

Journal für **Pneumologie**

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

BRENNPUNKT WISSENSCHAFT – PNEUMOLOGIE, Jänner 2020 Update

Asthma bronchiale

Buhl R

Journal für Pneumologie 2020; 8 (2), 12-14

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Update Asthma bronchiale*

R. Buhl

■ Bedarfsmedikation

Die Verwendung der Fixkombination eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) mit einem schnellwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum – konkret ICS/Formoterol – nicht nur als Erhaltungs-, sondern auch als reine Bedarfsmedikation (nur bei Symptomen) wird mittlerweile beispielsweise in den GINA-Empfehlungen (<https://ginasthma.org/>) oder in der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma des Deutschen Instituts für Qualität in der Medizin (<https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>) empfohlen.

Richtungsweisend waren die SYGMA1- und -2-Studien [1, 2]. Diese zeigten, dass die Bedarfsmedikation mit einer Kombination aus Budesonid/Formoterol zur Vermeidung von Exazerbationen bei mildem Asthma der GINA-Stufen 1 und 2 gleich wirksam wie eine Budesonid-Erhaltungstherapie war, die Patienten jedoch einer substanzell geringeren ICS-Dosis ausgesetzt waren. Dass diese Studienergebnisse auch in die Praxis übertragbar sind, wurde in der Novel START-Studie nachgewiesen [3]. In dieser offenen Studie erhielten Patienten der GINA-Stufen 1 und 2 nach der Arztdiagnose Asthma entweder nur das raschwirksame Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) Salbutamol bei Bedarf oder ICS/Formoterol bei Bedarf oder ICS als Dauertherapie plus Salbutamol bei Bedarf. Die Ergebnisse fielen ähnlich aus wie in den SYGMA-Studien: Patienten mit ICS/Formoterol bei Bedarf erlitten ähnlich viele Exazerbationen wie Patienten mit ICS als Erhaltungstherapie, aber nur etwa halb so viele wie Patienten mit alleinigem SABA bei Bedarf. Bei den schweren Exazerbationen erwies sich die ICS/Formoterol-Gruppe den beiden anderen sogar als deutlich überlegen [4]. Grund dafür ist, dass in der Praxis bei zunehmenden Beschwerden ICS/Formoterol häufiger genommen



R. Buhl

wird und damit die ICS-Dosis gleichzeitig hochtrierte. Daher sinkt die Zahl der schweren Exazerbationen.

Das Argument, dass bei einer reinen Bedarfsmedikation die Entzündung zwischen den Einnahmzeiten wieder aufflammen könnte, wurde durch die Messung des FeNO als Entzündungsmarker bei Asthma entkräftet. Die gemessenen Werte differierten zwischen der Budesonid/Formoterol-Bedarfsmedikation und der Gruppe mit Budesonid als Erhaltungstherapie kaum. Ursache dafür ist der Umstand, dass mildes Asthma *a priori* nur wenig Entzündungsaktivität aufweist.

Eine Asthmatherapie mit SABA allein ist keineswegs unbedenklich, wie eine Kohortenstudie als Teil des SABINA-(SABA use IN Asthma-) Programms zeigt. Die Auswertung von schwedischen Asthmapatienten mit zwei oder mehr Verordnungen antioberstruktiver Medikamente pro Jahr ergab, dass die Therapie mit SABA sowohl mit einer erhöhten Exazerbationsrate als auch mit gesteigerter Mortalität assoziiert war [5]. Daher empfiehlt GINA bei Asthmapatienten in Stufe 1 oder 2 eine Bedarfstherapie mit der Kombination niedrigdosiertes ICS/Formoterol* oder der Gabe eines niedrigdosierten ICS immer dann, wenn ein SABA eingenommen wird, als gleichwertige Therapieoptionen. Ist ein mehr als dreimal wöchentlicher bis täglicher Bedarf an ICS/Formoterol gegeben, sollte es als Erhaltungs- und Bedarfstherapie verabreicht werden. In den Therapie-Stufen 3 bis 5 sollte ICS/Formoterol allerdings nur dann als Bedarfstherapie eingesetzt werden, wenn auch die Erhaltungstherapie aus ICS/Formoterol besteht.

■ Typ-2-Asthma

Per definitionem liegen beim Typ-2-Asthma im Blut und/oder den Atemwegen Eosinophile oder eine Allergie oder hohe

* Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl, Leiter des Schwerpunktes Pneumologie, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

[#]Off-label; Daten existieren nur mit Budesonid/Formoterol

FeNO-Werte vor. Patienten mit Typ-2-Asthma sprechen auf Glukokortikoide und auf Inhibitoren der Typ-2-Entzündung an [6]. Kennzeichen sind eine Eosinophilie im Blut $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20 \text{ ppb}$ oder das Vorliegen einer Allergie. Nach wie vor stellt die als pathologisch zu wertende Höhe der Eosinophilenzahl einen großen Diskussionspunkt dar. Daten einer österreichischen Untersuchung konnten zeigen, dass in der gesunden Bevölkerung aller Altersschichten die Zahl der Eosinophilen im Blut nicht über $100/\mu\text{l}$ liegt [7].

Bisher fand diese Typisierung des Asthmas nur beim schweren Asthma Eingang in die Praxis. Dass Typ-2-Asthma auch bei mildem Asthma relevant ist, konnte in einer Studie nachgewiesen werden, die ICS mit einem LAMA bei Asthma ohne Blut-Eosinophilie und bei eosinophilem Asthma verglich [8]. Während sich beim nicht-eosinophilen Asthma keine signifikante Differenz im Therapieansprechen zwischen den beiden Gruppen zeigte, sprachen beim milden eosinophilen Asthma mehr Patienten besser auf ICS als auf LAMA an.

■ DP2-Rezeptor-Antagonisten

Prostaglandine vom Typ D2 werden von aktivierte Mastzellen produziert und stehen bei Allergie und Asthma im Zentrum des Geschehens. Prostaglandin D2 setzt sowohl an der glatten Atemwegsmuskulatur als auch am Lungenepithel, an den Th2-Lymphozyten – bei allergischem Asthma –, an ILC2 und am eosinophilen Granulozyten an. Die Blockierung von Prostaglandin D2 durch einen Antagonisten stellt damit einen Ansatzpunkt für eine potente neue Therapie dar [9–11]. Der entscheidende Punkt wird sein, ob DP2-Rezeptor-Antagonisten Exazerbationen verhindern können. Positive Ergebnisse dazu lieferte u.a. eine Phase-II-Studie mit Timapiprant bei schwerem eosinophilem Asthma [12]. Diese Hoffnungen wurden allerdings durch zwei Phase-III-Studien mit Fevipiprant relativiert, die keinen signifikanten Effekt auf moderate bis schwere Exazerbationen nachweisen konnten. Weitere Studien mit Fevipiprant wurden daraufhin nicht mehr initiiert.

■ Schweres Asthma

Bei Asthma, das schwierig zu behandeln ist, sollte in erster Linie das Management optimiert werden. Dies beinhaltet Asthmaschulung, Optimierung der Therapie – beispielsweise durch Überprüfung der Inhalationstechnik oder Umstellung auf die Formoterol/ICS-Erhaltungs- und Bedarfstherapie –, Behandlung von Komorbiditäten, Erwägung einer zusätzlichen Therapie mit Nicht-Biologika und nicht-medikamentöse Interventionen wie beispielsweise Rauchstopp, Bewegung und Grippeimpfung. Wenn nach optimiertem Management und unter optimierter Therapie das Asthma nach drei bis sechs Monaten immer noch unkontrolliert bleibt, wird von „schwerem Asthma“ gesprochen.

Eine deutsche Untersuchung hat gezeigt, dass in dieser Gruppe nach wie vor zu viele Patienten dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden [13]. Die Patienten wurden aus knapp 1.300 allgemeinmedizinischen Praxen und aus 28 pneumologischen Praxen rekrutiert. Etwa sechs Prozent der Patienten in allgemeinmedizinischen Praxen und neun Prozent der Patienten in pneumologischen Praxen er-

hielten systemische Kortikosteroide an mehr als 30 Tagen pro Jahr. Bei Patienten mit schwerem Asthma aus dem deutschen Asthmaregister lag der Anteil der Patienten mit systemischen Kortikosteroiden sogar bei knapp 40 Prozent [14]. Für diese Patienten existieren mit den Biologika wirksame Therapiealternativen.

Zunächst muss jedoch noch einmal die Diagnose schweres Asthma überprüft werden, der Patient muss eine adäquate Therapie erhalten (Hochdosis-ICS + LABA + LAMA) und eine Phänotypisierung des Asthmas ist vorzunehmen. Insbesondere muss die Gabe einer ausreichend hohen Dosis an ICS gewährleistet sein, bevor an den Einsatz von Biologika gedacht wird. In einer kleinen Untersuchung wurden zum Nachweis des Effekts der Steigerung der ICS-Dosis die Eosinophilenzahl im Blut herangezogen [15]. Bei elf Asthmapatienten, die trotz einer Therapie mit ICS + LABA \pm LAMA unkontrolliert waren, wurde die ICS-Dosis auf $2.000 \mu\text{g}$ Beclometason oder ein Äquivalent pro Tag gesteigert. Diese Steigerung führte zu einer Senkung der Bluteosinophilen von $560/\mu\text{l}$ auf $320/\mu\text{l}$. Obwohl nicht publiziert, darf vermutet werden, dass mit dieser Senkung der Bluteosinophilen auch eine klinische Besserung einhergegangen ist.

■ Biologika

Bezüglich der Diagnose eines allergischen Asthmas kann es manchmal hilfreich sein, den Patienten einer erweiterten Allergietestung zu unterziehen. Dies geschah in der Studie IDENTIFY, in der 362 Patienten mit schwerem „nicht allergischen“ Asthma auf 35 Aeroallergene untersucht wurden [16]. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten wurde eine Sensibilisierung gegen ein oder mehrere Aeroallergene gefunden.

Patienten, auf die die Einschlusskriterien nicht korrekt zu treffen, profitieren weniger von einer Biologikatherapie. Eine belgische Studie untersuchte über 2.000 Patienten, bei denen eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab initialisiert wurde [17]. Es wurden die Verordnungskriterien für die Zeit vor Therapiebeginn erhoben und es stellte sich heraus, dass lediglich knapp ein Viertel der Patienten die notwendigen Kriterien ($\text{ICS/LABA} \geq 75\%$ der Tage und ≥ 2 Exazerbationen) erfüllten. Dies waren aber auch jene Patienten, die von der Therapie mit Omalizumab am meisten im Hinblick auf Reduktion von Hospitalisationen und oralen Kortikosteroiden profitierten. Bei den Patienten, auf die die Einschlusskriterien nicht zutrafen – die also leichter krank waren –, ließen sich nur geringe Effekte nachweisen. Biologika sollten daher nur Patienten erhalten, die die Verordnungskriterien erfüllen.

In der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper sind derzeit drei Substanzen verfügbar, nämlich Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab (ein Anti-IL-5-Rezeptor-Antikörper). Mittlerweile ist für diese Antikörpergruppe eine lang dauernde Wirksamkeit nachgewiesen (COLUMBA-Studie mit Mepolizumab [18]). Aber nicht nur im Studiensetting, sondern auch in der täglichen Praxis konnte die Wirkung von Mepolizumab mittlerweile gezeigt werden [19]. Den besten Effekt erzielen Anti-IL-5-Antikörper bei Patienten mit hohen Werten an Eosinophilen und FeNO. Allerdings spricht nicht jeder Patient

auf jeden Antikörper gleich gut an [20]. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die Diagnose nicht korrekt gestellt wurde.

Der Anti-IL-4-Rezeptor-Antikörper Dupilumab hat nun auch eine Zulassung zur Therapie der schwergradigen chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi erhalten [21]. Bei diesen Erkrankungen kann Dupilumab auch dann eingesetzt werden, wenn schweres oder sogar nur mildes Asthma vorliegt.

Das Therapieansprechen von Biologika bei schwerem Asthma sollte nach vier bis sechs Monaten evaluiert werden und bei ungenügendem Ansprechen auf ein anderes Biologikum umgestellt werden, sofern die Verordnungskriterien erfüllt sind [22]. Der Therapieeffekt hält an, solange die Therapie verabreicht wird.

Literatur:

1. O'Byrne PM et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1865–76.
2. Bateman ED et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1877–87.
3. Beasley R et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020–30.
4. Beasley R. et al. Pragmatic randomized controlled trial of budesonide/formoterol reliever therapy in adults with mild asthma. *ATS* 2019; D101: P525, p A7477.
5. Nwari BI et al. Overuse of short-acting beta₂-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: A nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020; 55: pii 1901872.
6. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57–65.
7. Hartl S et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; pii: 1901874.
8. Lazarus SC et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med* 2019; 380: 2009–19.
9. Arima M, Fukuda T. Prostaglandin D(2) and T(H)2 inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 8–18.
10. Townley RG, Agrawal S. CRTH2 antagonists in the treatment of allergic responses involving TH2 cells, basophils, and eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 365–74.
11. Xue L et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1184–94.
12. Shrimanker R et al. Effect of timapiprant, a DP2 antagonist, on airway inflammation in severe eosinophilic asthma. *Eur Respir J* 2019; 54: RCT3784. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT3784
13. Lommatsch M et al. Prevalence of the use of oral corticosteroids in asthma – a 3-year analysis in Germany. *Eur Respir J* 2019; 54: PA2556. doi: 10.1183/13993003.congress-2019
14. Buhl R et al. Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in severe asthma type 2-high and type 2-low airway inflammation in severe asthma. *AJRCCM* 2019; 199: A1332.
15. Lommatsch M et al. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74: 417–8.
16. Schreiber J et al. Nonatopic severe asthma might still be atopic: Sensitization toward *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 2279–80 e2.
17. Verhamme KMC et al. Real-life effectiveness of omalizumab in difficult-to-treat versus severe asthma: a national cohort study in Belgium. *ERJ Open Res* 2019; DOI: 10.1183/23120541.00253-2018.
18. Khatri S et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742–51.
19. Harrison T et al. Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study. *Europ Respir J* 2019; 54: OA2104. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2104
20. Bagnasco D et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: Real-life observation. *Allergy* 2019; 74: 2539–41.
21. Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1638–50.
22. Holguin F et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55: pii 1900588.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere
zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)