

### Schwierig zu behandelndes persistierendes Asthma

# Atemnot mit Anti-IgE-Antikörpern beherrschen

**FRIBOURG – Mit leitlinienkonformer Asthmatherapie lässt sich bei den meisten Patienten eine gute Symptomkontrolle erreichen. Wie aber geht man bei Asthmatikern mit schwerer, therapierefraktärer Erkrankung vor? Um Lösungen für diese Problemfälle ging es bei einem von Novartis unterstützten Satelliten-Symposium anlässlich des Annual Joint Meeting of the Swiss Societies for Pneumology, Paediatric Pneumology, Allergy and Immunology, Thoracic Surgery.**

Man spricht von schwerem oder auch therapierefraktärem Asthma, und meint damit jene 5 bis 10% der Asthmatiker, die mit dem therapeutischen Goldstandard, das heisst hoch dosierte inhalative Kortiko-



Professor Dr. Renaud Louis

steroiden (ICS) plus langwirkende Beta-2-Agonisten (LABA), keine befriedigende Asthmakontrolle erzielen, erklärte **Professor Dr. Renaud Louis**, Liège. Verschiedene Fachgesellschaften und Expertengremien

haben Definitionen für das schwere Asthma erarbeitet (siehe Kasten).

Als **Risikofaktoren** für die Entstehung von schwerem Asthma erwähnte Prof. Louis:

- weibliches Geschlecht
- Adipositas
- Rauchen
- Hypersensitivität gegenüber Acetylsalicylsäure

### „Not all that wheezes is asthma“

Der belgische Pneumologe warnt allerdings davor, vorschnell ein „schwer behandelbares Asthma“ zu diagnostizieren. Zuvor muss eine Reihe differenzialdiagnostischer Fragen beantwortet werden. Ausserdem sollte sichergestellt sein,

dass der Asthmatiker seine Therapie hinsichtlich Inhalationstechnik und Compliance lege artis durchführt. Begleiterkrankungen, welche das Asthma verschlimmern können, sind auszuschliessen respektive adäquat zu behandeln. (Details hierzu: Interview mit Prof. Solèr).

Patienten, die unter maximaler Therapie gemäss Stufenplan (GINA-Guidelines)<sup>2</sup> symptomatisch sind, erfüllen die Kriterien eines schweren, persistierenden Asthma bronchiale, erläuterte **Professor Dr. Michael Tamm**, Chefarzt Pneumologie, Uni-



Professor Dr. Michael Tamm

versitätsspital Basel. Das bedeutet, dass der Asthmatiker trotz Therapie mit hoch dosierten ICS + LABA und oralen Steroiden keine Kontrolle erreicht. Prof. Tamm nannte eine Reihe von Optionen für diese Situation,

wie z.B. die Gabe von Methotrexat, von Ciclosporin, TNF-alpha-Blockern, Macroliden oder Goldsalzen, wobei es sich jedoch in allen Fällen um einen Off-Label-Use handelt. In die GINA-Guidelines wurde lediglich die mögliche Zusatztherapie mit Omalizumab aufgenommen.

**Zur Indikation<sup>3</sup> für den Anti-IgE-Antikörper ist angegeben:** Omalizumab (Xolair®) wird in Kombination mit anderen Asthmatherapien zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab zwölf Jahren) mit schwerem persistierendem allergischem Asthma (positiver Hauttest oder in vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen) angewendet. Diese Asthmatiker haben trotz täglicher hoch dosierter Therapie mit ICS + LABA eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 unter 80%). Ausserdem leiden sie unter häufigen Symptomen während des Tages oder unter nächtlichem Er-wachen. Die Kranken haben zudem bereits Asthma-Exazerbationen er-litten.

### Schweres, refraktäres Asthma<sup>1</sup>

#### Hauptkriterien:

- Einnahme oraler Kortikosteroide während  $\geq 50\%$  der Zeit
- Dauertherapie mit hoch dosierten ICS (z.B.  $\geq 1200 \mu\text{g/Tag}$  Beclometason-Äquivalent)

#### Nebenkriterien:

- Täglich erforderliche Controller-Therapie (LABA, Theophyllin oder LTRA\*)
- Tägliches Auftreten von Asthmasymptomen mit Einsatz von Relievern
- Persistierende Obstruktion
- $\geq 1$ x Aufsuchen der Notfallstation wegen Asthma im vergangenen Jahr
- $\geq 3$  orale Steroid-Stosstherapien/Jahr
- Prompte Verschlechterung bei  $\leq 25\%$ iger Reduktion der oralen Steroide oder der ICS
- Fast tödliche Asthmaattacke in der Vergangenheit.

\* LTRA = Leukotrien-Rezeptorantagonist

<sup>1</sup> Definition nach American Thoracic Society

#### Referenzen:

- <sup>1</sup> Wenzel SE et al., Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: Current understanding, recommendations and unanswered questions. Am J Resp Crit Care Med 162: 2341–2351, 2000
- <sup>2</sup> www.ginasthma.org
- <sup>3</sup> Fachinformation Xolair, Arzneimittel-Kompedium der Schweiz
- <sup>4</sup> Humbert, M. et al., INNOVATE, Allergy 2005; 60: 309–316
- <sup>5</sup> Bousquet, J. et al., The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma, Allergy 2005; 60: 302–308

## INTERVIEW mit Professor Dr. Markus Solèr

# Nicht kontrollierbares Asthma: Zuerst die Diagnose überprüfen

**BASEL – Professor Dr. Markus Solèr, Leitender Arzt der Pneumologie, St. Claraspital, Basel, verfügt über mehrjährige Erfahrungen mit Omalizumab, da er an der ersten internationalen Phase-III-Studie beteiligt war. Seine Erfahrung: Xolair® bringt in refraktären Fällen oft gute Kontrolle.**

**Welche Differenzialdiagnosen müssen in Betracht gezogen werden, wenn Asthmatiker auf die konventionelle Therapie nicht ansprechen?**

**Prof. Solèr:** Zuerst muss man sich fragen, ob die Asthmadiagnose korrekt ist, oder ob eine andere Krankheit die obstruktive Ventilationsstörung bewirkt. Ich denke dabei an Stimmband-Dysfunktionen, an zentral obstruktiv wirkende Tumoren im Bereich von Schilddrüse oder Trachea, an eine allergische bronchopulmonale Aspergillose oder auch an chronische Bronchiektasen, um nur einige Beispiele zu nennen.

**Steht die Asthmadiagnose fest, so sollte geklärt werden, ob Begleiterkrankungen den Therapieerfolg beeinträchtigen. Das können**

chronische nasale Probleme sein, ein chronischer Reflux, oder eine chronische bronchiale Infektion. Weiterhin schafft nicht jeder Hundehaarallergiker sein Haustier ab, oder die berufliche Allergenexposition ist unverändert vorhanden... Weitere Aspekte betreffen die Medikamenten-Compliance und die korrekte Inhalation der Standardtherapie.

**Wie gehen Sie bei Patienten vor, die Ihnen wegen nicht erreichter Asthmakontrolle zugewiesen werden?**

**Prof. Solèr:** Zuerst prüfe ich, ob es sich tatsächlich um ein Asthma handelt. Hierbei sind anamnestische Angaben und eventuell Lungenfunktionswerte aus der Vergangenheit (mit klarer Reversibilität der Obstruktion) sehr hilfreich. Dann muss überlegt werden, wie es im Verlauf zur fixierten Obstruktion gekommen ist. Bei etwa der Hälfte der schwierigen Asthmatiker bestehen überlagerte Probleme in der Verarbeitung der Krankheit: sie haben oft Angst, und sie sind sehr unsicher im Umgang mit dem Asthma. Medikamente werden häufig in falscher (viel zu hoher) Dosierung angewendet und immer wieder Notfallstati-

onen aufgesucht, wo die Kranken hoch dosiert Steroide erhalten. In solchen Fällen versuche ich, die Patienten allmählich wieder auf normale Dosierungen zurückzuführen. Gegebenenfalls schliesst sich eine Suche nach Komorbiditäten an. Wenn nach diesen Optimierungsschritten das Asthma immer noch unbefriedigend kontrolliert ist, kommen bei Allergikern Substanzen wie Omalizumab in Frage.

**Wie muss man sich den „typischen“ Kandidaten für eine solche Therapie vorstellen?**

**Prof. Solèr:** Es handelt sich um Patienten mit allergischem Asthma und starker Variabilität in der Lungenfunktion, die trotz adäquater inhalativer und peroraler Therapie immer wieder Exazerbationen erleiden. In solchen Fällen kann man mit Omalizumab rasch eine relativ gute Asthmakontrolle erreichen<sup>4,5</sup>. Ausserdem hat man den Zusatzeffekt gegen andere Manifestationen der Typ-1-Allergie, z.B. weniger Augenjucken und verminderter Niesreiz. Allerdings gibt es keine gesicherten prädiktiven Faktoren für die Patientenselektion, man muss es einfach versuchen.

**Welche Erfolgskriterien gibt es für die Anti-IgE-Therapie?**

**Prof. Solèr:** Es gibt leider keinen Einzelparameter, den man objektiv messen könnte. Nach vier Monaten sollte man beurteilen, ob das Asthma besser eingestellt ist: Wie haben sich die Symptome tagsüber und nachts verändert, hat sich die Lungenfunktion gebessert, konnte die Standard-Medikation reduziert werden?

**Wie lange wird therapiert?**

**Prof. Solèr:** Grundsätzlich handelt es sich um eine Dauertherapie. Wenn man nach einem Jahr das Medikament absetzt, kommen die Probleme zurück. Wie es nach fünf oder zehn Jahren aussieht, wissen wir noch nicht.

**Wie passen Sie die Standardtherapie bei erfolgreichem Einsatz von Omalizumab an?**

**Prof. Solèr:** Wir können, abgesehen von der Lungenfunktion, keinen objektiven Messwert heranziehen. Ich würde ab der 16. Woche die systemischen Steroide schrittweise reduzieren, und darauf achten, dass die Bedarfsmedikation wirklich nur bei Bedarf – und nicht aus Gewohnheit und sicherheitshalber – angewendet wird. Die inhalative Steroiddosis würde ich in den Bereich von 2x täglich 500  $\mu\text{g}$  Fluticason-Äquivalent zurückfahren.



Professor Dr. Markus Solèr

**Hat die IgE-Messung einen Stellenwert in der Erfolgskontrolle?**

**Prof. Solèr:** Nein, denn die verfügbaren Tests messen auch die IgE-Moleküle, die bereits an Omalizumab gebunden sind, und diese Komplexe bleiben viel länger in der Zirkulation als das IgE per se. Der Gesamt-IgE-Wert steigt deshalb unter der Therapie paradoxerweise an! Wir haben also keinen Laborwert, der uns sagt, ob die Dosis korrekt ist und ob Omalizumab wirkt.

**Wenn ein Patient sich nach Absetzen von Omalizumab verschlechtert, kann er dann einfach wieder mit der Therapie beginnen?**

**Prof. Solèr:** Wenn die Therapie für weniger als zwölf Monate unterbrochen wurde, sollte man mit der ursprünglichen Dosis fortfahren. Bei einem längeren Unterbruch wird das IgE erneut bestimmt und als Basis für die Berechnung der Dosis genommen.

## IMPRESSUM

**Idee und Konzeption:** INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel  
**Information:** Novartis Pharma Schweiz AG  
**Objektleitung:** Dr. med. Christine Mücke  
**Redaktion:** Dr. Renate Weber, Winfried Powollik  
**Layout:** Patrik Brunner  
**Produktion:** Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

**XOLAIR® (Omalizumab).** Z: Stechpille mit Pulver à 150 mg Omalizumab und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. I: XOLAIR® wird in Kombination mit anderen Asthmatherapien zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit schwerem persistierendem allergischem Asthma (positiver Hauttest oder in vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen) angewendet, falls diese trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem langwirksamen Beta2-Agonisten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Er-wachen leiden und Asthma-Exazerbationen hatten. D: Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren: 75-375 mg XOLAIR® 1-2x/Monat basierend auf dem IgE-Basis-Wert (I.E./ml) im Serum und des Körpergewichts des Patienten. Einzelheiten s. Arzneimittel-Kompedium der Schweiz. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Inhaltsstoffe. VM: Nicht indiziert zur Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen, akuten Bronchospasmen und Status asthmaticus. Nicht untersucht bei Patienten mit Hyper-immunglobulin-E-Syndrom, allergischer bronchopulmonaler Aspergillose, Prävention allergischer Reaktionen, atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Lebensmittelallergie, Patienten mit Autoimmunerkrankungen, immunkomplex-vermittelte Zustände, bestehende Nieren- oder Leberfunktionsstörungen. Reduktion von Kortikosteroiden unter ärztlicher Aufsicht. XOLAIR® enthält Saccharose: Patienten mit Diabetes mellitus, Glukose-Galaktose-Malabsorption, Fruktose-Intoleranz, Saccharose-Isomaltase-Mangel müssen darauf hingewiesen werden. Allergische Reaktionen oder Anaphylaxie können auftreten; Probleme im Zusammenhang mit Immunogenität, parasitären (Wurm-) Infektionen oder mit Malignitäten können auftreten. Einzelheiten s. Arzneimittel-Kompedium der Schweiz. IA: Es gibt keine Hinweise, dass die Sicherheit von XOLAIR® durch andere im Allgemeinen eingesetzten Asthmamedikamente verändert wurde. Die Wirksamkeit der Behandlung mit XOLAIR® in Kombination mit spezifischer Immuntherapie wurde nicht nachgewiesen. UW: Häufig: Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Erythem, Pruritus und Schwellung. Gelegentlich: Schwindel, Schläfrigkeit, Parästhesie, Synkope, orthostatische Hypotonie, Flush, Pharyngitis, Husten, allergische Bronchospasmen, Nausea, Diarrhoe, Dyspepsie, Urtikaria, Rash, Pruritus, Photosensibilität, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Anschwellen der Arme, grippeähnliche Symptome. Selten und sehr selten s. Arzneimittel-Kompedium der Schweiz. P: Stechpille zu 150 mg mit Lösungsmittelpille zu 2 ml; je 1\*. Verkaufskategorie: B. \*kassenzulässig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompedium der Schweiz. ZUL: Novartis Pharma Schweiz AG, Postfach, 3001 Bern. V1 www.novartispharma.ch www.XOLAIR.ch