

## Heterogene Erkrankung

# Eosinophiles Asthma als therapeutische Herausforderung

**Eosinophiles Asthma zeichnet sich durch eine schwere Symptomatik und häufige Exazerbationen aus. Therapeutika, die den IL-5-Signalweg hemmen, könnten gerade für diesen Asthmasubtyp entscheidende Verbesserungen bringen.**

Asthma bronchiale gehört nach wie vor zu den ungelösten medizinischen Herausforderungen: 5 bis 10 Prozent der Patienten mit Asthma haben keine adäquate Asthmakontrolle und leiden unter schweren Krankheitssymptomen, wie Prof. Geoffrey Chupp aus New Haven (Connecticut, USA) berichtete. Ein schweres Asthma ist assoziiert mit einer eingeschränkten Lebensqualität, häufigen Exazerbationen und Hospitalisierungen, mit einer erhöhten Abhängigkeit von oralen Kortikoiden sowie mit einer reduzierten Lungenfunktion.

Eine Herausforderung für die Therapie ist die Heterogenität der Erkrankung. Deshalb erhofft man sich durch die Bildung von Clustern, die sich in den molekularen, zellulären und phänotypischen Eigenschaften unterscheiden, eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten im Sinne einer stärker personalisierten Therapie.

In diesem Zusammenhang erscheint die Eosinophilie als wichtiger Faktor. Eosinophile Granulozyten zeichnen sich nach den Worten von Chupp durch komplexe biologische Eigenschaften aus. Für die Aktivierung und das Überleben von Eosinophilen spielt Interleukin-5 (IL-5) eine zentrale Rolle. Darüber hinaus ist auch eine starke Überlappung, wenn auch keine Deckungsgleichheit, zwischen einer Atopie und einer Eosinophilie zu beobachten.

### Schweres Asthma ist häufig eosinophil

Etwa 50 Prozent der Patienten mit einem schweren Asthma gehörten diesem eosinophilen Phänotyp an, berichtete PD Dr. Stephanie Korn aus Mainz (D). Zu weiteren typischen Merkmalen dieses Asthmaclusters gehören ein Beginn im Erwachsenenalter, eine chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, aber wenige oder gar keine Sensibilisierungen auf häufige Allergene. Die Betroffenen leiden häufig auch an einer Aspirinsensitivität, haben normale oder moderat erhöhte IgE-Konzentrationen und weisen eine Eosinophilie auf, die mit dem klinischen Schweregrad korreliert. Bei diesen Patienten besteht ein hohes Risiko für schwere Exazerbationen und für asthmadebende Hospitalisierungen. Häufig weisen sie neben einer niedrigen Einsekundenkapazität auch eine persistierende Einschränkung des Atemflusses auf.

Die gute Nachricht: Diese Patienten sprechen gut auf orale Kortikoide (OCS) sowie auf Therapeutika an, die gegen IL-5 gerichtet sind. Allerdings ist bekanntlich die langfristige Anwendung von OCS mit ernststen Nebenwirkungen verbunden. Daher besteht Bedarf an anderen Therapieoptionen mit einem besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis. Ein Monitoring

der Eosinophilen scheint eine auch für die Praxis geeignete Massnahme, um eine besser auf die einzelnen Patienten ausgerichtete Therapiestrategie umsetzen zu können.

### Fernziel Präzisionsmedizin

Eine Stratifizierung der Asthmapatienten eröffne die Möglichkeit für eine personalisierte Therapie, betonte Prof. Giorgio Walter Canonica aus Mailand (I). Ein erster Schritt ist die zielgerichtete Therapie nach Clustern, doch in Zukunft könnten diese Strategien durch Berücksichtigung weiterer Biomarker im Sinne einer Präzisionsmedizin noch stärker individualisiert werden. Vor diesem Hintergrund findet derzeit die Suche nach geeigneten Biomarkern statt. Ein idealer Biomarker sollte dabei einfach zu gewinnen und zu bestimmen sein, die Diagnose bestätigen können sowie zum Monitoring der Therapieeffekte und der Adhärenz einsetzbar sein.

Beim Asthma gibt es bereits mehrere Biomarker, die diese Eigenschaften erfüllen und sowohl zur Vorhersage des Therapieansprechens als auch zum Therapiemonitoring herangezogen werden können, so Canonica weiter. Ein solcher idealer Biomarker sei die eosinophile Entzündung. Denn einerseits ist die Eosinophilenzahl mit dem Exazerbationsrisiko assoziiert, andererseits kann die Eosinophilie auch das wahrscheinliche Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden voraussagen.

### Zentrale Rolle von IL-5

Solche Biomarkeruntersuchungen führten auch zur Identifikation neuer Zielstrukturen für die personalisierte Asthma-therapie. So führte die Erkenntnis, welche zentrale Bedeutung IL-5 in der Pathogenese des eosinophilen Asthmas hat, zur Entwicklung von Antikörpern, mit denen die Wirkung von IL-5 als ein zentrales Zytokin der Eosinophilie geblockt werden kann.

Ein solcher Antikörper ist Benralizumab – er ist gegen die Rezeptor-Untereinheit IL-5R gerichtet. Die Bindung von Benralizumab an diesen Rezeptor blockiert nicht nur die durch IL-5 vermittelte Signaltransduktion, sondern induziert eine Apoptose eosinophiler und basophiler Granulozyten unter Beteiligung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). In klinischen Studien konnte für die Klasse der Inhibitoren vom Typ Anti-IL-5/-5R eine Reduktion von Exazerbationsraten und eine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) sowie der asthmadebenden Lebensqualität belegt werden.

Adela Žatecky

Quelle: Satelliten-symposium «Severe Asthma: Emerging Science in the Eosinophilic Phenotype» (Sponsor: Astra-Zeneca) beim ERS-Kongress 2017, 12. September 2017 in Mailand.