Beim letzten Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) in Mailand im September 2023 gab es hierzu die ersten kritischen Stimmen. Der Inhalatorexperte Prof. Omar Usmani aus London (GB) hat dazu wie folgt klar formuliert. Wann immer die Möglichkeit besteht, sollte ein Pulverinhalator verordnet werden. Hinterfragt werden sollte diese Verordnung allerdings bei sehr jungen, sehr alten oder sehr kranken Patienten. Denn diese Patientengruppen sind nicht in der Lage, die notwendige Inhalationsstärke aufzubringen, um aus einem Pulverinhalator die Wirkstoffe zuverlässig zu desagglomerieren. Deswegen ist bei diesen Patienten die interne Deposition nicht gut genug.

Fazit: Wenn möglich, sollte man die Pulverinhalatoren als diejenigen mit der besten CO<sub>2</sub>-Bilanz auswählen. Wenn aber die Effektivität durch eine unkorrekte Anwendung gefährdet sei, dann sei das Dosieraerosol immer noch die bessere Wahl, betonte Buhl: «Die Umweltbilanz ist dann nicht schlechter, als wenn Sie mehrmals im Jahr mit einer akuten Exazerbation in die Klinik fahren, wegen einer Exazerbation behandelt werden müssen, systemisches Kortison benötigen und so weiter.» Bei allen Inhalatoren gilt zudem, dass der Arzt die korrekte Inhalationstechnik wiederholt überprüfen sollte.

### Therapie des schweren Asthmas

Für die Therapie des schweren Asthmas stehen inzwischen 6 Antikörper, denen 4 Wirkprinzipien zugrunde liegen, zur Verfügung:

- ▲ Anti-IgE (Immunglobulin E): Omalizumab
- ▲ Anti-IL(Interleukin)-5: Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab
- ▲ Anti-IL-4: Dupilumab

- ▲ Anti-TSLP (thymic stromal lymphopoietin): Tezepelumab.

Bei korrekter Indikationsstellung sind die Biologika sehr effektiv und auch langfristig sehr gut verträglich. Für alle genannten Produkte existieren mindestens 2- bis 3-jährige Langzeitstudien, die eine langfristige Wirksamkeit belegen. Derzeit wird diskutiert, ob nicht der Begriff der Remission bei Asthma eingeführt werden sollte.

Eine Subpopulation, die in den Therapiestudien bisher wenig Aufmerksamkeit erhalten hatte, sind die Raucher, denn in vielen Studien war der Raucherstatus ein Ausschlusskriterium. In einer entsprechenden Post-hoc-Analyse wurde gezeigt, dass auch bei ehemaligen Rauchern mit einem schweren Asthma Biologika eine gute Wirkung haben. Sowohl die Zahl der Exazerbationen als auch der Bedarf an oralen Glukokortikoiden konnten durch die Therapie mit einem Biologikum signifikant und ebenso gut reduziert werden wie bei Nichtrauchern (7). «Tatsache ist: Wenn eine eosinophile Erkrankung zugrunde liegt, wirken Biologika – unabhängig davon, ob die Patienten rauchen oder nicht», so das Fazit von Buhl aus dieser Studie.

Eine wichtige Komorbidität bei Asthmatikern ist die Polypsis nasi. Die Frage nach dem Riechen und Schmecken gehöre daher, wie Buhl hervorhob, inzwischen ganz klar zur Anamnese eines Asthmas. Wenn hier Probleme festgestellt werden, dann sollten die oberen Atemwege untersucht werden. Beim Vorhandensein einer chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) sollte man von einer besonders intensiven Typ-2-Entzündung ausgehen. Diese Patienten sprechen besser auf die gegen die Typ-2-Entzündung gerichteten Biologika an als Patienten ohne diese Komorbidität: Die Reduktion an jährlichen Exazerbationen betrug in der NAVIGATOR-Studie, bei der die Effektivität des neuen Antikörpers Tezepelumab untersucht wurde, bei den Patienten mit CRSwNP als Komorbidität 85 Prozent, verglichen mit einer 51-prozentigen Reduktion bei Asthmapatienten ohne diese Komorbidität (8).

### Ansprechen in Abhängigkeit vom Alter bei Asthmabeginn

Die Wirksamkeit der verschiedenen Biologika wird auch vom Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn beeinflusst: Je jünger die Patienten sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein allergiegetriggertes Asthma handelt. Je älter der Patient, desto eher ist das Asthma eher ein Late-onset-Asthma mit überwiegend eosinophiler Entzündung. Das erklärt, warum zum Beispiel die Wirksamkeit des Anti-IL-5 Mepolizumab umso besser ist, je älter die behandelten Patienten sind (9).

In der höchsten Therapiestufe 5 ist mit Anti-TSLP ein neues biologisches Wirkprinzip in den Therapieempfehlungen hinzugekommen (1). Auch für dieses Wirkprinzip liegen mit der Studie DESTINATION mittlerweile Langzeiterfahrungen über 2 Jahre vor. Die Studie belegt, dass auch im zweiten Jahr der Therapie die Exazerbationsrate weiter gesenkt werden konnte: Während die mit Tezepelumab behandelten Patienten im Jahr vor Therapiebeginn noch durchschnittlich 2,7 Exazerbationen aufwiesen, waren es im ersten Therapiejahr nur noch 0,80 und im zweiten Therapiejahr 0,53 Exazerbationen im Durchschnitt (10).

## Welches Biologikum für welchen Patienten?

Die Palette der unterschiedlichen Biologika ermöglicht es heute, auf die individuelle Ausgangslage der Patienten mit einem schweren Asthma einzugehen. Die Auswahl des geeigneten Biologikums sollte sich dabei an der Anamnese, der Biomarkerexpression und den Komorbiditäten orientieren (1). Es gibt eine grosse Gruppe von Patienten, die auf alle Antikörperwirkprinzipien ansprechen. Es gibt aber auch einzelne Patientenpopulationen, bei denen es auf die richtige Therapiewahl ankommt. Für sehr junge allergische Patienten eignen sich besonders Omalizumab und Dupilumab. Wenn die Asthmaindikation im Vordergrund steht, sollte sich die Omalizumabdosierung am Körpergewicht und am IgE-Spiegel orientieren. Je höher die Eosinophilenzahlen und je später der Erkrankungsbeginn, desto eher sollten Anti-IL-5 oder IL-5-Rezeptor-Antikörper zum Einsatz kommen, ebenso bei den Komorbiditäten wie CRSwNP, Hypereosinophiliesyndrom (HES) und Churg-Strauss-Syndrom.

Bei sehr jungen Patienten mit hohen FeNO-Werten und hohen Eosinophilenzahlen hat der IL-4-Rezeptor-Antikörper Dupilumab Vorteile. Darüber hinaus habe Dupilumab das breiteste Potenzial zur Therapie asthmatischer Komorbiditäten, wie Buhl hervorhob.

Tezepelumab hat den Vorteil einer sehr breiten Zulassung, die nicht durch einen erforderlichen Nachweis von Sensibilisierungen oder durch Grenzwerte für die Biomarker eingeschränkt wird. Wenn also ein Patient ein schweres Asthma habe und die übrigen Antikörper aufgrund der Indikationsbeschränkungen nicht passten, dann sei Tezepelumab eine sehr gute Wahl, betonte Buhl.

Wenn die Patienten unter einem Biologikum eine optimale Kontrolle erreicht haben, kann man versuchen, diese Kontrolle mit so wenig Medikamenten wie möglich zu halten. Das optimal zu erreichende Therapieziel ist die Asthmaremission, die dann als erreicht anzusehen ist, wenn die folgenden Kriterien mindestens über 12 Monate erfüllt werden:

- ▲ keine Exazerbationen
- ▲ keine systemischen Glukokortikoide
- ▲ stabile (verbesserte) Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>-Anstieg  $\geq 100$  ml im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie)
- ▲ langfristig geringere Asthmasymptomlast (z. B. ACQ [Asthma Control Questionnaire]-Score  $< 1,5$ ) (11, 12).

Insbesondere die ersten beiden Punkte seien heute «nicht mehr verhandelbar», betonte Buhl: «Wir wollen keine Exazerbationen, denn das tötet Patienten. Und wir wollen langfristig keine systemischen Kortikoide, denn wir alle kennen die schweren Nebenwirkungen.» Das Therapieziel der Remission ist dabei für alle Asthmastufen anzustreben.

Dass diese Therapieziele auch erreichbar sind, konnte anhand von Daten des deutschen Registers für schweres Asthma bestätigt werden (13): Von den Patienten mit einem schweren Asthma erhielten 233 über 1 Jahr keine Biologikatherapie, 210 Patienten wurden dagegen neu auf eine Biologikatherapie mit Benralizumab (n = 81), Dupilumab (n = 56), Mepolizumab (n = 40), Omalizumab (n = 33) oder Reslizumab (n = 1) eingestellt und über 1 Jahr behandelt. Je nachdem, wie streng die Kriterien für eine Remission gesetzt wurden, konnten 32,1 Prozent (vs. 9,5%) beziehungsweise 37,6 Prozent (vs. 17,2%) der Patienten in die Remission gebracht werden, obwohl die Gruppe mit der Biologikatherapie im Durch-

schnitt einen höheren Asthmaschweregrad aufwies (13). «Das sind Real-life-Daten und nicht streng ausgesuchte Patienten in klinischen Studien», betonte Buhl.

## Therapiereduktion ist möglich

Wenn nun Patienten mit einem ehemals schweren Asthma über viele Monate symptomfrei sind, stellt sich die Frage, ob die Controller-Medikation reduziert werden kann. Die aktuell veröffentlichte SHAMAL-Studie liefert hierzu eine Antwort: Bei gut kontrollierten Patienten war unter einer Benralizumabtherapie eine Reduktion der Budesonid/Formoterol-Langzeittherapie (2-mal 320/9 µg) möglich, 61 Prozent konnten die Controller-Inhalation komplett absetzen (14). Allerdings ging diese Reduktion mit einer Verschlechterung der FEV<sub>1</sub> sowie mit einem FeNO-Anstieg als Zeichen einer Entzündungsreaktion in der Lunge einher. Betroffen waren vor allem diejenigen Patienten, die komplett auf eine Controller-Inhalation verzichteten und nur noch bei Bedarf inhalierten. Unter der Reduktion hatten 8 Prozent der Patienten der Reduktionsgruppe eine Exazerbation, verglichen mit 2,3 Prozent in der Referenzgruppe ohne Reduktion (14). Das Fazit aus der SHAMAL-Studie lautet für Buhl: Eine Reduktion der hoch dosierten Inhalationstherapie ist bei den Patienten, die unter Biologika eine Asthmakontrolle erreichen, möglich. Allerdings sollte besser eine niedrige bis mittelhohe ICS-Dosis beibehalten werden. FeNO und Lungenfunktionsprüfung sind zur Risikoprädiktion bei diesen Patienten gut geeignet.

## Fazit

Im Asthmanagement seien in den letzten Jahren grosse Fortschritte erreicht worden, so das Fazit von Buhl. «Das ist nicht das Ende, sondern der Beginn einer Erfolgsstory», betonte der Asthmaexperte abschliessend: «Wir werden noch mehr noch bessere Medikamente bekommen.» Die entsprechenden Studien mit neuen Therapieprinzipien laufen bereits. ▲

Adela Žatecky

Quelle: Allergo Update, 1./2. März 2024 in Berlin und online.

## Referenzen:

1. Lommatzsch M et al.: S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023. *Pneumologie*. 2023;77:461-543.
2. Kole TM et al.: Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):55-64.
3. Papi A et al.: European Respiratory Society short guidelines for the use of as-needed ICS/formoterol in mild asthma *Eur Respir J*. 2023 62(4):2300047.
4. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Online auf [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
5. Woehlk C et al.: Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur Respir J*. 2022;60(5):2200446. doi:10.1183/13993003.00446-2022
6. Klimabewusste Verordnung von Inhalativa. DEGAM S1-Handlungsempfehlung 2022, AWMF-Register-Nr. 053-059
7. Baastrop Soendergaard M et al.: Tobacco Exposure and Efficacy of Biologic Therapy in Patients With Severe Asthma: A Nationwide Study From the Danish Severe Asthma Register. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(1):146-155.e5. doi:10.1016/j.jaip.2023.10.012
8. Laidlaw TM et al.: Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR [published correction appears in *J Asthma Allergy*. 2023 Sep 27;16:1053-1054]. *J Asthma Allergy*. 2023;16:915-932. doi:10.2147/JAA.S413064
9. Brusselle G et al.: Mepolizumab attenuates ILC2s proliferation and activity in adults with severe eosinophilic asthma. *Respirology*. 2023;28(8):696-698. doi:10.1111/resp.14517
10. Menzies-Gow A et al.: Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2023 Mar;11(3):e25]. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):425-438. doi:10.1016/S2213-2600(22)00492-1
11. Menzies-Gow A et al.: The Relationship of Asthma Biologics to Remission for Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1090-1098. doi:10.1016/j.jaip.2020.10.035
12. Lommatzsch M et al.: Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet*. 2022;399(10335):1664-1668. doi:10.1016/S0140-6736(22)00331-2
13. Milger K et al.: Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(9):2701-2712.e2. doi:10.1016/j.jaip.2023.05.047
14. Jackson D et al.: Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403(10423):271-281. doi:10.1016/S0140-6736(23)02284-5