

Schweres Asthma

Personalisiertes Asthma-Management mit Biologika als add-on Behandlungsoption

KONGRESS Ärztekongress Davos

Patienten mit Asthma können heutzutage auch bei schweren Formen gut therapiert werden, wenn sie der individuell passenden Behandlung zugeführt werden. Langzeitgebrauch von oralen Kortikosteroiden (OCS) ist aufgrund der damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen problematisch. Der Einsatz von Biologika als Zusatztherapie ist eine sinnvolle Strategie zur Reduzierung von OCS und zur Verbesserung der Lebensqualität. Um die individuell passende Antikörpertherapie zu wählen, ist das Bestimmen des Asthma-Phänotyps hilfreich.

■ (mp) Asthma und COPD sind die häufigsten obstruktiven Atemwegserkrankungen und spielen in der ambulanten Patientenversorgung eine wichtige Rolle. Etwa 4–7% der Schweizer Bevölkerung leidet unter Asthma. Typische klinische Manifestationen sind respiratorische Symptome wie Atemnot, thorakales Engegefühl, Husten wie auch Pfeifen und Giemen. Die Symptome variieren im Verlauf der Zeit, unter anderem in Abhängigkeit von der Saisonalität und viralen Infekten. Insbesondere bei schweren Formen ist ein interdisziplinäres Management erforderlich. Anlässlich des Ärztekongresses Davos gab Prof. Dr. med. Jörg D. Leuppi, Chefarzt, Kantonsspital Baselland, eine aktuelle Übersicht zur Asthmatherapie im Zeitalter von Biologika [1]. Rund 5–10% der Asthmabetroffenen leiden an schwerem oder schwierig zu behandelndem Asthma, welches meist in Zusammenarbeit mit einem Pneumologen oder Allergologen behandelt wird [2,3]. Um schweres Asthma handelt es sich, wenn trotz optimaler Therapieadhärenz und maximaler Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) in Höchstdosis plus mindestens einem weiteren Langzeitmedikament und gege-

benenfalls der Gabe oraler Steroide (OCS) eine unverändert schlechte Lungenfunktion, häufige steroidpflichtige oder zur Hospitalisierung führende Exazerbationen und die Kriterien eines teilweise kontrollierten oder unkontrollierten Asthmas vorliegen [1,4]. Das Risiko für schwere Exazerbationen ist bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma erhöht und damit einhergehend auch das Hospitalisations- und Mortalitätsrisiko. Ungefähr ein Viertel der Patienten mit schwerem Asthma berichten von vier oder mehr Exazerbationen jährlich [12].

Höhe der Eosinophilie korreliert mit Asthma-Outcome

Schweres Asthma schliesst verschiedene Phänotypen ein, welche sich hinsichtlich klinischer Manifestationen, pathophysiologischer Mechanismen und Therapieansprechen unterscheiden [5]. Die beiden häufigsten klinischen Phänotypen sind durch eine eosinophile Entzündung charakterisiert und werden als primär allergisches «early-onset» respektive eosinophilenlastiges «adult-onset» Asthma bezeichnet. In der komplexen Pathophysiologie dominiert eine

Th2-Immunantwort (Tab. 1) [1,6,8]. «Angepasst auf andere Ko-faktoren ist die Höhe der Eosinophilie ein Risikofaktor für erhöhte Exazerbationshäufigkeit und die Schwere des Asthma», erklärt Prof. Leuppi. Dies korreliert mit einer schlechteren Asthmakontrolle. In einer im *Lancet Respiratory Medicine* erschienenen epidemiologischen Studie von Price et al. konnte diese Korrelation statistisch nachgewiesen werden [9]. Als klinische Biomarker von eosinophilem Asthma fungieren die Eosinophilenzahl im Blut und im Sputum sowie erhöhte Werte des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) [7]. Die vermehrte Aktivierung und Rekrutierung von Eosinophilen wirkt entzündungsfördernd. Unter dem Einfluss von Chemokinen wandern Eosinophile vom Knochenmark zu den Bronchialwänden. Dort akkumulieren sie und aktivieren Mediatoren, was zur Schädigung der Atemwege beiträgt. Laut Angaben der «Global Initiative for Asthma» (GINA) liegt in ungefähr der Hälfte aller Fälle von schwerem Asthma ein eosinophiler Phänotyp vor [8].

Unter dem Begriff «Type 2 Low Asthma» wird ein bislang noch nicht vollumfänglich charakterisierter Phänotyp zusammengefasst, bei welchem es keinen Hinweis auf eine Allergie, keinen Nachweis einer erhöhten Anzahl von eosinophilen Granulozyten in der Lunge oder im Blut und keinen Hinweis auf eine Th2-induzierte Inflammation gibt (Tab. 1). Das «Nicht-Typ-2-Asthma» sei relativ selten, fasst Prof. Leuppi zusammen und rät zu differenzialdiagnostischen Abklärungen, falls ein Patient mit schwerem Asthma niedrige Typ-2-Marker aufweist [1].

Verringerung systemischer Steroide durch Einsatz von Biologika

Die Asthmabehandlung basiert auf einem Behandlungskreislauf, in welchem die Therapie regelmässig beurteilt, angepasst und das Ansprechen anschliessend überprüft wird [10]. Das von der «Global Initiative for Asthma» vorgeschlagene Behandlungsschema sieht fünf Stufen der Asthmabehandlung vor. In Stufe 5 wird heutzutage als Erhaltungsmedikation ergänzend zu ICS-LABA eine add-on Behandlung mit einem Phänotypen-spezifischen Biologikum empfohlen (Tab. 2). Die langfristigen Ziele des Asthma-Managements sind eine gute Symptomkontrolle sowie die Minimierung des Exazerbati-

Tab. 1 Kriterien für Typ-2-Entzündung		
GINA*	Typ-2-Inflammation bei schwerem Asthma	FeNO ≥20 ppb und/oder Bluteosinophile ≥150/μl und/oder Asthma ist klinisch allergenbedingt
UK Severe Asthma Registry	«Type-2-High»	FeNO ≥25 ppb und Bluteosinophile ≥150/μl
	«Type-2-Low»	FeNO <25 ppb und Bluteosinophile <150/μl

*GINA=Global Initiative for Asthma

nach [1,8]

modifiziert nach [13]

Tab. 2 GINA 2021: Behandlungsschema in Stufe 4 und 5 (für über 12-Jährige)		
	Stufe 4	Stufe 5
«Controller»*	ICS-Formoterol (mittlere Dosierung Erhaltungstherapie)	add-on LAMA phänotypenspezifisch ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R evtl. hochdosiertes ICS-Formoterol
	evtl. plus LAMA oder LTRA oder HDM SLIT oder Wechsel auf hochdosiertes ICS	evtl. plus Azithromycin oder LTRA, evtl. plus niedrig dosierte OCS, unter Berücksichtigung von NW
«Reliever»**	bevorzugt: ICS-Formoterol (niedrigdosiert) bei Bedarf	
	alternativ: kurzwirksamer β2-Agonist (SABA) bei Bedarf	

ICS=inhalative Kortikosteroide, LAMA= langwirksame Anticholinergika, LTRA=Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten, NW=Nebenwirkungen, OCS=orale Kortikosteroide, SABA=kurzwirksame β2-Agonisten, HDM SLIT=sublinguale Immuntherapie gegen Hausstaubmilben

* Controller = Langzeittherapeutika, **Reliever = Bedarfsmedikamente

nach [1,8]

Tab. 3 Gezielte Asthma-Therapie mit Biologikum als add-on		
Klasse	Wirksubstanz	Prädiktoren für gutes Therapieansprechen
anti-IgE	Omalizumab	– Bluteosinophile ≥260/ µl ++ – FeNO ≥20 ppb + – Allergisch bedingte Symptome + – Asthma in der Kindheit +
anti-IL-5/anti-IL5R	Mepolizumab Reslizumab Benralizumab	– Höhere Bluteosinophile +++ – Mehr Exazerbationen im Vorjahr +++ – Asthma im Erwachsenenalter ++ – Nasenpolypen ++
anti-IL4R	Dupilumab	– Höhere Bluteosinophile +++ – Höheres FeNO +++

onsrisikos und der medikamentösen Nebenwirkungen. Der Langzeiteinsatz systemischer oraler Steroide (OCS) erhöht Mortalität und Komplikationsraten, wie Daten verschiedener prospektiver und retrospektiver Studien zeigen, erklärt Prof. Leuppi. Bei schwergradigem Asthma (Eskalation von Stufe 4 zu Stufe 5 gemäss GINA) sollte daher nach Kontrolle der Inhalationstechnik und der Risikofaktoren für Patienten, welche eosinophile oder allergische Biomarker aufweisen, die Einleitung einer Antikörpertherapie in Betracht gezogen werden. Dadurch kann der Langzeitgebrauch von OCS reduziert werden. OCS sieht die aktuelle GINA-Leitlinie bei schwerem Asthma nur noch in Ausnahmen vor, und zwar wenn auch mit hohen Dosen inhalativer Glukokortikoide in Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren (LABA und/oder LAMA) und der Gabe eines Biologikums keine ausreichende Kontrolle zu erreichen ist [11].

Wahl des Biologikums auf Patientenmerkmale abstimmen

Durch die Bestimmung von Biomarkern respektive damit korrelierten Phänotypen ist eine Vorhersage des Ansprechens auf eine jeweilige Antikörpertherapie möglich (Tab. 3) [1,8]. Bei perennialen Allergien und deutlich erhöhter IgE-Konzentration ist der Einsatz eines anti-IgE Antikörpers sinnvoll. Bei deutlich erhöhter Bluteosinophilie (>300 Zellen/µl) sind monoklonale Antikörper gegen Interleukin-5 (IL-5) oder IL-5-Rezeptor-Antikörper besser passend und bei eosinophilem Asthma mit einer Eosinophilie von >150 Zellen/µl und einer erhöhten FeNO-Fraktion in der Ausatemluft kommt eine Therapie mit einem anti-Interleukin-4-Rezeptor-Antikörper infrage. Wird eine solche personalisierte Behandlungsstrategie angewendet, kann die Asthmakontrolle in vielen Fällen erheblich verbessert werden, was sich auch in einer deutlichen Re-

duktion der systemischen Steroide zeigen kann. [1]. Der einzige bisher für Asthma zugelassene humanisierte monoklonale Antikörper gegen IgE ist Omalizumab. Dieses Biologikum wirkt, indem freie IgE-Antikörper gebunden werden, was zu tieferen freien Antikörperwerten und sekundär zu einer Down-Regulation des FcεRI auf Basophilen und Mastzellen führt. Für die gegen IL-5 gerichtete Therapie stehen Mepolizumab, Reslizumab und der IL-5-Rezeptor-Antikörper Benralizumab zur Verfügung. Während Mepolizumab und Reslizumab durch hochspezifische Bindung an IL-5 den Signalweg des Zytokins blockieren und damit die Bildung und das Überleben von Eosinophilen reduzieren, interagiert Benralizumab sowohl mit IL-5Rα als auch mit FcγRIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen. Der Signalweg von IL-4 kann durch den humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper Dupilumab gehemmt werden, welcher an die Rezeptoren IL-4Rα und IL-13-Rezeptor alpha (IL-13Rα) bindet.

Der Referent weist darauf hin, dass die GINA-Empfehlungen auch während der Coronapandemie gelten und eine verordnungsgemässe regelmässige Einnahme von Asthamedikamenten sehr wichtig sei [3]. Parallel zur medikamentösen Behandlung gilt es, eventuelle Komorbiditäten und modifizierbare Risiko- oder Triggerfaktoren (z.B. Allergenexposition, Rauchen) zu eruieren und gegebenenfalls anzupassen.

Literatur:

1. Leuppi JD: Wie die Biologics die Asthmatherapie verändert haben. Prof. Dr. med. Jörg D. Leuppi, Ärztekongress Davos, 11.02.2022.
2. Leuppi JD, et al.: Benralizumab: Der IL-5-Rezeptor als Ziel bei schwerem eosinophilem Asthma. Praxis (Bern 1994) 2019; 108 (7): 469-476.
3. Leuppi J: Neues in der Asthma-Grundversorgung: Praxis 2021; 110(16). DOI:10.1024/1661-8157/a003760.
4. BÄK/KBV/AWMF: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – 4. Auflage, Version 1, 2020 DOI: 10.6101/ÄZQ/000469
5. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P: Severe eosinophilic asthma. J Clin Med 2019; 8(9): 1375.
6. Kühn M, Dimitriou F, Steiner UC, et al.: TH2-Immunantwort: Bedeutung und therapeutische Beeinflussung. Swiss Med Forum 2021; 21(0102): 13-17.
7. Pavlidis S, et al.: "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. Eur Respir J 2019; 53(1): 1800938.
8. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. <https://ginasthma.org>, (letzter Abruf 22.02.2022)
9. Price DB, et al.: Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respirator Med 2015; 3(11): 849-858.
10. Steurer-Stey C: Asthma. medix Guideline, aktualisiert: 11/2021, www.medix.ch (letzter Abruf 22.02.2022)
11. Schweres Asthma: Orale Glukokortikoide stehen hinten an. Allergo J 2020; 29: 74, <https://doi.org/10.1007/s15007-020-2557-7>
12. Wang E, et al.: Characterization of severe asthma worldwide: data from the International Severe Asthma Registry (ISAR). Chest 2020; 157: 790-804.
13. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. <https://ginasthma.org>, (letzter Abruf 22.02.2022)