



ONLINE ERSCHIENEN AM 03.12.2019

Update: Schweres Asthma

Dr. med. Hartmut Timmermann, Hamburg

Zusammenfassung

Asthma bronchiale umfasst verschiedene Formen einer chronisch entzündlichen Atemwegserkrankung. Bei den meisten Patienten kann mit einer Basistherapie eine gute Asthmakontrolle erzielt werden. Erreicht man hingegen trotz zusätzlich intensivierter Therapiemaßnahmen keine ausreichende Asthmakontrolle oder verliert diese bei Therapiereduktion spricht man von schwerem Asthma. Schweres Asthma lässt sich je nach zugrunde liegendem molekularen Prozess in unterschiedliche Phänotypen unterteilen, u. a. schweres allergisches Asthma und schweres eosinophiles Asthma. Weitere Phänotypen werden derzeit klinisch untersucht.

Die vorliegende Fortbildung vermittelt einen Überblick über Diagnostik und Therapie von Patienten mit schwerem Asthma. Im Rahmen der therapeutischen Zusatzoptionen werden die aktuell in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper (Biologika) sowie weitere, derzeit in klinischen Studien getestete Therapien vorgestellt. Ein eigenes Kapitel widmet sich den jüngsten GINA-Empfehlungen und den aktualisierten ERS/ATS-Leitlinien von 2019.

Am Ende dieser Fortbildung zu schwerem Asthma ...

- kennen Sie die aktuell gültigen Therapierichtlinien und Behandlungsstrategien, medikamentöse Basismaßnahmen und Zusatzoptionen,
- sind Sie mit unterschiedlichen Phänotypen schwerer Asthmaerkrankungen sowie den zur Diagnose benötigten Biomarkern vertraut und

- kennen Sie die aktuell zugelassenen sowie in der Entwicklung befindlichen Biologika zur Behandlung einzelner Subtypen von schwerem Asthma.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung.

Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de.

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebergsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von
Teva GmbH, Berlin

Einleitung

Asthma bronchiale ist eine heterogene, chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Reversibilität und Variabilität der Atemwegsobstruktion und eine bronchiale Hyperreagibilität gekennzeichnet ist [1].

Seit dem 20. Jahrhundert lässt sich vor allem in den westlichen Industrienationen ein deutlicher Anstieg von Atemwegserkrankungen beobachten, wobei durch den wachsenden sozioökonomischen Wohlstand zunehmend auch Menschen aus Schwellenländern betroffen sind [2]. In Europa wird die Asthmaprävalenz derzeit auf 5 bis 10 % der Bevölkerung geschätzt [3]. In Deutschland sind etwa 5,1 % der Kinder und Jugendlichen und ca. 5,9 % der erwachsenen Bevölkerung von Asthma betroffen. Bei unter 18-Jährigen ist die Prävalenz bei männlichen Patienten höher, ab dem 35. Lebensjahr bei den weiblichen [4].

Es gibt nur wenige Untersuchungen zur Häufigkeit des „schweren Asthmas“. In einer 2015 publizierten Bevölkerungsstudie kommt eine niederländische Arbeitsgruppe zu dem Ergebnis, dass 3,6 % aller Asthmapatienten unter schwerem therapierefraktärem Asthma leiden. Dies entspricht einer Prävalenz von 10,5 Patienten je 100.000 Einwohner [5].

Asthmaklassifizierung

Die aus dem 20. Jahrhundert stammende Einteilung der Erkrankung in „allergisches Asthma“ und „intrinsisches Asthma“ wird mittlerweile von einer Asthma-Phänotypisierung abgelöst, die sich zur Behandlung einzelner Subtypen an bestimmten Biomarkern orientiert [6].

Asthmakontrolle

Auch die bislang erfolgte Klassifizierung in verschiedene Schweregrade anhand der Lungenfunktion wird mittlerweile durch eine Klassifizierung nach dem Grad der Asthmakontrolle abgelöst [3]. In der Praxis wird diese Einteilung mithilfe von Fragebögen vorgenommen, wie dem Asthma Control Test (ACT) oder dem Asthma Control Questionnaire (ACQ), und anhand des Therapieansprechens in drei Grade unterteilt:

- kontrolliertes Asthma,
- teilweise kontrolliertes Asthma und
- unkontrolliertes Asthma.

Asthmathherapie

Die Asthma-Leitlinie 2017 der Deutschen Atemwegsliga (DAL) und die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma orientieren sich stark an den aktuellen GINA-Empfehlungen von 2017 [1, 3, 7].

Zum Erreichen der Asthmakontrolle wird ein Schema mit fünf verschiedenen Therapiestufen zur Langzeitbehandlung von Asthmapatienten empfohlen. Dabei wird die Behandlung mit jeder zunehmenden Stufe entweder durch die Gabe zusätzlicher Medikamente und/oder durch eine Erhöhung der Dosis intensiviert.

Je nach Grad der Asthmakontrolle wird die medikamentöse Behandlung auf einer der fünf Stufen begonnen und bei Bedarf angepasst, wobei das Ziel auf einer bestmöglichen Asthmakontrolle mit geringst möglicher Menge an Medikamenten liegt.

5-Stufen-Schema: Konzept und Initialtherapie

Prinzipiell kann eine vollständige Asthmakontrolle im Rahmen des 5-stufigen Therapieschemas mittels zweier verschiedener Behandlungsstrategien erzielt werden:

Step-up-Konzept: Das Step-up-Konzept sieht vor, mit einer geringen Therapieintensität zu beginnen und die Behandlung bei unzureichender Wirkung zu intensivieren.

Step-down-Konzept: Beim Step-down-Konzept wird mittels einer stärkeren Therapieintensität zu Behandlungsbeginn eine schnelle Krankheitskontrolle angestrebt. Nach Erreichen der Asthmakontrolle wird die Behandlungsintensität gegebenenfalls wieder auf das benötigte Niveau des jeweiligen Patienten reduziert.

Die Wahl der Behandlungsstrategie liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist individuell für den jeweiligen Patienten zu treffen.

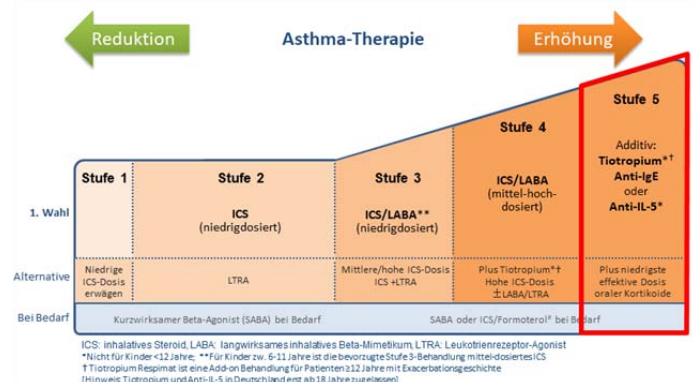


Abbildung 1: Asthmatherapiestufen zur Erreichung der Asthmakontrolle

Zu beachten ist, dass die Therapiestufen nicht dem Asthmaschweregrad des Patienten zuzuordnen sind. Mit Ausnahme des bis dato unbehandelten Patienten – dessen Schweregrad eine Rolle bei der Entscheidung spielt, auf welcher Therapiestufe eine Langzeittherapie begonnen werden sollte – erfolgt die Zuordnung zu einer Therapiestufe gemäß Leitlinie immer entsprechend des jeweils aktuellen Grades der Asthmakontrolle.

Therapiestufen zur Erreichung der Asthmakontrolle

Wenn bis zur 5. Stufe keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht wurde, wird eine additive Behandlung mit *Biologika* empfohlen (Abb. 1).

Biologika sind eine neue Klasse von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, die gegen bestimmte entzündungsfördernde Botenstoffe des Körpers gerichtet sind. Ziel dieser modernen Asthmatherapie – insbesondere bei schwerem unkontrolliertem Asthma – ist die Vermeidung Steroid-induzierter Organschäden und von irreversiblen Atemwegs-Remodeling durch anhaltende, chronische Schädigungen der Lunge. Daher können je nach zugrunde liegendem Entzündungsprozess unterschiedliche Biologika als zusätzliche Therapieoption eingesetzt werden. Als Second-line-Option kann eine Behandlung mit möglichst niedrig dosiertem Prednisolon als Dauertherapie erwogen werden, wobei der Einsatz von Biologika aufgrund geringerer Nebenwirkungen empfohlen wird.

eine orale Glukokortikoidtherapie (mindestens 6 Monate pro Jahr) keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt oder bei Therapiereduktion die Asthmakontrolle verloren geht.

Schweres Asthma besitzt einen besonderen medizin-ökonomischen Stellenwert, da von dieser Minderheit an Patienten ein Großteil der medizinischen Ressourcen verbraucht wird [10].

Je nach zugrunde liegendem Entzündungsprozess im subepithelialen Bronchialgewebe dominieren unterschiedliche Immunzellen (Eosinophile, TH₂-Zellen, Neutrophile) oder inflammatorische Substanzen (IgE, Interleukine wie IL-5, IL-4, IL-13) den molekularen Prozess der Erkrankung [11,12].

Nicht jeder Patient mit schlecht kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma leidet tatsächlich unter schwerem Asthma. Häufig ist eine unzureichende Therapieadhärenz ursächlich für das schwierige Asthma. Die Einhaltung der gemeinsam vom Patienten und dem medizinischen Fachpersonal gesetzten Therapieziele sollten daher unbedingt vor jeder Therapieintensivierung bzw.

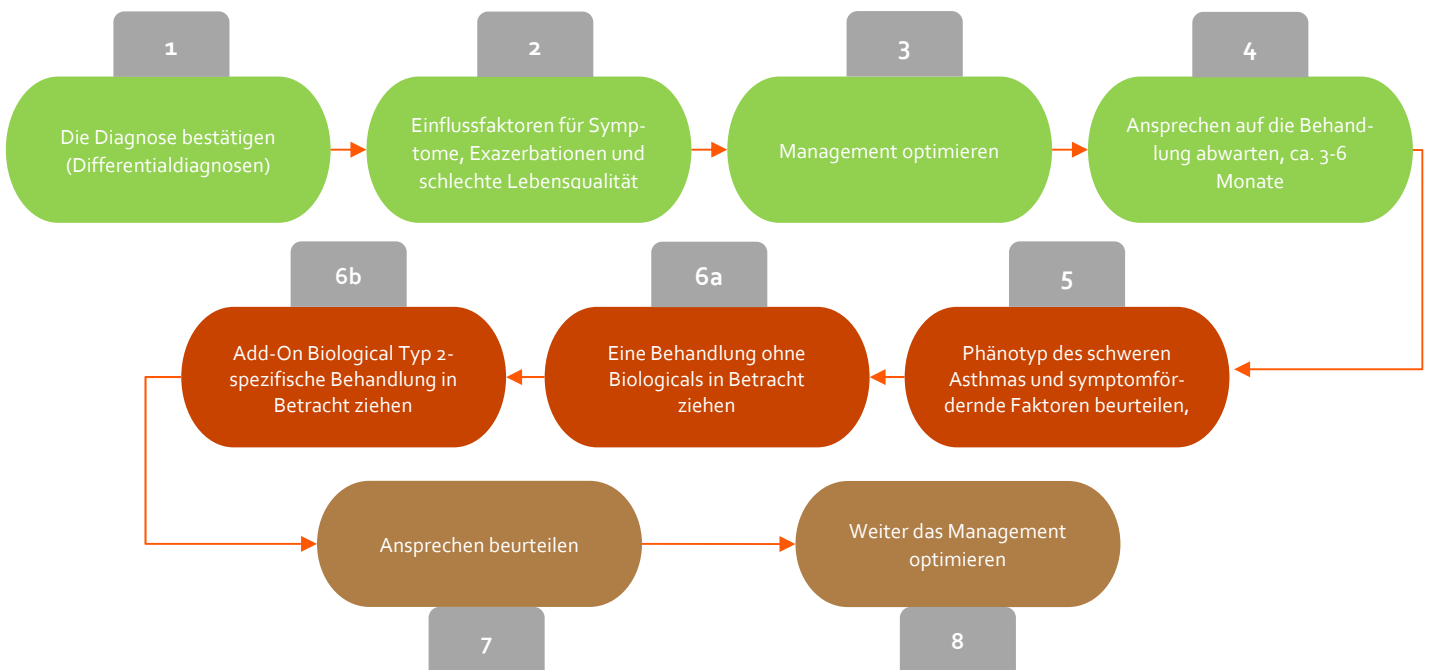


Abbildung 2: Vorgehensweise bei schwierig zu behandelndem und schwerem Asthma; mod. nach GINA 2019

Definition schweres Asthma

Bei einer Minderheit von Patienten führt die intensive Behandlung zu keinem Therapieerfolg und resultiert entweder in einem nur teilweise kontrollierten oder sogar unkontrollierten Asthma, dem sogenannten schweren Asthma.

Hierzu definieren die ERS-/ATS-Leitlinien aus dem Jahr 2014: Schweres Asthma besteht, wenn eine hochdosierte Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden (ICS) und zusätzlichen Wirkstoffen (langwirksame inhalative Betamimetika, Montelukast und/oder Theophyllin) oder

bei jeder Verschlechterung der Asthmakontrolle überprüft werden.

Bevor die Diagnose „schweres Asthma“ gestellt wird, sollte das Asthmanagement über drei bis sechs Monate optimiert werden. Hierzu empfiehlt die GINA das folgende Vorgehen (Abb. 2) [38]:

1. Diagnose bestätigen/Ausschluss von Differenzialdiagnosen
2. Ausschluss von Faktoren, die Symptome und Verlauf begünstigen
3. Asthmanagement optimieren
4. Therapie reevaluieren

5. Asthmaphänotyp bestimmen
6. Einsatz von Biologika/Therapiealternativen erwägen
7. Behandlungserfolg messen
8. Therapie weiter optimieren

Differenzialdiagnosen

Bei Verdacht auf schweres Asthma sollten differenzialdiagnostisch zunächst Erkrankungen, die schweres Asthma imitieren können, ausgeschlossen werden [13]. Dazu ist eine ausführliche Anamnese erforderlich.

Weiterhin sollte zur Abgrenzung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, engl. *chronic obstructive pulmonary disease*) zusätzlich zur Durchführung eines akuten Reversibilitätstests (mit einem kurzwirksamen Bronchodilatator) auch eine subakute Reversibilitätstestung mit einem systemischen Steroid (z. B. Prednisolon) erfolgen. Tritt unter der Prednisolon-Stoßtherapie eine weitgehende oder vollständige Normalisierung der Lungenfunktion auf, ist eine COPD als unwahrscheinlich zu erachten.

Des Weiteren können mittels Computertomografie des Thorax (CT-Thorax) weitere Differenzialdiagnosen, wie Malformationen, Dysplasien, Raumforderungen, Bronchiolitiden, Bronchiektasen, Lungenembolien, Alveolitiden oder diverse interstitielle Lungenerkrankungen, abgeklärt werden.

Ferner können

- eine Bronchoskopie zum Ausschluss von endobronchialen Veränderungen, zur Biopsie oder zur diagnostischen bronchoalveolären Lavage,
- eine Echokardiografie zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bzw. strukturellen Herzerkrankung oder
- eine 24-Stunden-pH-Metrie zum Ausschluss eines gastroösophagealen Refluxes sinnvoll sein.

Ausschluss von mit Asthma einhergehenden Erkrankungen

Vom eigentlichen Asthma abzugrenzen sind Erkrankungen, die mit einer Beteiligung der Atemwege einhergehen.

Die Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD, engl. *aspirin exacerbated respiratory disease*) ist eine Unverträglichkeit gegenüber COX-1-Hemmern, die mit einer Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure (ASS), Polyposis nasi, chronischer Sinusitis und oft schwerem Asthma einhergeht. AERD betrifft schätzungsweise zwischen 4–21 % der Asthmapatienten und kann diagnostisch nur mittels ASS-Provokation gesichert werden.

Eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine durch den Schimmelpilz der Gattung *Aspergillus* ausgelöste allergische Lungenerkrankung, die häufig bei Patienten mit Asthma oder Mukoviszidose auftritt. Kli-

nisch äußert sie sich in einer sehr hohen Gesamtkonzentration des Immunglobulins (Ig) E (>1000 kU/l), spezifischen IgG- und IgE-Antikörpern gegen *A. fumigatus*, durch flüchtige pulmonale Infiltrationen und zentrale Bronchiektasen.

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) ist eine sehr seltene granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes, einhergehend mit erhöhter Konzentration von Eosinophilen (>10 %) im Blut, wechselnden pulmonalen Infiltraten, Sinusitis und Neuropathie. Die Abklärung einer EGPA wird mittels Biopsie (Nachweis extravaskulärer eosinophiler Infiltrationen) empfohlen.

Adhärenz, Trigger und Komorbiditäten

Vor Einsatz von Zusatztherapien sollte abgeklärt werden, ob typische Komorbiditäten adäquat behandelt werden, eine ausreichende Adhärenz vorliegt und persistierende Trigger eliminiert wurden.

Zu den typischen, den Asthmaschweregrad stark beeinflussenden Komorbiditäten zählen: chronische Rhinosinusitis, gastroösophagealer Reflux, schlafbezogene Atmungsstörungen oder kardiale Erkrankungen und Adipositas.

Die systematische Überprüfung der Adhärenz und der persistierenden Trigger beinhaltet:

- Wird das Konzept der inhalativen Therapie seitens des Patienten verstanden?
- Erfolgt ein korrekter Umgang mit dem Inhalator?
- Wird die inhalative Therapie regelmäßig genutzt?
- Ist die Basistherapie an aktuelle Leitlinien und dem Schweregrad der Erkrankung angepasst?
- Wird Tabakrauch passiv und aktiv vermieden?
- Werden auslösende Allergene effektiv vermieden?

Basismaßnahmen bei schwerem Asthma

Liegt unkontrolliertes Asthma vor, so sind eine schlechte Inhalationstechnik und mangelnde Therapieadhärenz häufige Ursachen. Diese sollten daher als potenzielle Auslöser als Erstes ausgeschlossen werden.

Auch persistierende Trigger, wie häusliche (z. B. Tierhaarallergie), berufliche (z. B. Mehlstauballergie) oder seltene Allergene sind wesentliche Merkmale eines schwierig zu behandelnden Asthmas.

Schließlich kann die Behandlung typischer Komorbiditäten (z. B. Adipositas) die Kontrolle der Asthmaerkrankung positiv beeinflussen. Auch das Vorliegen einer chronischen Rhinosinusitis, einer symptomatischen gastroösophagealen Refluxerkrankung, einer Depression oder Angststörung sollte fachärztlich abgeklärt und behandelt werden.

Therapeutische Zusatzoptionen bei schwerem Asthma

Ist schweres Asthma trotz ausgeschöpfter Basistherapie nicht kontrollierbar, können weitere therapeutische Zusatzmaßnahmen in Betracht gezogen werden:

1. Behandlungen **ohne weitere** Phänotypisierung
2. Behandlungen **mit** Phänotypisierung

Behandlungen ohne Phänotypisierung

Rehabilitation: Eine stationäre Rehabilitation ist bei Betroffenen indiziert, die eine lebenslange medizinische Versorgung benötigen, da eine optimale Einstellung meist nicht ambulant oder in Akutkrankenhäusern bewerkstelligt werden kann. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schwerem Asthma, bei denen psychosoziale oder sozioökonomische Kofaktoren zum Schweregrad der Erkrankung beitragen. Vorteile einer Rehabilitation liegen in einer nachhaltigen Asthmastabilisierung sowie deutlichen Verringerung des Ressourcenverbrauchs, was sich in einer verminderten Anzahl an Krankenhausaufenthalten und Fehltagen in Schule und Beruf widerspiegelt.

teten Therapiestrategie mit einem geeigneten Biologikum.

Biomarker: Für die Indikation einer Biologikatherapie ist die Bestimmung verschiedener Biomarker essenziell. Dazu zählen die Konzentration der Blut-Eosinophilen, der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum und das Gesamt-IgE im Serum. Ferner können anhaltend erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-(FeNO-)Werte unter Hochdosis-ICS-Therapie Hinweise auf mangelnde Adhärenz, persistierende Allergenexposition oder starke intrinsische Krankheitsaktivität liefern.

Asthma-Phänotypisierung

Durch eine selektive Kategorisierung (Phänotypisierung) der Asthmaerkrankung basierend auf klinischen, funktionellen und inflammatorischen Parametern können je nach TH2-Zellaktivität unterschiedliche Subtypen des schweren Asthmas unterschieden werden [11, 12]:

Typ2-assoziiertes Asthma:

- Allergisches Asthma
- Eosinophiles Asthma

Nicht Typ2-assoziiertes Asthma:

- Neutrophiles Asthma

Biologika bei schwerem Asthma

Derzeit sind fünf Biologika zur Behandlung von schwerem Asthma in Europa zugelassen (Abb. 3):

- Omalizumab (Anti-IgE)
- Mepolizumab (Anti-IL-5)
- Reslizumab (Anti-IL-5)
- Benralizumab (Anti-IL-5Rα)
- Dupilumab (Anti-IL-4Rα)

Weitere Antikörper befinden sich derzeit in der Entwicklung oder werden im Rahmen klinischer Studien getestet:

Fevipirant ist ein Antagonist des Prostaglandin-D2-Rezeptor 2. Der oral verabreichte Wirkstoff befindet sich in Studien der Phasen II und III.

Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper gegen die alpha-Untereinheit des humanen Interleukin 23 (IL-23A). Die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes wird in Phase-III-Studien untersucht.

Tezepelumab ist ein humanes monoklonales IgG, das sich gegen das Zytokin Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) richtet. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Biologikums wird in Phase-III-Studien untersucht. TSLP gehört neben IL-25 und IL-33 zu den sogenannten Alarminen, die von Epithelzellen der Atemwege als Reaktion auf schädigende Umweltstimuli produziert werden. 2017 befanden sich mehrere Anti-IL-25- und Anti-IL-33-Antikörper in der klinischen Prüfung [14].

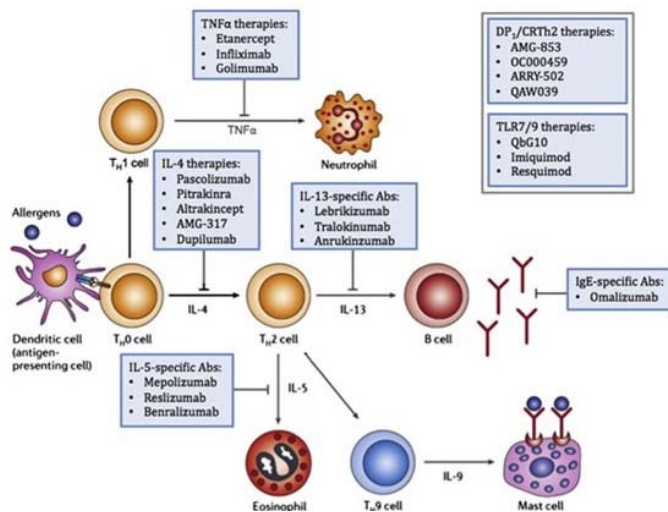


Abbildung 3: Biologika zur Behandlung von schwerem Asthma und ihre Targets

Langwirksame Anticholinergika: Langwirksame Anticholinergika (LAMA, engl. *long-acting muscarinic antagonists*) führen über eine Hemmung von muskarinergen Rezeptoren (insbesondere des M3-Rezeptors) zu einer Bronchodilatation und können als Alternative bzw. Ergänzung zur LABA-Behandlung verabreicht werden.

Für die zusätzliche Dauertherapie bei Asthmapatienten ist in Deutschland seit September 2014 der Wirkstoff Tiotropiumbromid im Respimat zugelassen.

Behandlungen mit Phänotypisierung

Bei Patienten mit schwerem unkontrollierten Asthma eine Phänotypisierung der Asthmaform empfohlen. Diese dient als Grundlage für die Wahl einer zielgerich-

Im Folgenden werden einzelne Phänotypen des schweren Asthmas definiert und die aktuell mit Biologika zugelassenen Therapien vorgestellt.

Schweres allergisches Asthma

Definition: Schweres allergisches Asthma entwickelt sich oftmals schon im Kindesalter, die Symptome halten jedoch meist bis ins Erwachsenenalter an. Charakteristische Merkmale dieses Subtyps sind ein positiver Prick-Test, eine durch B-Zellen produzierte Erhöhung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum sowie das Vorliegen von Eosinophilen im peripheren Blut [16].

Behandlung mit anti-IgE - Omalizumab

Omalizumab ist ein humanisierter, rekombinanter, monoklonaler Antikörper, der spezifisch an IgE bindet und damit eine allergische Reaktion unterdrückt.

Omalizumab zeigt bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma eine deutliche Reduktion schwerer Exazerbationen, eine verbesserte Asthmakontrolle und Lebensqualität sowie eine Abnahme des Glukokortikoidbedarfs [17].

Diese Therapie ist nebenwirkungsarm, aber kostenintensiv. Die Applikation erfolgt subkutan alle 2–4 Wochen und ist in der Europäischen Union (EU) seit Oktober 2005 für Erwachsene und seit 2009 auch zur Behandlung von Kindern zugelassen bei Vorliegen

- persistierender Symptome und rezidivierender Exazerbationen trotz ICS/LABA-Hochdosistherapie,
- eines forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde [FEV₁]: <80 %,
- einer Sensibilisierung gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und
- eines Gesamt-IgE zwischen 30–1500 kU/l Serum (ab einem Körpergewicht >50 kg ergeben sich niedrigere Obergrenzen).

Schweres eosinophiles Asthma

Definition: Schweres eosinophiles Asthma zeichnet sich durch eine anormale Produktion von Typ-2-Zytokinen, produziert von TH₂- und angeborenen lymphoiden Zellen des Immunsystems, dem Vorhandensein einer Eosinophilen-Vermehrung im Blut (>300 Zellen/μl) sowie erhöhten exhalieren FeNO-Werten aus [10, 18–20].

Die Folgen dieser schweren Atemwegserkrankung sind sogenannte „Air trappings“, also eine dynamische Lungenüberblähung, die zur Vergrößerung des Residualvolumens auf Kosten der Vitalkapazität führt. Außerdem kommt es häufig zur Verschlechterung von Symptomen sowie regelmäßigen Exazerbationen, was langfristig die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt [15].

Die Patienten sprechen kurzfristig meist sehr gut auf eine Prednisolon-Therapie an, erleiden aber ein Rezidiv

im Fall einer Behandlungsunterbrechung. Daher sollten Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die bereits eine Hochdosis-ICS/LABA- und regelmäßige Prednisolon-Therapie erhalten haben, an einen Spezialisten überwiesen werden.

Behandlung mit Anti-IL-5 - Mepolizumab

Mepolizumab ist ein entzündungshemmender, anti-asthmatischer, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der spezifisch und mit einer hohen Affinität an das Zytokin IL-5 bindet.

IL-5 ist bei der Entwicklung, Aktivierung, Differenzierung und beim Überleben Eosinophiler von entscheidender Bedeutung. Durch Bindung von Mepolizumab an IL-5 wird die Eosinophilen-Konzentration im Gesamtorganismus reduziert und die Häufigkeit von Exazerbationen gesenkt.

Mepolizumab wurde in den Vereinigten Staaten und der EU im Jahr 2015 zur Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma zugelassen. In Deutschland ist der Anti-IL-5-Antikörper seit Anfang 2016 für Patienten mit schwerem, refraktärem, eosinophilem Asthma zugelassen. [9]

Gemäß Fachinformation wird das Medikament alle 4 Wochen in einer einheitlichen, gewichtsunabhängigen Dosis subkutan injiziert, ist bei einer Überempfindlichkeit kontraindiziert und nicht für die Behandlung akuter Asthmaanfälle zugelassen [9, 21].

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Mepolizumab-Behandlung bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den täglichen Bedarf an oralen Steroiden (OCS, engl. *oral corticosteroids*) im Vergleich zu Placebo signifikant senkte [22, 23]. Auch die Anzahl an Exazerbationen, die einen Aufenthalt im Krankenhaus oder in Notfallambulanz erforderten, wurden durch Behandlung mit Mepolizumab im Vergleich zu Placebo drastisch reduziert [22]. Mepolizumab weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf [22–24]; allerdings konnte in klinischen Studien keine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden [25].

Behandlung mit Anti-IL-5 - Reslizumab

Reslizumab ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der humanisierten, monoklonalen Antikörper, der zur Zusatztherapie des eosinophilen Asthmas eingesetzt wird. Reslizumab bindet an IL-5 und reduziert die Konzentration an Bluteosinophilen.

Das Arzneimittel wurde in den Vereinigten Staaten und der EU im Jahr 2016 als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerem eosinophilen Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist, zugelassen.

In Deutschland ist Reslizumab seit Anfang 2017 für Patienten mit schwerem, refraktärem, eosinophilem Asthma zugelassen [9].

Gemäß Fachinformation wird Reslizumab in einer gewichtsadaptierten Dosis alle 4 Wochen intravenös infundiert und ist bei Überempfindlichkeit kontraindiziert [9, 26].

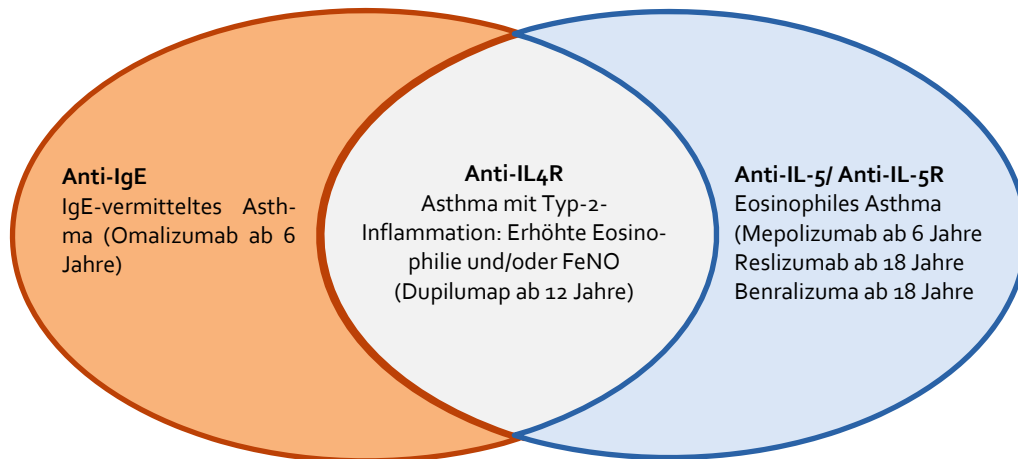


Abbildung 4: Welches Biologikum für welchen Patienten?

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Reslizumab zu einer signifikant reduzierten Anzahl an Eosinophilen [24] und Exazerbationen bei den Patienten führte [27]. Ferner verbesserte sich deren Lungenfunktion, Lebensqualität und die Asthmakontrolle [24, 27]. Zudem zeigte die Behandlung mit Reslizumab ein zu Placebo vergleichbares akzeptables Sicherheitsprofil [28].

Behandlung mit Anti-IL-5-Rezeptor - Benralizumab

Benralizumab ist ein weiterer humanisierter, monoklonaler Antikörper, der den IL-5-Signalweg moduliert. Im Gegensatz zu Mepolizumab und Reslizumab bindet Benralizumab spezifisch an die α -Untereinheit des IL-5-Rezeptors (IL-5R α), der auf der Zelloberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert wird. Dadurch wird die Bindungsstelle für zirkulierendes IL-5 blockiert und der Signalweg unterbrochen [29, 30].

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Benralizumab die Anzahl von Eosinophilen, die Rate an Exazerbationen sowie den Bedarf an OCS bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil signifikant senkte [27, 29-31]. Zusätzlich wiesen mit Benralizumab behandelte Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma eine signifikant verbesserte Lungenfunktion auf [32].

In Europa ist Benralizumab seit 2018 für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen, deren schweres eosinophiles Asthma trotz hoher ICS/LABA-Dosen unzureichend kontrolliert ist.

Behandlung mit Anti-IL-4R α - Dupilumab

Der humane, monoklonale Antikörper Dupilumab interagiert durch Bindung an die IL-4-Rezeptoruntereinheit α (IL-4R α) mit dem IL-13-Signalweg. Als Konsequenz werden dadurch sowohl der IL-13- als auch der IL-4-Signalweg gehemmt.

Seit Mai 2019 ist der subkutan injizierte Antikörper in Europa zur Behandlung von Patienten ab zwölf Jahren zugelassen, wenn deren schweres Asthma mit Typ-2-Inflammation bei erhöhter Eosinophilen-Konzentration und/oder erhöhtem FeNO mit ICS und einem anderen Kontrollmedikament nicht zu kontrollieren ist [33].

In klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo eine signifikant reduzierte Rate an Exazerbationen, eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie einen reduzierten SABA-Bedarf [33, 34].

In laufenden Studien werden ferner das Langzeitsicherheits- und Verträglichkeitsprofil [35], das Potenzial zur Reduktion des OCS-Bedarfs [36] sowie der Effekt auf die Entzündung der Atemwege [37] untersucht.

Anti-IgE versus Anti-IL-5: Welches Biologikum für wen?

Anti-IgE: Eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab wird bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma empfohlen. Diese Form des Asthmas äußert sich vornehmlich durch ein erhöhtes Gesamt-IgE, eine Eosinophilie und durch perenniale Allergien (Abb. 4).

Anti-IL-5/Anti-IL-5R: Eine Anti-IL-5-Therapie mit einem der zugelassenen Antikörper Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab zeigt bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma (SEA) eine gute Wirksamkeit. Patienten mit SEA weisen typischerweise ein niedriges Gesamt-IgE und eine ausgeprägte Eosinophilie auf. Allergien stehen bei der Behandlung eines typischen Anti-IL-5-Patienten indes nicht im Vordergrund.

Anti-IL-4R: Eine Behandlung mit Dupilumab ist als Zusatzbehandlung bei schwerem Asthma für Patienten, deren Erkrankung eine Typ-2-Entzündung aufweist, zugelassen. Diese ist charakterisiert durch eine erhöhte Eosinophilen-Zahl im Blut und/oder einen erhöhten Gehalt von Stickstoffmonoxid in der Atemluft. Eine weitere Voraussetzung für die Anwendung als Add-on ist, dass das Asthma mit einem hochdosierten ICS plus

einem anderen Arzneimittel nur unzureichend kontrolliert werden kann.

Einfluss von Biologika auf verschiedene Biomarker

Grundsätzlich zeigen die derzeit für die Asthmatherapie zugelassenen Biologika (Anti-IgE, Anti-IL-5, Anti-IL-4/13) eine sehr ähnliche klinische Wirksamkeit [11]. Bemerkenswert sind dabei die entgegengesetzten Auswirkungen auf die jeweiligen Biomarker (Abb.5):

Anti-IL-5-Antikörper senken beispielsweise die Eosinophilen-Konzentration im Blut, aber nicht die IgE-Spiegel und die FeNO-Werte, wohingegen die Therapie mit dem Anti-IL-4/13-Antikörper Dupilumab keinerlei Senkung der Bluteosinophilen, aber eine deutliche Senkung der IgE-Spiegel und der FeNO-Werte bewirkt [11].

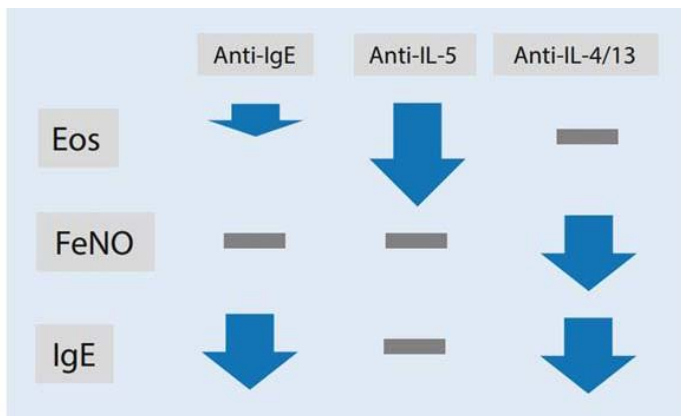


Abbildung 5: Asthma-Biomarker unter Therapie. EOS Eosinophile, FeNO Fraktion des exhaliierten Stickstoffmonoxids, IgE Immunglobulin E, IL Interleukin

Es ist daher möglich, dass ein Patient aufgrund seiner Biomarkerkonstellation von allen Biologika klinisch sehr ähnlich profitiert, die Biomarker jedoch vollkommen entgegengesetzte Effekte auf die jeweilige Therapie zeigen. Warum Biologika unterschiedliche Auswirkungen auf die Biomarker haben, ist Gegenstand der Forschung in den kommenden Jahren, um so unter anderem die Pathophysiologie des Asthmas noch besser verstehen zu können [11].

Rolle der Biomarker für Biologika - GINA- und ERS/ATS-Update 2019

Die Empfehlungen zum Einsatz von Antikörpern und Biomarker-Grenzwerten der GINA und ERS/ATS beruhen weitgehend auf Evidenzen, deren Stärke als niedrig eingestuft wird. Es ist anzunehmen, dass die Evidenzlage sich zukünftig verbessert, wenn Real-World-Daten von Patienten mit beispielsweise verschiedenen Komorbiditäten oder mit unterschiedlicher Adhärenz sowie Studienergebnisse aus Head-to-Head-Vergleichen verschiedener Wirkstoffe verfügbar werden [39, 40].

Bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma, für die eine Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern (Omalizumab) geeignet ist, empfiehlt die GINA

- den Nachweis allergischer Reaktion durch Prick-Test oder spezifisches IgE,
- Gesamt-IgE im Serum und Gewicht im Dosierbereich,
- Exazerbationen im vergangenen Jahr.

GINA und ERS/ATS stimmen in ihren Empfehlungen überein, dass Blut-Eosinophile von $\geq 260/\mu\text{l}$ und ein FeNO ab 20 ppb (bzw. 19,5 ppb in ERS/ATS) Prädiktoren für ein gutes Ansprechen dieser Therapie bei Jugendlichen und Erwachsenen sind.

GINA und ERS/ATS empfehlen die Anti-IL-5-/Anti-IL-5R-Strategie (Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab) für Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma.

Laut GINA indizieren eine Therapie

- Exazerbationen, die im vergangenen Jahr auftraten und
- Blut-Eosinophile $\geq 300/\mu\text{l}$.

Nach den ERS/ATS Leitlinien können bereits Blut-Eosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$ den Einsatz von Anti-IL-5-Antikörpern rechtfertigen, wenn Exazerbationen im vergangenen Jahr aufgetreten sind.

Eine Typ-2-Inflammation liegt bei etwa der Hälfte der Patienten mit schwerem Asthma zugrunde. Sie ist durch Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 charakterisiert, die vom Immunsystem nach Erkennen von Antigenen produziert werden. Die Entzündung kann auch durch Viren, Bakterien und Reizstoffe, die die Produktion von IL-33, IL-25 und Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) durch Epithelzellen anregen, aktiviert werden.

Die Typ-2-Inflammation geht meist mit einer erhöhten Konzentration von Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtem FeNO einher, manchmal auch mit Atopie. Eine Nicht-Typ-2-Inflammation ist meist durch Neutrophile charakterisiert. Bei Patienten mit schwerem Asthma ist die Entzündung vom Typ 2 meist refraktär zu hohen Dosen ICS. Orale Kortikosteroide können dann wirksam sein, jedoch gehen diese mit zum Teil schweren Nebenwirkungen einher, sodass der Einsatz beschränkt ist. Die Möglichkeit einer refraktären Typ-2-Inflammation sollte bei folgenden Biomarkern in Betracht gezogen werden:

- Blut-Eosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$
- FeNO ≥ 20 ppb
- Sputum Eosinophile $\geq 2\%$

Laut GINA-Report 2019 ist eine Therapie mit Anti-IL-4R (Dupilumab) bei Typ-2-Asthma indiziert, wenn folgende Faktoren zutreffen:

- Exazerbationen, die im vergangenen Jahr auftraten und
- Blut-Eosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$ oder
- FeNO ≥ 25 ppb oder
- wenn durch den Einsatz des Biologikums orale Kortikosteroide abgelöst werden können

GINA sieht den Einsatz von Anti-IL-4R auch bei schwerem eosinophilen Asthma vor.

Die ERS/ATS-Leitlinie von 2019 empfiehlt Dupilumab als Add-on-Therapie für erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma und bei schwerem Kortikosteroid-abhängigen Asthma unabhängig von der Anzahl an Eosinophilen.

Fazit

- Schweres Asthma ist definiert als Asthma, das trotz Dauertherapie mit hochdosiertem ICS und einem lang wirksamen Betamimetikum nicht ausreichend kontrolliert ist oder wenn bei Therapiereduktion die Asthmakontrolle verloren geht.
- Die Phänotypisierung schwerer Asthmaerkrankungen anhand des zugrunde liegenden molekularen Entzündungsprozesses unter Verwendung geeigneter Biomarker kann zur zielgerichteten Zusatztherapie von Patienten, deren Asthma trotz Standardtherapie nicht kontrollierbar ist, beitragen.
- Mittlerweile sind Antikörper gegen IL-5 bzw. den IL-5-Rezeptor (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) und gegen den IL-4/13-Rezeptor (Dupilumab) zugelassen, die gezielt die jeweils zugrunde liegenden Signalwege einzelner Asthmaphänotypen modulieren. Die neuen Therapien weisen ein gutes Sicherheitsprofil auf und können die Gabe steroidhaltiger Medikamente langfristig reduzieren.
- Die ERS und ATS haben diese und weitere neuen Strategien (Azithromycin, Tiotropium) evaluiert und daraus sechs Empfehlungen abgeleitet.
- Für die Entwicklung zusätzlicher Behandlungsstrategien weiterer Asthmaphänotypen ist eine genaue Identifizierung anhand biologischer Marker sowie die Durchführung zielgerichteter klinischer Studien dringend erforderlich, um individuell hochselektierte Asthmaerkrankte mit Erfolg therapieren zu können.

Literatur:

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k -Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Verabschiedet am: 12.09.2017. AWMF-Registernummer: 020-009; Verfügbar:

www.awmf.org/leitlinien/de/tail/II/020-009.html (Zugriff am 16.11.2017)

2. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2018
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from www.ginasthma.org
4. Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest* 2014;145:219–25
5. Akmatov MK et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009 – 2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Versorgungsatlas- Bericht Nr. 18/08. Berlin 2018. Zugriff: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=92>
6. Buhl et al. 2006. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma; *Pneumologie* 2006;60:139–183
7. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. 3. Auflage, 2018. AWMF-Register-Nr.: nvl-002
8. Yeo SH et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids relative to fluticasone propionate: a systematic review of randomized controlled trials in asthma. *Expert Rev Respir Med* 2017 Oct; 11(10):763–78
9. Schreiber J, Korn S. Biologika beim schweren Asthma – Welcher Antikörper für wen? *Pneumologie* 2017;14(5):296–302
10. Chung KF et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343–73
11. Lommatzsch M, Buhl R. Phänotypen und Biomarker von Asthma. Wo stehen wir heute? *Pneumologie* 2017;14(5):281–86
12. Martin JG et al. Asthma phenotypes: Do they matter? *Archivos de Bronconeumología (English Edition)* 2017;53.4:177–99
13. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111: 847–55
14. Bel EH und Ten Brinke A. New Anti-Eosinophil Drugs for Asthma and COPD: Targeting the Trait! *Chest*. 2017 Dec; 152(6):1276–82
15. Bice JB et al. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2013;112 (2):108–15
16. Wenzel S. Severe Asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes; *Clin Exp Allergy* 2012;42:650–8
17. Humbert M et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309–16
18. Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015;386:1086–96
19. Schleich FN et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014;44:97–108
20. Buhl R et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J* 2017;49:1700634
21. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation: Nucala® 100mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand Februar 2017
22. Ortega HG et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–207
23. Bel EH et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Eng J Med*. 2014;371(13):1189–97
24. Gallelli L et al. Update on Anticytokine Treatment for Asthma BioMed Research International. 2013; Volume 2013:1–10
25. FDA News Press Release: Approval of Nucala®. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/t5/ucm471031.htm>

26. Teva Pharmaceuticals Limited. Fachinformation: Cinquero® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand September 2018
27. Menzella F et al. Tailored therapy for severe asthma. *Multidiscip Respir Med* 2015;10(1):1–8
28. Castro M et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3(5):355–66
29. Kolbeck R et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1344–53
30. Nowak RM et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor a monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med.* 2014;33:14–20
31. Laviolette M et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(5):1086–96
32. AstraZeneca press release, 12 May 2014. Available at: <https://www.astrazeneca.com/our-company/media-centre/press-releases/2014/astazeneca-respiratory-data-ats-2014-international-conference-12052014.html>. Accessed December 2015
33. Wenzel S et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Eng J Med* 2013;368(26):2455–66
34. Vatrella A et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* 2014;7:123–30
35. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals. Long-Term Safety Evaluation of Dupilumab in Patients With Asthma (LIBERTY ASTHMA TRAVERSE). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2015 Dec 9]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02134028> NLM Identifier: NCT02134028
36. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals. Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma (VENTURE). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2015 Dec 9]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02528214> NLM Identifier: NCT02528214
37. Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals. Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway Inflammation in Patients With Asthma (EXPEDITION). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2015 Dec 9]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02573233> NLM Identifier: NCT02573233
38. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from www.ginasthma.org
39. Global Initiative for Asthma. Adolescents and adults with difficult-to-treat and severe asthma, 2019. Available from www.ginasthma.org
40. Holguin F et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2019 Sep 26. pii: 190058

Bildnachweis:

© Antonio Guillem Fernández - Alamy Stock Foto

Autor:

Dr. med. Hartmut Timmermann
Schwerpunktpraxis Colonnaden
Colonnaden 72
20354 Hamburg

Transparenzinformation:

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

Welche Aussage ist richtig?

- Eine vollständige Asthma-Kontrolle wird nur durch Umsetzung des „Step-up-Konzeptes“ erreicht.
- Eine vollständige Asthmakontrolle wird nur durch Umsetzung des „Step-down-Konzeptes“ erreicht.
- Die Wahl der Behandlungsstrategie – „Step-up-“ oder „Step-down-Vorgehen“ – liegt im Ermessen des behandelnden Arztes und ist individuell für den jeweiligen Patienten zu treffen.
- Eine vollständige Asthmakontrolle wird grundsätzlich erst ab der Therapiestufe 4 erreicht.
- Zwingende Voraussetzung für eine vollständige Asthmakontrolle ist eine strikte Diät.

Welche Aussage ist falsch?

- Gemäß ERS-/ATS-Leitlinien 2014 liegt schweres Asthma vor, wenn eine Therapie mit Hochdosis-ICS und mindestens einem zusätzlichen Controller oder mit oralen Glukokortikoiden für mindestens 6 Monate pro Jahr keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt oder bei Therapiereduktion die Asthmakontrolle verloren geht.
- Jeder Patient mit schlecht kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma leidet per definitionem unter schwerem Asthma.
- Je nach zugrunde liegendem Entzündungsprozess im subepithelialen Bronchialgewebe dominieren unterschiedliche Immunzellen oder inflammatorische Substanzen den molekularen Prozess einer Asthmaerkrankung.
- Häufig ist eine unzureichende Therapieadhärenz ursächlich für das schwierige Asthma.
- Schweres Asthma besitzt einen besonderen medizinökonomischen Stellenwert.

Welche der nachfolgenden Erkrankungen können ein Asthma häufig imitieren und sollten daher differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden?

1. Zystische Fibrose (CF)
 2. Stenosen der zentralen Atemwege
 3. Antiphospholipidsyndrom (APS)
 4. Gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD)
 5. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Nur Antworten 1 und 2 sind richtig.
 - Nur Antwort 3 ist richtig.
 - Die Antworten 2, 4 und 5 sind falsch.
 - Mit Ausnahme der Antwort 3 sind alle Antworten richtig.
 - Nur Antworten 1, 2 und 5 sind richtig.

Wenn bis zur Therapiestufe 5 keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht wurde, wird eine additive Behandlung empfohlen mit ...

1. inhalativen Kortikosteroiden (ICS) in mittlerer Dosis.
 2. Tiotropium.
 3. Reslizumab.
 4. Omalizumab.
 5. Leukotrienrezeptorantagonisten.
- Nur Antworten 1 und 2 sind richtig.
 - Nur Antwort 3 ist richtig.
 - Die Antworten 2, 3 und 4 sind richtig.
 - Nur Antwort 5 ist richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

Zu welcher Gruppe von Antikörpern gehören Mepolizumab und Reslizumab?

- Anti-IL-4-Antikörper
- Anti-IL-5-Antikörper
- Anti-IL-13-Antikörper
- Anti-IL-23-Antikörper
- Anti-IgE-Antikörper

Welche Biomarker sollten vor einer geplanten Therapie mit einem IL-5-Antikörper auf jeden Fall bestimmt werden?

- Spezifisches IgE im Serum
- IL-4-Spiegel im Serum
- Periostin im Serum
- IL-13-Spiegel im Serum
- Eosinophilen-Anzahl/ μl im Differenzialblutbild

Welche Aussage zu den GINA-Empfehlungen für eine Anti-IL-4R-Therapie ist falsch?

- Zu den Indikationen bei Typ-2-Asthma gehören Exazerbationen im vergangenen Jahr.
- Zu den Indikationen bei Typ-2-Asthma gehören Blut-Eosinophile $\geq 150/\mu\text{l}$ oder FeNO ≥ 25 ppb.
- Zu den Indikationen bei Typ-2-Asthma gehören Blut-Eosinophile $\geq 240/\mu\text{l}$ oder FeNO ≥ 20 ppb.
- Dupilumab kann bei Typ-2-Asthma eingesetzt werden, wenn dadurch systemische Kortikosteroide abgelöst werden können.
- GINA sieht den Einsatz von Anti-IL-4R bei schwerem eosinophilen Asthma vor.

? Welche Aussage zum schweren eosinophilen Asthma ist **falsch**?

- Schweres eosinophiles Asthma zeichnet sich u. a. durch eine Eosinophilen-Vermehrung im Blut (>300 Zellen/ μ l) aus.
- Bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma kommt es zu einer dynamischen Lungenüberblähung, die zur Vergrößerung des Residualvolumens auf Kosten der Vitalkapazität führt.
- Besonderes Merkmal dieses Subtyps ist die Erhöhung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum.
- Patienten zeigen häufig eine Verschlechterung von Symptomen sowie regelmäßige Exazerbationen.
- Die meisten Patienten sprechen kurzfristig sehr gut auf eine Prednisolon-Therapie an, erleiden aber Rezidive im Fall einer Behandlungsunterbrechung.

? Welcher Antikörper wird momentan **nicht** bevorzugt als Therapieoption zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas eingesetzt untersucht?

- Mepolizumab
- Reslizumab
- Benralizumab
- Dupilumab
- Omalizumab

? Welche Aussage zu Reslizumab ist **falsch**?

- Reslizumab ist als Zusatztherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerem, refraktärem, eosinophilem Asthma zugelassen.
- Reslizumab bindet an IL-5.
- Reslizumab wird subkutan appliziert
- In klinischen Studien senkte die Behandlung mit Reslizumab die Anzahl an Eosinophilen und Exazerbationen signifikant.
- Unter der Therapie mit Reslizumab verbessern sich die Lungenfunktion, Lebensqualität und die Asthmakontrolle.