

# Bei schwerem Asthma Entzündungstyp bestimmen

**Wenn die Asthmatherapie mit ICS/LABA trotz Dosisescalation die Symptome nicht mehr ausreichend kontrolliert, können bei schwerem Asthma Biologika eingesetzt werden. Voraussetzung dafür seien eine Basisuntersuchung und die Bestimmung des Entzündungstyps, wie Dr. Christian Clarenbach, Pneumologie, Universitätsspital Zürich, am FOMF Pneumologie in Zürich ausführte.**

Vor einiger Zeit ist es bezüglich der Bedarfstherapie bei Asthmapatienten zu einem Paradigmenwechsel gekommen. Die alleinige Benützung eines kurz wirksamen Betamimetikums (SABA) (z. B. Salbutamol/Ventolin®) ist von den GINA-Guidelines nicht mehr empfohlen. Die SABA-Therapie galt während 50 Jahren als First-Line-Therapie bei leichtem Asthma.

Ein SABA allein lindert zwar die Asthmasymptome kurzfristig, doch lässt die bronchodilatatorische Wirkung aufgrund einer Downregulation der Betarezeptoren mit der Zeit nach, die Hyperreagibilität kann zunehmen. Zudem hält ein SABA die allergische oder die eosinophile Atemwegsentszündung nicht auf. Aus diesen Gründen ist bereits bei mildem Asthma (Stufe 1 und 2) eine Kombination von inhalativem Kortikosteroid (ICS) und dem lang wirksamen Betamimetikum (LABA) Formoterol zur Bedarfstherapie empfohlen, um Exazerbationen zu verhindern. Dieselbe Kombination dient weiter zur Erhaltungstherapie (Stufe 3), bei zunehmender Schwere des Asthmas wird die antientzündliche Komponente erhöht (Stufe 4 und 5) (1).

Kann mit der ICS/LABA-Kombination nach Dosisescalation des ICS keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht werden, ist die Zugabe eines lang wirksamen Antimuskarinikums (LAMA) oder eines Biologikums zu bevorzugen, alternativ auch systemische Kortikosteroide und Azithromycin als nächste Option (Stufe 5). Auf dieser Stufe empfehlen die

Guidelines eine Phänotypisierung, um eventuell eine spezifischere Behandlung anbieten zu können. Die Fragestellung dabei betrifft die Art der Entzündung, insbesondere ob eine T-Helferzellen-(Th-)2-induzierte Entzündung vorliegt. Ein Th2-high-Asthma, wozu das allergische und das eosinophile Asthma zählen, spricht auf inhalative Steroide besser an als ein Th2-low-Asthma (neutrophiles Asthma, Adipositas, Rauchen), und es stehen zugelassene Th2-gerichtete Biologika zur Verfügung (Tabelle), was bei Th2-low-Asthma noch nicht der Fall ist.

### Allergischer Phänotyp

Auf eine allergische Genese weist ein rein saisonales oder ortsabhängiges Auftreten der Asthmasymptome hin, ebenso eine Beteiligung mehrerer Organe wie Nase, Augen und untere Atemwege. Liegen zusätzliche Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie beispielsweise eine atopische Dermatitis oder eine Nahrungsmittelallergie vor oder besteht eine positive Familienanamnese, ist das ebenfalls ein starker Hinweis auf einen allergischen Ursprung ebenso wie die Linderung der Symptome durch orale Antihistaminika.

Prick-Tests helfen, die Allergene zu identifizieren. Zu den 3 häufigsten ganzjährigen Allergenen gehören Hausstaubmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* [d1]), Katzen (e1) und Hundepithel (e5). Optional können noch Schimmelpilz (*Alternaria alternata* [m6]) oder die Hausstaubmilbe *D. farinae* (d2) abgeklärt werden, die mit der Hausstaubmilbe (d1) häufig Kreuzallergien induziert. Die 3 häufigsten saisonalen Allergene umfassen Birke (t3), das auch Erle und Hasel abdeckt, Esche (t15) (inkl. Ölbaum und Olivenpollen) sowie Lieschgras (g6) (inkl. Roggen). Im Tessin und in der Romandie kann optional noch auf Beifuss (w6) getestet werden.

### Wann sollen Biologika eingesetzt werden?

Voraussetzung für eine Verabreichung von Biologika ist eine Basisuntersuchung (3). Diese umfasst die Bestätigung des schweren Asthmas nach Überprüfung der Adhärenz und der Inhalationstechnik, die Abklärung der Exazerbationshäufigkeit, die allergische Genese, Komorbiditäten und weitere Trigger wie Rauchen, Allergene und Aspirationen. Eine

## KURZ & BÜNDIG

- ▶ Zur Bedarfs- und Erhaltungstherapie bei Asthma mit ICS/Formoterol behandeln.
- ▶ Die Dosis der antientzündlichen Komponente mit zunehmender Erkrankungsschwere erhöhen.
- ▶ Bei schwerem Asthma Phäno- bzw. Entzündungstyp bestimmen.
- ▶ Vor dem Einsatz von Biologika Basisabklärungen durchführen.

Tabelle:

### Th2-gerichtete, zugelassene Biologika

Biologikum	Zielzytokin	Indiziert bei	Dosierung
Dupilumab (Dupixent®)	IL-4 $\alpha$ IL-13 $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"><li>• atopische Dermatitis</li><li>• schweres Asthma</li><li>• chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen</li></ul>	initial 600 mg s.c., dann 300 mg s.c. alle 2 Wochen
Mepolizumab (Nucala®)	IL-5	<ul style="list-style-type: none"><li>• eosinophiles Asthma bronchiale</li><li>• chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen</li><li>• eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis</li></ul>	100 mg s.c. alle 4 Wochen  300 mg s.c. alle 4 Wochen
Reslizumab (Cinqaero®)	IL-5	<ul style="list-style-type: none"><li>• eosinophiles Asthma bronchiale</li></ul>	max. 3 mg/kg KG i.v. alle 4 Wochen
Benralizumab (Fasenra®)	IL-5 $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"><li>• eosinophiles Asthma bronchiale</li></ul>	30 mg s.c. in Woche 0, 4, 8, dann alle 8 Wochen
Omalizumab (Xolair®)	IgE	<ul style="list-style-type: none"><li>• allergisches Asthma bronchiale</li><li>• Nasenpolypen</li><li>• chronisch spontane Urtikaria</li></ul>	75–600 mg s.c. alle 4 Wochen, adaptiert nach Körpergewicht und IgE 300 mg s.c. alle 4 Wochen

Abkürzungen: IL: Interleukin; IgE: Immunglobulin E  
Quelle: mod. nach (2)

Abhängigkeit von systemischen Kortikosteroiden muss ebenfalls überprüft werden.

Nach der Bestätigung des schweren Asthmas und der Behandlungsoptimierung empfiehlt es sich, zum Nachweis einer Th2-Komponente eine Bluteosinophilie ( $\geq 150/\mu\text{l}$  [1]) und das fraktionierte exhalierete Stickstoffmonoxid (FeNO) ( $\geq 20$  ppb [1]) zu bestimmen. Bei Patienten unter einer Therapie mit einem systemischen Kortikosteroid muss dieses erst abgesetzt und die Bestimmungen 2 Wochen nach der letzten Dosis vorgenommen werden.

Schliesslich ist eine Gewichtung der Komorbiditäten nach Schweregrad (wie z. B. schwere atopische Dermatitis, eosinophile Pneumonie, perenniale Allergie) vorzunehmen sowie die Lebensqualitätseinbusse zu berücksichtigen (3).

Dass Biologika zu einem Rückgang der Exazerbationshäufigkeit führen können, zeigte eine amerikanische Real-World-Studie mit 1884 Patienten mit schwerem Asthma. Die Studie lief zwischen Februar 2018 und Februar 2020. Die im Durchschnitt 54-jährigen und zu 60 Prozent weiblichen Patienten wurden entweder mit Biologika, systemischen Kortikosteroiden oder keiner von beiden Medikamentenklassen behandelt. Als definierte Endpunkte galten die jährliche Ex-

azerbationsrate und die Häufigkeit der asthmbedingten Notfallstationsbesuche und der Hospitalisationen. Nach Studienende zeigte sich, dass diese 3 Ereignisse in der Gruppe mit Biologika am wenigsten vorkamen. Im Vergleich zu der Phase vor dem Start mit Biologika sanken die jährlichen Raten der Exazerbationen, Notfallstationsbesuche oder Hospitalisierungen jeweils signifikant um 57, 53 und 59 Prozent (4). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Asthma bronchiale». FOMF Pneumologie Update Refresher, 7. Mai 2022, Zürich.

Referenzen:

1. GINA-Empfehlungen für Asthma 2022. <https://ginasthma.org/>
2. Kühn M et al.: TH2-Immunantwort: Bedeutung und therapeutische Beeinflussung. *Swiss Med Forum.* 2021;21(1-2):13-17.
3. Buhl R et al.: Effective management of severe asthma with biologic medications in adult patients: a literature review and international expert opinion. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(2):422-432. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.059.
4. Trevor J et al.: Severe asthma exacerbations in the United States: Incidence, characteristics, predictors, and effects of biologic treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(5):579-587. e1. doi:10.1016/j.anai.2021.07.010.