

Asthmathherapie: ein Update

Der Pneumologe Prof. Dr. med. Michael Tamm, Universitätsspital Basel, präsentierte in Davos einen aktuellen Überblick über die Therapie des Asthmas. Dabei wies er auch auf die Bedeutung der anatomischen Veränderungen der Luftwege hin, die bei Patienten mit Asthma beobachtet werden können.

Tamm rief zu Beginn seines Vortrags zum Thema Asthma die für diese Erkrankung typischen Veränderungen der Luftwege in Erinnerung. «Wir sehen bei Asthma eine Ansammlung von Mukus, eine Verdickung der Basalmembran und eine ausgeprägte Zunahme der Masse der glatten Muskulatur des Bronchialbaums», erklärte er. «Die Verdickung der Bronchialwände führt insgesamt dazu, dass das Lumen bei einer Konstriktion im Vergleich zu gesunden Luftwegen überproportional abnimmt.»

In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass mechanische Kompressionskräfte, die während einer Bronchokonstriktion entstehen, ein von einer Entzündung unabhängiges Remodeling der Luftwege induzieren können. In einer Studie, die Tamm im Anschluss vorstellte, wurde der Einfluss einer wiederholten experimentell induzierten Bronchokonstriktion auf die strukturellen Veränderungen der Luftwege bei Asthmapatienten untersucht (1). Die Studienteilnehmenden wurden in 4 Gruppen eingeteilt und im Abstand von 48 Stunden mit je einem Inhalations-Antigen beziehungsweise einer Kontrollsubstanz provoziert (Milben, Metacholin, Kochsalzlösung, Albuterol gefolgt von Metacholin). Milben-Allergen und Metacholin induzierten eine Bronchokonstriktion. In der Histologie zeigte sich, dass nach 4 Tagen nur bei den mit Milbenallergen provozierten Patienten eine eosinophile Entzündung vorlag, ein Remodeling der Luftwege aber bei beiden Gruppen festgestellt werden konnte. «Das Interessante hier ist also, dass ein repetitiver bronchokonstriktorischer Reiz nicht nur zu einer wiederholten Verengung der Luftwege führt, sondern gar zu einer Veränderung des Gewebes, und dies unabhängig von einer Entzündung», kommentierte Tamm.

Überwachung des Therapieerfolgs

Im nächsten Teil seines Referates ging Tamm auf die Grundsätze der Therapie des Asthmas und die Möglichkeiten ein, den Erfolg einer Behandlung zu kontrollieren. Er verwies in diesem Zusammenhang auf die GINA-Guidelines (2). «Früher sahen die Guidelines lediglich ein «Step-up-Vorgehen» vor, das heisst, wir begannen mit einer tiefdosierten Therapie und steigerten diese, falls notwendig. Heute gilt auch das Gegenteil, ein Step-Down, als akzeptiertes Vorgehen», so der Redner. Das entscheidende Kriterium für eine Anpassung der Therapie sei dabei, ob das Asthma kontrolliert ist oder nicht. Dies kann anhand verschiedener Punkte beurteilt werden (Tabelle) (2). «Sehr wichtig ist hier zum Beispiel das Auftreten nächtlicher Symptome», betonte Tamm.

Zunehmend werden auch Entzündungsmarker wie Eosinophile im Sputum oder FeNO zur Beurteilung der Kontrolle eines Asthmas durch die Therapie eingesetzt. In einer Metaanalyse wurde untersucht, welchen Einfluss eine auf diesen beiden Parametern beziehungsweise den klinischen Symptomen (mit oder ohne Spirometrie/Peak Flow) basierende Therapieanpassung auf den Krankheitsverlauf hat (3). Erwachsene, deren Steroiddosis entsprechend den eosinophilen Leukozyten im Sputum angepasst wurde, wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant tiefere Anzahl an Exazerbationen auf (52 vs. 77 Patienten mit 1 Exazerbation in der Studienperiode, $p = 0,0006$). Zudem war der Verbrauch an Steroiden geringer. Der FeNO-Spiegel dagegen eignete sich nicht zur Überwachung der Therapie. Die Studienautoren wiesen allerdings auch darauf hin, dass der regelmässige Einsatz einer Sputum-Analyse im klinischen Alltag noch nicht gerechtfertigt sei.

Therapie basiert auf inhalativen Steroiden

Wie Tamm weiter erläuterte, basiert die Asthmathherapie in der Schweiz hauptsächlich auf dem Einsatz tiefdosierter inhalativer Steroide (ICS) beziehungsweise auf der Kombination eines Steroids mit einem langwirksamen Betaagonisten

Tabelle:

Kriterien zur Beurteilung der Asthmakontrolle unter Therapie

	Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptome tagsüber	< 2 x/Woche	> 2 x/Woche	> 3 positive Zeichen
Einschränkung der Aktivität	nein	ja	
Nächtliche Symptome	nein	ja	
Einsatz von kurzwirksamen Betaagonisten (SABA)	< 2 x/Woche	> 2 x/Woche	
Spirometrie	normal	< 80% vorhergesagt	
Exazerbationen	nein	> 1 pro Jahr	

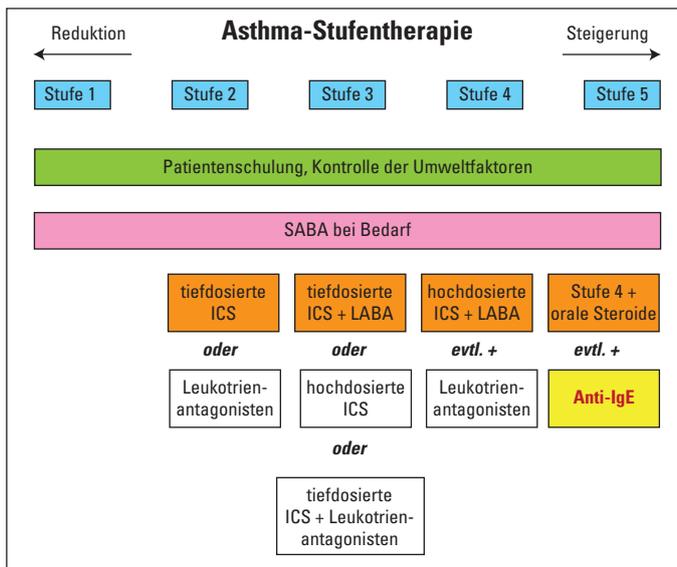


Abbildung: Schematische Darstellung zur Asthma-Stufentherapie (2).

(ICS/LABA) (Abbildung). «In den USA werden häufig auch Leukotrienantagonisten eingesetzt. Bei uns stellen diese keine Erstlinientherapie dar», erläuterte er. Falls sich mit einem tiefdosierte ICS beziehungsweise einer ICS/LABA-Kombination keine genügende Kontrolle erreichen lasse, werde aktuell die Dosis erhöht und eventuell ein Leukotrienantagonist dazugegeben. Studien haben jedoch gezeigt, dass mit einer Erhöhung der ICS-Dosis eigentlich keine relevante Verbesserung erzielt werden kann (4). «Dies gilt auch für den Vergleich von Kombinationstherapien mit niedriger beziehungsweise höherer ICS-Dosis», so Tamm. Jedoch ist schon seit langer Zeit bekannt, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Steroidgabe die Lungenfunktion stärker verbessert (5). «Dies bedeutet, dass wir früh mit einer Kombinationstherapie beginnen und die Steroid-Dosis tief halten sollten, mit Ausnahme der Phase, in welcher der Asthmapatient nicht stabil ist.»

Der Experte wies hier noch darauf hin, dass aktuell verschiedene, neue Kombinationen verfügbar sind. Dazu zählen Fluticason plus Formoterol sowie auch Fluticason plus Vilanterol. In der EU ist zudem die Kombination Beclomethason plus Formoterol erhältlich.

Antikörper erweitern die therapeutischen Optionen

Zu den weiteren therapeutischen Möglichkeiten bei Asthma gehört auch Omalizumab, ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an IgE bindet. Bei 943 Patienten mit unkontrolliertem, persistierendem Asthma unter Praxisbedingungen (2-jähriges, offenes, internationales Register) gewonnene Daten zeigten, dass nach 16 (+/- 1) Wochen 69,9 Prozent der Patienten auf die Therapie ansprachen (6). Der Anteil an Patienten ohne klinisch signifikante Exazer-

bationen nahm von 6,8 Prozent in den 12 Monaten vor Therapiebeginn auf 54,1 Prozent nach 1 Behandlungsjahr und 67,3 Prozent nach 2 Jahren zu. Die Symptome und der Einsatz an Rescuemedikation hatten sich nach 2 Jahren gegenüber dem Ausgangswert um 50 Prozent reduziert. Ausserdem wurden weniger orale Steroide benötigt. Tamm fügte an: «Noch kennen wir die Langzeitdosierung für Omalizumab nicht und wissen nicht, ob wir vielleicht in Intervallen therapieren sollen. So konnte in einigen Studien auch noch 2 Jahre nach einem Therapiestopp ein Benefit gezeigt werden, allerdings waren diese nicht plazebokontrolliert.»

Ein weiterer monoklonaler Antikörper, der aber aktuell noch nicht zugelassen ist, ist Mepolizumab. Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie erhielten über 600 Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma 13 Infusionen des Anti-Interleukin-5-Antikörpers, jeweils im Abstand von 4 Wochen (7). Es wurden 3 verschiedene Dosierungen (75 mg, 250 mg, 750 mg) getestet. Die Therapie führte zu einer signifikanten Reduktion der Exazerbationsrate (zwischen 39% und 52%, je nach Dosierung), die Lungenfunktion verbesserte sich jedoch nicht. «Mepolizumab zeigt demnach keinen grossen Effekt auf die glatte Muskulatur der Luftwege, jedoch auf die entzündlichen Stimuli. Damit stellt der Antikörper eine Therapieoption für die selektionierte Gruppe der Patienten mit bewiesenem eosinophilem Asthma dar», fasste Tamm zusammen. Abschliessend rief er in Erinnerung, dass bei Patienten mit nicht kontrollierbarem Asthma immer auch an eine andere Ätiologie der Beschwerden gedacht und entsprechende Abklärungen in die Wege geleitet werden sollten.

Therese Schwender

Referenzen:

1. Grainge CL et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2006–2015.
2. Global strategy for asthma management and prevention. 2012, www.ginasthma.org
3. Petsky HL et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199–208.
4. Pearlman DS et al. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1206–1212.
5. Pauwels RA et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–1411.
6. Braunstahl GJ et al. The eXpeRience registry: the «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med* 2013; 107 (8): 1141–1151.
7. Pavord ID et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.

Quelle: Vortrag «Update Asthma Therapy». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), 21. März 2014, Davos.