

Schweres Asthma

Oberstes Ziel: schwere Exazerbationen verhindern

Schweres Asthma kann lebensbedrohliche Anfälle induzieren. Um diese zu verhindern, ist es wichtig herauszufinden, welche Patienten dafür ein erhöhtes Risiko haben. Dazu gehört eine Überprüfung der Inhalationstechnik wie auch die Phänotypisierung des Asthmatyps, die eine Therapieanpassung nötig machen könnte, wie an der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP) zu erfahren war.



Dr. Lukas Kern

Als schweres Asthma wird das Stadium bezeichnet, in dem eine Asthmakontrolle nur mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide/langwirksamer Betaagonisten (ICS/LABA) oder während mehr als der Hälfte des Jahres orale Kortikosteroide erreicht werden kann oder das Asthma unkontrolliert bleibt. Ein schweres Asthma äussert sich gemäss der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) mit einem Punktescore im Asthmakontrolltest ACT <20, mindestens 2 Exazerbationen im letzten Jahr oder 1 mit nachfolgender Spitalbehandlung und einem forcierten Einsekundenvolumen (FEV₁) <80% (bei FEV₁/FVC unterhalb der Altersnorm) (1). Wichtig sei es, die Asthmatiker zu erkennen, die schwere Exazerbationen machen könnten, betont Dr. Lukas Kern, stellvertretender Chefarzt für Pneumologie und Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen. Patienten mit vergangenen lebensbedrohlichen Asthmaanfällen werden mit hoher Wahrscheinlichkeit auch in



Dr. Anneke ten Brinke

Zukunft wieder solche erleiden, falls keine therapeutische Intervention erfolgt. Bei diesen Patienten sollte im Hinblick darauf die ICS-Therapie selbst bei erlangter Symptombefreiheit nach Spital- und Nachfolgebehandlung nicht abgesetzt werden, und regelmässige Verlaufskontrollen sowie die Erstellung eines schriftlichen Aktionsplans für den Fall neu auftretender Symptome sind angezeigt. Weitere Kriterien für ein erhöhtes Risiko für eine lebensbedrohliche Asthmaattacke sind im *Kasten* aufgelistet. Wie häufig kommt das vor? Eine eigene Untersuchung im Kantonsspital St. Gallen fand unter 40 000 Notfallpatienten im Jahr 2017 61 Patienten mit einer Asthmaattacke. Davon erholten sich 39 schnell und konnten entlassen werden, 22 Patienten mussten dagegen stationär aufgenommen werden, 4 unter ihnen auf der Intensivstation, wie Dr. Kern berichtet.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine erneute Exazerbation sollte unbedingt deren Inhalationstechnik überprüft werden. Fehler in der Anwendung seien sehr häufig, betont Kern. Die Phänotypisierung des Patienten, Therapieanpassung, Tipps zur Verhaltensanpassung sowie Schulung sind weitere

Kasten:

Patienten mit erhöhtem Risiko für einen asthmabedingten Tod

- ▲ Bereits erlebte lebensbedrohliche Asthmaattacke
- ▲ Spital- oder Notfalleinweisung in den letzten 12 Monaten
- ▲ Kein Gebrauch von ICS oder schlechte Adhärenz
- ▲ Momentaner oder kürzlich gestoppter Gebrauch von oralen Kortikosteroiden
- ▲ Grosser Verbrauch an SABA (mehr als 1 Packung pro Monat)
- ▲ Kein schriftlicher Asthma-Behandlungsplan
- ▲ Psychiatrische Erkrankung oder psychische Probleme
- ▲ Lebensmittelallergie bei einem Asthmapatienten

(Quelle: GINA 2018, Box 4-1, adaptiert nach [12])

Schritte. Dass eine Schulung funktionieren kann, zeigte eine Schweizer Arbeit mit 223 Asthmapatienten. 123 Patienten nahmen an der angebotenen Asthmaschulung der Lungenliga teil, 98 interessierten sich nicht dafür. Das Follow-up ein Jahr später zeigte, dass eine Schulung im Vergleich zu keiner Schulung die Asthmakontrolle verbesserte sowie die Zufriedenheit mit der erhaltenen Asthmatherapie erhöhte (2).

Die Erhaltungstherapie besteht laut Kern in einer Kombination von ICS/LABA. Falls es zum Notfall in der Hausarztpraxis kommt, sollten gemäss den schweizerischen Guidelines Sauerstoff (3) zur Erhaltung der Sättigung >92 Prozent, ein SABA via Druckinhalator 4 bis 10 Stösse alle 20 Minuten und Prednisolon 1 mg/kg/Tag für 5 bis 7 Tage verabreicht werden. Falls jedoch die Atemfrequenz >30/min steigt, die Herzfrequenz >120/min oder die Sauerstoffsättigung <90 Prozent absinkt, ist eine Notfalleinweisung angezeigt.

Phänotypisierung verbessert Asthma

Um Asthma effizient behandeln zu können, ist es wichtig, erst den Phänotyp zu ermitteln. Denn nicht jede Therapie schlage

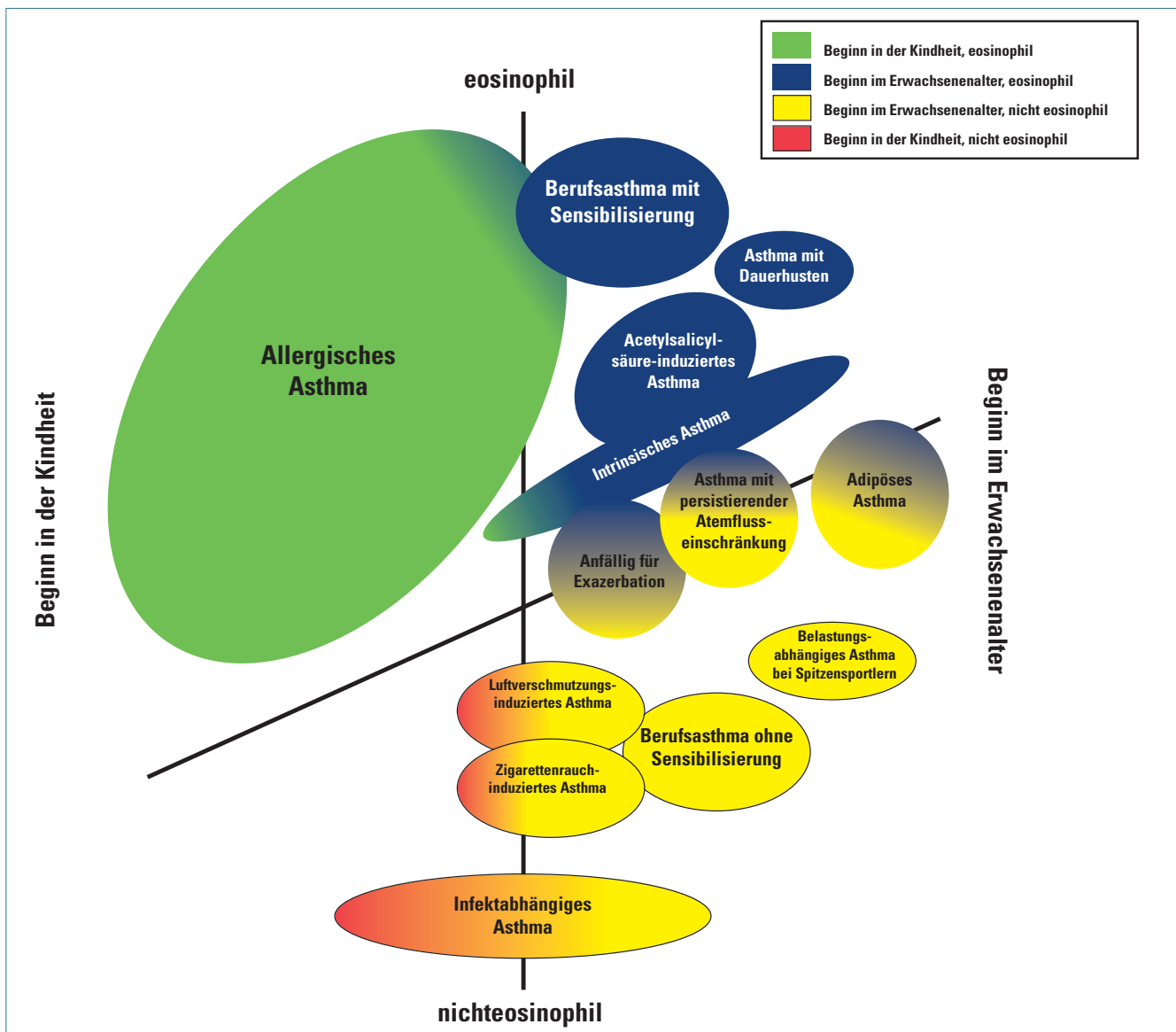


Abbildung: Heterogenität bei Asthma: Phänotypen (modifiziert nach [4])

bei jedem Asthmatiker gleich gut an, betont Dr. Anneke ten Brinke, Department of Pulmonary Diseases, Medical Centre Leeuwarden (NL). Abzugrenzen ist dabei ein Krankheitsbeginn in der Kindheit von einem Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter, und dies jeweils mit oder ohne erhöhte Eosinophile. Innerhalb dieser vier Entitäten gibt es verschiedene Ausprägungen, wie zum Beispiel allergisches Asthma, adipositasbedingt, intrinsisch, aspirininduziert, arbeitsplatz-, umweltverschmutzungs- oder infektionsbedingt (Abbildung) (4).

Eosinophile im Sputum sind ein Zeichen für Entzündung und ein unabhängiger Risikofaktor für eine persistierende Atemwegsobstruktion (5), aber auch für ein Ansprechen auf ICS (6). Sputumuntersuchungen sind indes verhältnismässig unpraktisch in der Praxis. Dass ein Nachweis im Blut eine ebenso sichere Voraussage leisten kann, zeigte eine britische Kohortenstudie, die den Krankheitsverlauf bei 130 000 Asthmatikern, unter ihnen 21 000 mit Eosinophilen > 400, während eines Jahres verfolgte. Die Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut hatten signifikant mehr schwere Exazerbationen

und respiratorische Ereignisse und konnten das Asthma signifikant schlechter kontrollieren. Überdies zeigte sich eine Korrelation zwischen der Rate schwerer Exazerbationen und ansteigenden Eosinophilen (7).

Therapeutische Möglichkeiten

Die eosinophile Atemwegsentzündung ist einer der stärksten Einflussfaktoren hinsichtlich chronischer Atemwegserkrankungen, verbunden mit einer schwereren Erkrankung. Dabei führen mehrere molekulare Wege zu dieser Entzündung, die medikamentös angegangen werden können. Sensitiv auf inhalierte Steroide ist ein extrinsisches Asthma respektive eine seit Kindesalter allergische eosinophile Atemwegsentzündung. Ein intrinsisches Asthma, das heisst eine nicht allergische eosinophile Atemwegsentzündung mit Beginn im Erwachsenenalter ist dagegen ICS-resistent. Antikörperbasierte Therapien fokussieren auf verschiedene Ziele wie auf IgE oder Zytokine wie IL-5 (Interleukin-5), IL-5R α , IL-4R α , IL-13 (Tabelle). Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab senkt die Exazerbationsrate und den Steroidverbrauch (8), Mepolizu-

Tabelle:

Endotypbasierte Asthmatherapien

Substanz	Ziel	Effekte	Handelsname
Omalizumab	IgE	reduziert Exazerbationen	Xolair®
Mepolizumab	IL-5	reduziert Eosinophile, Exazerbationen und orale Kortikosteroide verbessert FEV ₁ (MENZA-Studie) und Lebensqualität	Nucala®
Reslizumab	IL-5	reduziert Eosinophile und Exazerbationen verbessert FEV ₁ und Lebensqualität	CINQAERO®
Benralizumab	IL-5Ra	Depletion der Eosinophilen und Basophilen reduziert Exazerbationen, verbessert FEV ₁ und Lebensqualität	Fasenra®
Dupilumab	IL-4Ra	reduziert Exazerbationen verbessert FEV ₁ , Symptome und Lebensqualität	Phase III
Fevipirant	PGD2	reduziert Eosinophile verbessert FEV ₁	Phase III
Tezepelumab	TSLP	reduziert Eosinophile, FeNO, IgE verbessert Exazerbationen und FEV ₁	Phase III

(Quelle: mod. nach A. ten Brinke)

mab (Anti-IL-5) reduziert die Exazerbationsrate um 53 Prozent und senkt den Verbrauch von oralen Kortikosteroiden (9), auch Reslizumab (Anti-IL-5) senkt die Exazerbationsrate um 54 Prozent (10), so ten Brinke. Weitere Biologika sind in Entwicklung.

Beim nicht eosinophilen schweren Asthma ist die Auswahl an medikamentösen Mitteln vergleichsweise kleiner. Minimal-invasive Verfahren wie die bronchiale Thermoplastie und die gezielte Lungendenerivation können Linderung verschaffen. Bei der bronchialen Thermoplastie werden die Wände der Atemwege von überschüssiger glatter Bronchialmuskulatur mittels 65 Grad Wärme entlastet. Dadurch dilatieren die Atemwege, das Atmen fällt leichter, und die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation sinkt. Bei der gezielten Lungendenerivation führt die parasympathische Denervierung zu einer leichten Muskelentspannung im gesamten Bronchialbaum, wodurch blockierte Atemwege geöffnet und die Atmung verbessert werden können. Eine dritte Option ist die Gewichtsreduktion bei Adipösen, was gemäss ten Brinke die Asthmasymptomatik ebenfalls verbessert.

Die Gabe von Azithromycin kann bei unkontrolliertem Asthma entzündungstypunabhängig gegeben werden. Eine Dosis von 500 mg dreimal wöchentlich zusätzlich zur Stan-

dardtherapie ICS plus LABA brachte in der AMAZES-Studie eine signifikante Verringerung der Exazerbationsrate verglichen mit Placebo (11). ▲

Valérie Herzog

Referenzen

1. Chung KF et al.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
2. Dürr S et al.: The integrated care of asthma in Switzerland (INCAS) study: changes in asthma control and perception of health care through asthma education. *Respiration* 2017; 94: 416-423.
3. Rothe T et al.: Diagnosis and management of asthma – the swiss guidelines. *Respiration* 2018; 95: 365-380.
4. Hekking PP et al.: Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 671-680.
5. Ten Brinke A et al.: Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 744-748.
6. Meijer et al.: Accuracy of eosinophils and eosinophil cationic protein to predict steroid improvement in asthma. *Clinical Experimental Allergy* 2002; 32: 1096-1103.
7. Price DB et al.: Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Resp Med* 2015; 3: 849-858.
8. Rodrigo GJ et al.: Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
9. Bel EH et al.: Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189-1197.
10. Castro M et al.: Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*; 3: 355-366.
11. Gibson PG et al.: Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659-668.
12. GINA Asthma Guidelines, Update 2018; <http://ginasthma.org/download/832/>

Quelle: «Respiratory emergencies: severe asthma». Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP), 24./25. Juni 2018, St. Gallen.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Bei schweren Exazerbationen das Risiko für erneute Attacken abchecken.
- ▶ Die Inhalationstechnik überprüfen.
- ▶ Den Asthmaphänotyp zu bestimmen, hilft, die Therapie zu verbessern.