

## Asthma bronchiale

# Exazerbationsprävention mit stufenweiser Therapieanpassung

**Exazerbationen von Asthma bronchiale stellen nach wie vor ein grosses klinisches Problem dar. Über die Hälfte aller Asthmapatienten erleide mindestens eine Exazerbation im Jahr, erläuterte Dr. Loren Denlinger von der Universität von Wisconsin (USA) beim «Clinical Year in Review»-Symposium zu Asthma am diesjährigen ATS-Kongress. Schwerpunkt des Symposiums war daher die Exazerbationsprävention.**

Obwohl in den meisten Ländern der Welt die Mortalität aufgrund von Asthma bei Erwachsenen und Kindern rückläufig ist (1, 2), sind die Raten der Exazerbationen etwa gleich geblieben (3). Auf der anderen Seite zeigte eine kürzlich publizierte Studie, dass bereits ein kurzzeitiger Einsatz von Kortikosteroiden (definiert als < 30 Tage und mit einer medianen Dosierung von 20 mg/Tag Prednison oder äquivalent) für Patienten mit nicht unerheblichen Risiken, wie zum Beispiel Sepsis, venöser Thromboembolie und Frakturen, verbunden ist (4). Daher sollte bei Asthma mit Beginn im Erwachsenenalter («Late-onset asthma») die Diagnose periodisch noch einmal überprüft werden, zumal spontane Remissionen oder Fehldiagnosen relativ häufig seien, betonte Dr. Denlinger mit Verweis auf eine aktuelle kanadische Studie (5). Darin wurden bei 613 Erwachsenen, bei denen ein Arzt innerhalb der vergangenen fünf Jahre die Diagnose Asthma gestellt hatte und die täglich Asthmamedikamente nahmen, diese ausschliessend abgesetzt. Bei 203 dieser Patienten (33,1%) konnte ein Asthma ausgeschlossen werden, und nach zwölf Monaten zeigten 181 Patienten weiterhin keine klinischen oder labormedizinischen Zeichen von Asthma. Ob es sich bei diesen Patienten um spontane Remissionen oder um Fehldiagnosen handelt, lässt die Studie offen. Leitlinien empfehlen, die Asthmamedikamente nach Erreichen einer stabilen Asthmakontrolle langsam auf die minimale effektive Dosis zu reduzieren. In der Studie waren jedoch Patienten mit oralen Kortikosteroiden ausgeschlossen, sodass die Studienergebnisse und Empfehlungen nur für die Therapiestufen 1 bis 3 gelten können, so Dr. Denlinger.

### Risikofaktoren für Exazerbationen

Denlinger et al. untersuchten im Rahmen des Severe Asthma Research Program anhand der SARP-3-Kohorte die Risikofaktoren für Asthmaexazerbationen (6). Die Kohorte umfasste 714 Asthmapatienten, unter ihnen 60 Prozent mit schwerem Asthma und 25 Prozent Kinder. 40 Prozent der Teilnehmer hatten im vergangenen Jahr keine Exazerbation, 35 Prozent 1 bis 2 Exazerbationen und 25 Prozent 3 oder mehr Exazerbationen. Hierbei wies Dr. Denlinger auf zwei diskordante Patientengruppen hin: 37 Prozent der Patienten ohne Exazerbationen erfüllten dennoch die Kriterien für schweres Asthma, und 26 Prozent der Erwachsenen mit einem FEV<sub>1</sub> < 60 Prozent des Solls hatten keine Exazerbationen. In der multivariaten Analyse, die um Alter, Geschlecht,

### Etablierte Baseline-Risikofaktoren für Asthmaexazerbationen

Ethnie (Afroamerikaner, Hispanics)

Versicherungsstatus

Schlechte Asthmakontrolle

Schwere der Erkrankung bei Diagnose

Nikotinkonsum

Hunde- oder Katzenallergie

GERD

Übergewicht (hoher BMI)

Sinusitis

Unkontrollierte eosinophile Entzündung

(adaptiert nach [1])

Rasse, sozioökonomischen Status und Schweregrad des Asthmas bereinigt wurde, waren Übergewicht, Eosinophilie im Blut, Reversibilität nach Bronchodilatation, chronische Sinusitis und Refluxösophagitis unabhängige Risikofaktoren für Exazerbationen. Dies konnte auch in der kombinierten SARP-1/2-Kohorte mit 1999 Patienten repliziert werden.

### Exazerbationen verhindern: neue Studiendaten

Bei mildem Asthma kann schon ab Therapiestufe 1 die Dauertherapie mit niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) erwogen werden, die die chronische Entzündung der Atemwegsschleimhaut wirksam verringert. Damit können die Symptome gut kontrolliert und das Risiko von Exazerbationen reduziert werden. In der Praxis ist jedoch die Adhärenz der Patienten hinsichtlich der täglichen ICS-Applikation häufig unzureichend. Viele Patienten bevorzugen die Option der Bedarfstherapie mit schnell wirksamen Beta-2-Mimetika (SABA) wie Terbutalin, die aber selbst keine antientzündliche Aktivität besitzen. Nun wurde mit den beiden Phase-III-Studien SYGMA-1 (7) und SYGMA-2 (8) der Effekt einer Bedarfstherapie mit der inhalativen Fixkombination aus Budesonid (Kortikosteroid) plus Formoterol (lang wirksames Beta-2-Mimetikum, LABA) auf die Asthmakontrolle und Exazerbationsrate bei über 8000 Patienten im Alter ab zwölf Jahren mit mildem Asthma untersucht im Vergleich zur Standardtherapie mit entweder Budesoniddauertherapie (plus

Terbutalin bei Bedarf) oder nur Terbutalin bei Bedarf. Während der 52-wöchigen Behandlungszeit erwies sich die Bedarfstherapie mit Budesonid plus Formoterol als wirksamer als Terbutalin bei Bedarf (Asthmakontrolle und Exazerbationen). Die beste Asthmakontrolle wurde zwar mit der Budesoniddauertherapie erreicht. Die jährliche Rate schwerer Exazerbationen unterschied sich aber nicht zwischen Budesonid plus Formoterol bei Bedarf und der Budesoniddauertherapie (0,11 vs. 0,12), mit dem Vorteil einer wesentlich niedrigeren inhalierten Steroiddosis in der Bedarfsgruppe. Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma wurde oftmals in der klinischen Praxis empfohlen, bei ersten Anzeichen einer Verschlechterung der Asthmakontrolle zur Exazerbationsprävention die ICS-Dosis kurzfristig zu verdoppeln oder sogar zu vervierfachen. Dafür liegen aber bis heute keine sicheren Studiendaten vor. In einer früheren Studie schien die vierfache ICS-Dosis drohende Exazerbationen verhindern zu können (9), eine Verdoppelung bringt aber sicher nichts, wie Dr. Denlinger erklärte. Entsprechend kam eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2010 zum Ergebnis, dass weitere Studien notwendig sind (10). In einer aktuellen Studie mit 254 Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem Asthma und mindestens einer Exazerbation im vergangenen Jahr hatte eine Steigerung der ICS-Dosis auf das Fünffache für eine Woche bei Verschlechterung der Asthmakontrolle keinen signifikanten Einfluss auf die jährliche Exazerbationsrate (0,48 vs. 0,37 ohne Dosissteigerung;  $p=0,30$ ) (11). Darüber hinaus war die Eskalationsstrategie mit einer geringeren Wachstumsrate der Kinder assoziiert, die mit einem Unterschied von 0,23 cm pro Jahr zwar relativ klein ausfiel, der Effekt war aber bis zum 8. Lebensjahr nachweisbar. In einer anderen kürzlich publizierten Studie konnte bei 1871 jugendlichen und erwachsenen Asthmapatienten im gleichen Setting die Exazerbationsrate durch eine Steigerung der ICS-Dosis um das Vierfache zwar signifikant reduziert werden; die Number needed to treat betrug jedoch 15 (12). Damit dürfte die ICS-Eskalationsstrategie zur Exazerbationsprävention zumindest bei Kindern erfolglos sein.

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ Die Sterblichkeit aufgrund von Asthma ist rückläufig, nicht jedoch die Häufigkeit von Exazerbationen.
- ▶ In bis zu 30 Prozent der Fälle ist die klinische Diagnose eines Asthmas im Erwachsenenalter eine Falschdiagnose.
- ▶ Wichtige Risikofaktoren für häufige Exazerbationen sind Eosinophilie, Übergewicht (hoher BMI), Sinusitis, GERD und Reversibilität nach Bronchodilatation.
- ▶ Bei Patienten, die bereits in der «grünen Zone» ICS verwenden, ist eine ICS-Eskalationsstrategie bei ersten Anzeichen einer Verschlechterung der Asthmakontrolle («gelbe Zone») wahrscheinlich nicht effektiv, um eine Exazerbation zu verhindern.
- ▶ Für Patienten mit schwerem Asthma befinden sich verschiedene neue, zielgerichtete Therapiestrategien bereits in fortgeschrittener klinischer Entwicklung.

## Neue potenzielle Therapieoptionen für schweres Asthma

Der aus der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie bekannte Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Imatinib hemmt unter anderem auch den c-KIT-Rezeptor, der für die Aktivierung von Mastzellen wichtig ist. Mastzellen sind an der Entstehung IgE-vermittelter Allergien und von Asthma beteiligt. In einer Phase-II-Studie (13), in der 62 Patienten mit schwerem Asthma für 6 Monate mit Imatinib oder Placebo behandelt wurden, konnte belegt werden, dass c-KIT-abhängige Mechanismen und Mastzellen an der Pathogenese des schweren Asthmas beteiligt sind (Proof of principle): Im Metacholintest (PC20) zur Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität als primärer Endpunkt wurde in der Imatinibgruppe eine deutlich höhere Metacholindosis toleriert als in der Placebogruppe ( $p=0,048$ ). Ausserdem war die von Mastzellen ins Serum abgegebene Tryptase unter Imatinib signifikant niedriger ( $p=0,02$ ). Eine weitere Phase-II-Studie zeigte bei 584 Patienten mit schwerem Asthma und mindestens einer Exazerbation im vergangenen Jahr, dass mit Tezepelumab – ein neuer monoklonaler Antikörper gegen das Zytokin TSLP (thymic stromal lymphopoietin) – die Exazerbationsrate unabhängig von der Eosinophilenzahl signifikant gegenüber Placebo gesenkt werden konnte (14). ▲

Gerhard Emrich

### Referenzen

1. Dwyer-Lindgren L et al.: Trends and patterns of differences in chronic respiratory disease mortality among US counties, 1980–2014. *JAMA* 2017; 318: 1136–1149.
2. Ebmeier S et al.: Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012). *Lancet* 2017; 390: 935–945.
3. Moorman JE et al.: National surveillance of asthma: United States, 2001–2010. *Vital Health Stat* 3 2012; 35: 1–58.
4. Waljee AK et al.: Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
5. Aaron SD et al.: Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA* 2017; 317: 269–279.
6. Denlinger LC et al.: Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 302–313.
7. O'Byrne PM et al.: Inhaled combined Budesonide-Formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–1876.
8. Bateman ED et al.: As-needed Budesonide-Formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877–1887.
9. Osborne J et al.: Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 598–602.
10. Quon BS et al.: Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD007524.
11. Jackson DJ et al.: Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 891–901.
12. McKeever T et al.: Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *N Engl J Med* 2018; 378: 902–910.
13. Cahill KN et al.: KIT inhibition by Imatinib in patients with severe refractory asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1911–1920.
14. Corren J et al.: Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936–946.
15. Griswold SK et al.: Asthma exacerbations in North American adults: who are the «frequent fliers» in the emergency department? *Chest* 2005; 127: 1579–1586.

Quelle: «Clinical year in Review: Asthma». Jahreskongress der American Thoracic Society, 18. bis 23. Mai 2018 in San Diego.