

Schweres Asthma ist schwierig zu behandeln

Therapie am Phänotyp orientieren

Patienten mit schwerem Asthma haben nicht nur ein erhöhtes Exazerbationsrisiko, sondern leiden vermehrt auch an Depressionen, Ängsten und Schlafstörungen. Neue Wirkstoffe erlauben eine phänotypisch gezielte Therapie.

Schweres Asthma ist mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen und Notfallaufnahmen im Spital verbunden. Darunter leidet auch die Lebensqualität, was sich unter anderem in Einschränkungen der Aktivität bemerkbar macht. Zudem kommt es zu einer erhöhten Prävalenz von Ängsten, Depressionen und Schlafstörungen, erklärte Prof. Daiana Stolz, leitende Ärztin Pneumologie am Universitätsspital Basel.

Kontrolle, Compliance, Komorbiditäten

Rund 5 bis 10 Prozent der Patienten mit schwerem Asthma sprechen auf etablierte Therapien nicht adäquat an, so die Pneumologin. Laut GINA (Global Initiative for Asthma) gilt ein Asthma dann als unkontrolliert, wenn in den letzten vier Wochen drei oder vier der folgenden Episoden aufgetreten sind: mehr als zweimal pro Woche auftretende Asthmasymptome am Tag, Aufwachen des Patienten aufgrund nächtlicher Symptome und der Einsatz eines Relievers mehr als zweimal pro Woche. Bei diesem unkontrollierten Asthma umfasst das weitere Vorgehen mehrere wichtige Schritte: Die Inhalationstechnik des Patienten ist zu überprüfen, die Compliance mit der Medikation, die Diagnose sowie das Vorliegen möglicher Komorbiditäten. Die Behandlung selbst folgt dem bekannten Stufenschema.

Neuigkeiten auf dem Gebiet der Therapie sind auf die Feststellung des spezifischen entzündlichen Phänotyps zurückzuführen. «Die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen zielen häufig auf nur einen Teilaspekt der Erkrankung ab, die Wirkungen sind also spezifisch für einen Phänotyp», erklärte die Expertin. Behandlungen seien zudem häufig kostenintensiv und/oder potenziell toxisch, auch daher sei eine gezielte Therapie sinnvoll. Die entzündlichen Phänotypen umfassen den gemischt granulozytären (3%), den neutrophilen (16%) und den paucigranulozytären Phänotyp (40%). Am häufigsten ist allerdings der eosinophile Phänotyp mit 41 Prozent (1). Die Bluteosinophilie gilt als wichtiger Risikofaktor für Exazerbationen, sie erhöht das Risiko auf zwei und mehr Exazerbationen um den Faktor 1,5; Patienten mit einer Eosinophilenzahl von $> 300/\mu\text{l}$ hatten eine 30-prozentige Erhöhung der Rate der schweren Exazerbationen (2, 3).

Für die phänotypengezielte Behandlung steht seit Kurzem der Interleukin-5-Rezeptor-Antikörper Benralizumab (Fasenra®)

zur Verfügung, berichtete Univ.-Prof. Marco Idzko, Leiter der Klinischen Abteilung für Pulmologie an der Medizinischen Universität Wien. Basis der Zulassung waren die Ergebnisse von zwei randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studien, die 2016 veröffentlicht wurden: SIROCCO (48 Wochen) und CALIMA (56 Wochen) (4, 5). Die insgesamt 2510 Patienten hatten eine Erhaltungstherapie mit einer moderaten bis hohen Dosis ICS plus LABA und im Jahr vor Einschluss in die Studie mindestens zwei dokumentierte Exazerbationen, die eine zusätzliche Behandlung mit systemischen Steroiden erforderlich machte. Nach Randomisierung erhielten die Patienten zu ihrer gewohnten Asthma-therapie zunächst drei Dosen Benralizumab 30 mg (s.c. alle 4 Wochen) oder ein Plazebo. Mit einer Dosierung von 30 mg alle acht Wochen bis zum Studienende konnte eine Reduktion der Exazerbationen um bis zu 51 Prozent und eine Verbesserung der Lungenfunktion von bis zu 160 ml erzielt werden (4).

Signifikante Verbesserung – inklusive Riechen und Schmecken

Die Zugabe von Benralizumab reduzierte zudem die OCS-Dosis signifikant um 75 Prozent (vs. 25% unter Plazebo); zwei Drittel der Patienten konnten um ≥ 50 Prozent reduzieren, während rund 50 Prozent ihre OCS komplett absetzen konnten (6). «Ausserdem reduzierte der Antikörper die Gesamtrate der Asthmaexazerbationen um bis zu 70 Prozent und diejenigen, die zu einer Notfallaufnahme oder Hospitalisierung führten, um bis zu 93 Prozent. «Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Plazebo», betonte der Experte. Erste Erfahrungen aus der Praxis scheinen die Wirksamkeit zu bestätigen: Idzko stellte den Fall eines Patienten mit seit acht Jahren «therapieresistentem» Asthma vor, der seit Jahren weder riechen noch schmecken kann. Einige Wochen nach Einleitung der Therapie mit Benralizumab hatte sich die FEV₁ um 770 ml, die Vitalkapazität um 300 ml verbessert. Ausserdem konnte der Patient wieder riechen und schmecken. ▲

Lydia Unger-Hunt

Quelle: «Severe Eosinophilic Asthma: Latest News on Anti-Eosinophilic Therapy». Satellitensymposium von Astra Zeneca im Rahmen der Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie (SGP), 24./25. Juni 2018, St. Gallen.

Referenzen

1. Schleich FN et al.: Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
2. Price D et al.: Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 1–12.
3. Price DB et al.: Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11): 849–858.
4. Bleecker ER et al.: Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115–2127.
5. FitzGerald JM et al.: Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128–2141.
6. Nair P et al.: Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(25): 2448–2458.