

Asthma bronchiale

Aktuelle Therapiestrategien

Die Asthmatherapie ist im Wandel! Bei leichten Asthmaformen hat die bedarfsweise Therapie von Fixkombinationen aus Inhalationssteroiden und Formoterol Einzug in die Leitlinien gehalten. Bei einem schweren Asthma wird durch immer mehr Biologika und zielgerichtete Therapie die Auswahl erweitert und eine individualisierte Therapie ermöglicht – auch für diejenigen, die bisher aufgrund ihres Biomarker-Profiles nicht in die Subgruppe der Typ-2-Asthmatiker passten.

Mit geschätzten 262 Millionen Asthmatikern weltweit ist Asthma ein globales Gesundheitsproblem. Es sei charakterisiert durch episodische oder persistierende respiratorische Symptome und eine Einschränkung des Atemflusses, berichtete Dr. Camillo Ribi aus Lausanne. Die Atemprobleme sind die Folge von Bronchokonstriktion, Verdickung der Wände der Atemwege sowie einer erhöhten Schleimproduktion. Die fortschreitenden Erkenntnisse zu der komplexen Pathophysiologie führten zu einem besseren Verständnis der verschiedenen Phänotypen des Asthmas. Die schweren Asthmaformen werden heute in erster Linie in zwei Entzündungstypen unterschieden: Das Asthma mit und das ohne eine Dominanz der TH2-Entzündung. Beide Formen werden jeweils in weitere Subtypen unterteilt. Diese Unterteilungen führten wiederum zur Entwicklung zielgerichteter Therapien, mit denen die Hauptsignalwege des jeweiligen Phänotyps gezielt gehemmt werden.

Beim TH2-gesteuerten Asthma spielt die T-Helferzelle vom Subtyp 2 eine zentrale Rolle, während das Non-TH2-Asthma vor allem durch TH1- und TH17-Helferzellen gesteuert wird. Nur die TH2-Phänotypen sprechen gut auf eine Kortikoidtherapie an. Die meisten der bisher entwickelten Biologika zielten auf die TH2-gesteuerte Inflammation.

Ist es wirklich ein schweres Asthma?

Asthma verläuft überwiegend in Schweregraden, bei denen eine konsequente Langzeittherapie mit inhalativen Substanzen im Vordergrund steht. Nach einer niederländischen Studie benötigt etwa ein Viertel (24%) der Asthmatiker eine sehr intensive Therapie, entweder als Kombination aus hoch dosierten Inhalationssteroiden und einem lang wirksamen Beta-mimetikum (ICS/LABA) oder als Kombination aus mittel dosierten ICS/LABA mit zusätzlich oralen Kortikosteroiden (1). 17 Prozent der Asthmatiker haben ein schwer zu behandelndes Asthma, d. h. sie erreichen trotz intensiver Therapie nur eine schlechte Asthmakontrolle; darunter sind allerdings auch Patienten mit einer schlechten Therapiecompliance oder einer fehlerhaften Inhalationstechnik. Ein schweres Asthma, bei dem es trotz intensiver Therapie, überprüfter guter Adhärenz und guter Inhalationstechnik dennoch bei einer schlechten Asthmakontrolle bleibt, haben 3,7 Prozent.

In einem aktuellen Review wurden die Empfehlungen zur Therapie für Patienten mit einem schweren Asthma in einem Algorithmus zusammengefasst (2). Darin wird die Wichtigkeit betont, zwischen schwer behandelbarem und schwerem Asthma zu unterscheiden.

In einem ersten Schritt sollte die Asthmadignose reevaluiert werden. Es gibt viele Erkrankungen, die asthmaähnliche Symptome auslösen können: Zu den intrathorakalen Differenzialdiagnosen zählen andere Lungenerkrankungen, die zur Atemwegsobstruktion führen (COPD, Bronchiolitis, Sarkoidose, Pneumonitis), angeborene Lungenerkrankungen (zystische Fibrose, ziliäre Dyskinesie, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, chronische Herzinsuffizienz und das Löffler-Syndrom; extrathorakal können Komorbiditäten wie Adipositas, Rhinosinusitis, GERD und Angststörungen eine Dyspnoe fördern, und auch eine VCD (vocal cord dysfunction) sollte ausgeschlossen werden. Darüber hinaus gebe es auch

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Mangelnde Adhärenz und schlechte Inhalationstechnik sind die wesentlichen Probleme in der Therapie von Patienten mit mittelgradigem bis schweren Asthma.
- ▶ Kein SABA sollte heute ohne eine Controller-Therapie eingesetzt werden.
- ▶ Eine Bedarfstherapie mit einer ICS/Formoterol-Fixkombination ist bei leichten Asthmaformen so effektiv wie eine ICS-Dauertherapie.
- ▶ Bluteosinophile und FeNO, die klassischen Marker des eosinophilen Asthmas, sind bei adipösen Asthmatikern unzuverlässig.
- ▶ Die auf dem Markt befindlichen Biologika sind vor allem bei Asthmatikern mit Typ-2-Asthma effektiv; neue Ansätze werden auch bei anderen Asthma-Subtypen Fortschritte bringen.

Orale Kortikoide erhöhen Risiko für schwere COVID-19-Verläufe

Asthmatiker haben kein erhöhtes Risiko, sich nach Kontakt mit SARS-CoV-2 anzustecken, als Menschen ohne Asthma. Auch das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 ist nicht erhöht, solange sie nicht mit oralen Kortikosteroiden (OCS) behandelt werden (17). Dagegen ist die kürzliche (in den letzten 120 Tagen vor Infektion) oder aktuelle Anwendung oraler Kortikosteroide mit einem erhöhten Risiko für mittelgradige bis schwere COVID-Verläufe sowie mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (17). «Das sollte ein weiterer Ansporn sein, die Patienten, die immer noch orale Kortikoide einnehmen, auf eine Biologikatherapie umzustellen», betonte Ribi.

«Asthma-plus»-Erkrankungen, betonte Ribi; dazu zählten beispielsweise die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Wenn die Spirometrie nicht den typischen Befund einer reversiblen Obstruktion, sondern einen Normalbefund oder eine irreversible Obstruktion oder andere Abnormalität ergibt, empfiehlt die WHO eine probatorische Therapie mit oralen oder inhalativen Kortikosteroiden (ICS) (3). Führt diese Therapie zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, gilt die Asthmad Diagnose als bestätigt. Ansonsten sollte als nächste diagnostische Massnahme ein Methacholin-Belastungstest erwogen werden; fällt dieser ebenfalls negativ aus, kann ein Asthma im Grunde ausgeschlossen werden. Ansonsten sollte die Asthmatherapie gemäss den Leitlinien erfolgen und bei fehlender Besserung nach beeinflussenden Komorbiditäten gesucht werden (3).

Paradigmenwechsel in der Bedarfstherapie

Das wohl wichtigste Problem bei Asthma, wie auch bei anderen chronischen Erkrankungen, die eine Langzeittherapie erforderlich machen, ist die fehlende Adhärenz mit der anti-entzündlichen Therapie. Selbst nach einem schweren Asthmaanfall hatten in einer Studie 7 Tage nach Entlassung aus dem Spital die Hälfte der erwachsenen Asthmatiker die Therapie mit oralen und inhalativen Kortikosteroiden nicht mehr eingenommen (4).

Dieses Adhärenzproblem sowie die Tatsache, dass die häufige Anwendung kurzwirksamer Betamimetika (SABA) das Risiko für schwere Langzeitverläufe und Asthma-Todesfälle steigert, führten in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel im Asthmanagement. Deshalb wird heute in den GINA-Leitlinien bei leichten Schweregraden eine Bedarfstherapie mit der Fixkombination aus Inhalationssteroid und dem Betamimetikum Formoterol, das eine schnell einsetzende und lang anhaltende Bronchodilatation vermittelt, empfohlen (5). Denn es wurde gezeigt, dass die ICS/Formoterol-Fixkombination als Bedarfsmedikation die Exazerbationsrate besser reduziert als die bedarfsweise Gabe eines kurzwirksamen Beta-Agonisten und ebenso wirksam ist wie die Controller-Dauertherapie mit einem ICS (6). Allerdings bleiben sowohl unter der ICS-Dauertherapie als auch unter der bedarfsweisen Therapie mit ICS/Formoterol etwa 10 Pro-

zent an Patienten übrig, die auch weiterhin schwere Exazerbationen haben (6). «Das zeigt, dass sogar ein leichtes Asthma eine schwerwiegende Erkrankung ist, die zu schweren Exazerbationen führen kann», betonte Ribi.

10 Minuten Instruktion verbessern die Inhalationstechnik

Ausser einer mangelnden Adhärenz kann auch eine schlechte Inhalationstechnik das Therapieergebnis negativ beeinflussen. In einer Studie, in der die korrekte Inhalationstechnik bei verschiedenen Inhalatoren überprüft und mit den Therapieergebnissen der Patienten abgeglichen wurde, wurde gezeigt, dass die Anwendungsfehler nicht nur sehr häufig, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für nicht kontrolliertes Asthma assoziiert waren (7). Die gute Nachricht: Nach nur 10 Minuten Instruktion durch medizinisches Personal die Inhalationstechnik verbessern und die Rate an Patienten mit kontrolliertem Asthma signifikant erhöhen kann. 3 Monate nach der Unterweisung war im Vergleich zur Kontrollgruppe, die die Inhalatoren ohne eine solche Unterweisung anwendete, eine Reduktion an Asthma-Exazerbationen zu verzeichnen (8).

Insbesondere bei allergischen Patienten sollte eine Reduktion der Asthmatrigger angestrebt werden. Bei Patienten mit einer Allergie gegen Hausstaubmilben sollte eine orale Immuntherapie erwogen werden, so die Empfehlung der GINA (5). Weiterhin sollten auch Komorbiditäten berücksichtigt und behandelt werden. So beeinträchtigt auch ein metabolisches Syndrom als Komorbidität synergistisch die Lungenfunktion der betroffenen Asthmatiker (9).

Schweres Asthma erfordert weitere Diagnostik

Wenn man die Diagnose, die Asthmakontrolle sowie den Einfluss von Komorbiditäten überprüft hat und immer noch keine gute Asthmakontrolle erreicht, ist von einem schweren Asthma auszugehen. Nun sollten Asthmaparameter wie die Eosinophilenzahl und fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) bestimmt werden. Weitere typische Komorbiditäten wie atopische Dermatitis, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), allergische Rhinitis, eosinophile Pneumonie und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss-Syndrom) sollten evaluiert werden (10). Man sollte beachten, dass Komorbiditäten wie Rauchen und Adipositas die Biomarker beeinflussen. Eine Studie hat gezeigt, dass bei adipösen Asthmatikern keine Korrelation der Biomarker IgE, FeNO und Bluteosinophile mit der Eosinophilie im Sputum gefunden wurde (11). Daher werden adipöse Asthmatiker oft dem Non-Typ-2-Asthma zugeordnet, «aber möglicherweise liegt hier eine schlechte Abschätzbarkeit durch Biomarker vor», gab Ribi zu bedenken.

Personalisierte Therapie bei schwerem Asthma

Die breite Auswahl an effektiven Antikörpertherapien macht heute eine personalisierte Therapie in Abhängigkeit von Biomarkern und Komorbiditäten möglich. Patienten mit einem schweren Asthma, die auf orale Kortikoide eingestellt sind, können heute auf eine Antikörpertherapie umgestellt werden (2). Bei hohen Eosinophilenzahlen stehen Anti-IL-5, Anti-IL-4 oder ein IL-4-Rezeptor-Antikörper zur Auswahl, bei

niedrigen Eosinophilenzahlen sollte der IL-4-Rezeptor-Antikörper gewählt werden. Anschliessend können die oralen Kortikosteroide ausgeschlichen werden. Patienten ohne eine orale Steroidtherapie sollten in Abhängigkeit von den Eosinophilenzahlen im Blut und dem FeNO einen passenden Antikörper erhalten.

Eine relativ neue Entwicklung ist die zielgerichtete Therapie gegen TSLP (thymic stromal lymphopoietin), einem Zytokin, das sehr weit am Anfang der Entzündungskaskaden von den Epithelzellen als Reaktion auf einen Pathogenkontakt gebildet wird. Die therapeutische Hemmung dieses Zytokins ist sowohl bei der Typ-2-Entzündung als auch bei der Non-Typ-2-Entzündung hilfreich. In einer Post-hoc-Analyse wurde gezeigt, dass der gegen TSLP gerichtete Antikörper Tezepelumab bei Patienten mit schwerem Asthma effektiv in der Senkung der Asthmaexazerbationen war – und zwar sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Eosinophilenzahlen (12).

Der neue TSLP-Antikörper Tezepelumab bietet sich somit vor allem bei niedrigen Eosinophilenzahlen und einem niedrigen FeNO an, ein Anti-IL-5 vor allem bei allergischem Asthma. Bei sehr hohen Eosinophilenzahlen (>1500 Zellen/ μ l) sollte ein Antikörper gegen IL-5 oder gegen den IL-5-Rezeptor gewählt werden (2). Nach 4 bis 6 Monaten muss das Therapieansprechen erhoben werden, um bei der Krankenversicherung bei Ansprechen eine Fortsetzung der Therapie zu beantragen oder bei Nichtansprechen auf eine andere Substanz zu wechseln.

Weitere zielgerichtete Therapien sind in der Entwicklung, wie zum Beispiel der IL-33-Rezeptor-Antikörper Astegolimab. IL-33 ist ein von Epithelzellen abgegebenes Alarmin, das sehr früh in der Entzündungskaskade unter dem Einfluss von Allergenen und Proteasen in eine biologisch hochaktive Form umgewandelt wird (14). Es ist sowohl für die TH2-getriggerte als auch für die eher neutrophile Entzündungsreaktion wichtig. IL-33 aktiviert viele an der Entzündung beteiligte Zellen, wie eosinophile und neutrophile Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen und Endothelzellen. In einer Pilotstudie, in der Patienten mit schwerem Asthma und überwiegend niedrigen Eosinophilenzahlen mit Astegolimab behandelt wurden, wurde im Vergleich zur Placebogruppe die Exazerbationsrate signifikant reduziert (15).

JAK-Inhibition jetzt auch bei Asthma

Ein weiterer neuer Ansatz ist die Hemmung intrazellulärer Signalwege durch JAK-Inhibitoren. Insbesondere die Hemmung von JAK1 und JAK2 ist nach aktuellen Daten effektiv in der Reduktion der Signalübertragung verschiedener inflammatorischer Zytokine wie IL-4, IL-13 und IL-5 (13).

Viele der JAK-Inhibitoren wurden bereits erfolgreich in der Rheumatherapie eingesetzt. Sie werden überwiegend oral eingenommen. Für die Asthmatherapie wird nun mit

GDC-0214 ein JAK-Inhibitor zur Inhalation bei Asthmatikern geprüft. In einer Phase-I-Studie konnte gezeigt werden, dass die einmal tägliche Inhalation von GDC-0214 über 14 Tage dosisabhängig zur Reduktion des Entzündungsmarkers FeNO führt (16).

Offen bleibt immer noch die Frage, ob, wann und wie solche Therapien mit Biologika oder JAK-Inhibitoren wieder beendet werden sollten. ▲

Adela Žatecky

Quelle: Allergy and Immunology Update (AIU) 2022, 28.-29. Januar 2022, online.

Referenzen:

- Hekking PW et al.: The prevalence of severe refractory asthma. *JACI*. 2015;135:896-902.
- Bruselle GG, Koppelman GH: Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386:157-171.
- Gherasim A et al.: Confounders of severe asthma: diagnoses to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):29.
- Krishnan JA et al.: Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1281-1285.
- GINA: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf>.
- O'Byrne PM et al.: Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876.
- Price DB et al.: Inhaler Errors in the CRITICAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1071-1081.e9.
- Schuermans D et al.: Impact of a single 10 min education session on asthma control as measured by ACT. *Respir Med*. 2018;143:14-17.
- Forno E et al.: Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):304-11.e8.
- Bruselle GG, Koppelman GH: Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-171.
- Lugogo N et al.: Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1096-1104.
- Menzies-Gow A et al.: Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809.
- Tamari M et al.: Emerging targeted therapeutics underscore immunologic heterogeneity of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):719-721.
- Cayrol C et al.: Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nat Immunol*. 2018;19(4):375-385.
- Kelsen SG et al.: Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):790-798.
- Braithwaite IE et al.: Inhaled JAK inhibitor GDC-0214 reduces exhaled nitric oxide in patients with mild asthma: A randomized, controlled, proof-of-activity trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):783-789.
- Adir Y et al.: COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):361-367.e13.