

Monoklonale Antikörper zur Behandlung von Asthma und Hautallergien

Übersicht zu bereits verfügbaren sowie zu potenziellen künftigen Biologika

Die moderne medikamentöse Therapie bei Allergien setzt vermehrt auf die zielgerichtete Wirkung monoklonaler Antikörper. Ein aktuelle schwedisch-deutsche Übersichtsarbeit hat am Beispiel dreier Prototypen von chronischen allergischen Erkrankungen – allergisches Asthma, chronische spontane Urtikaria (CSU) und atopisches Ekzem (AE) – die jüngsten Entwicklungen zu Biologika zusammengefasst, welche jeweils zur Therapie bereits zugelassen sind oder sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung befinden.

Allergy

Allergische Erkrankungen lassen sich auf drei verschiedenen Wegen bekämpfen: Prävention, symptomatische und ursächliche Therapie. Mit der Identifikation biologischer Wirkstoffe, welche die von T-Helfer-Zellen freigesetzten Zytokine gezielt, entweder direkt oder rezeptorvermittelt, inhibieren, konnte ein breites Spektrum neuer und effizienter Therapieoptionen für entzündliche Erkrankungen erschlossen werden. So sind inzwischen immer mehr spezifische Antikörper (Ak) verfügbar, welche bestimmte Immunpfade neutralisieren und mithin sehr effektiv zur symptomatischen Behandlung bei allergischen Reaktionen eingesetzt werden können, andere befinden sich in klinischer Prüfung (siehe *Tabelle*).

Asthma

Bei Asthma handelt es sich um ein häufiges und heterogenes Krankheitsbild, unter dem weltweit mehr als 300 Millionen Menschen leiden. Eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von Asthma spielen entzündliche Prozesse, welche zahlreichen

Wechselwirkungen zwischen dem Individuum und seiner Umgebung unterliegen, die sich hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs und der betroffenen Gewebe unterscheiden. Zwar existiert eine grosse Anzahl nicht allergischer Asthmaendotypen, doch der hier referierte Review befasst sich ausschliesslich mit der Typ-2-immunvermittelten, allergischen Form, die gewöhnlich durch das Vorliegen von Immunglobulin-E-(IgE)-Ak im Serum und/oder einen positiven Hautpricktest charakterisiert ist.

Aktuelle Indikationen für die Biologikatherapie

Die Langzeitbehandlung zielt darauf ab, eine Symptomkontrolle zu erreichen und das Risiko für künftige Exazerbationen, eine irreversible Atemstromlimitierung sowie von Therapie-nebenwirkungen zu minimieren. Neben nicht pharmakologischen Massnahmen erfolgt eine medikamentöse Stufentherapie (Stufen 1–5) mit steigenden Dosierungen von zunächst inhalativen Kortikosteroiden (ICS), häufig kombiniert mit einem zweiten Wirkstoff (zunächst Betaagonisten, später Leukotrienrezeptorantagonisten oder Theophyllin [Unifyl®, Aminophyllin®]), bevor schliesslich systemische (orale) Kortikosteroide (OCS) zum Einsatz kommen müssen. Diese höchste Eskalationsstufe der Therapie ist bei etwa 5 Prozent der Patienten notwendig, von denen einige jedoch selbst unter dieser starken Medikation keine Kontrolle ihrer Erkrankung erreichen und mithin gemäss den Kriterien der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) als Patienten mit schwerem Asthma gelten. Für diese Patienten ist eine Therapie mit Biologika indiziert. Derzeitige Angriffspunkte bei Typ-2-Asthma sind dabei IgE (Omalizumab [Xolair®]), Interleukin (IL) 5 (Mepolizumab [(Nucala®), Reslizumab [Cinqaero®]), IL-5-Rezeptor alpha (Ra) (Benralizumab [Fasenra®]) und IL-4Ra (Dupilumab [Dupixent®], in der Schweiz in dieser Indikation nicht zugelassen).

Der seit Anfang der 2000er-Jahre verfügbare monoklonale Ak (mAk) Omalizumab verhindert die Bindung von IgE an dessen Rezeptor auf Mastzellen und Basophilen und senkt in

MERKSÄTZE

- ▶ Die vielversprechendsten Biologika zur Behandlung von Asthma und Hautallergien sind monoklonale Antikörper, welche die Typ-2-Immunreaktion neutralisieren.
- ▶ Sowohl Patienten mit allergischem Asthma als auch solche mit atopischem Ekzem oder chronisch spontaner Urtikaria sprechen jeweils unterschiedlich gut und zum Teil auch gar nicht auf die bis anhin verfügbaren bzw. in Entwicklung befindlichen Biologika an.
- ▶ In der letzten Zeit konnten bei Asthma wie auch bei Hautallergien bestimmte Endotypen hinsichtlich Pathogenese und Therapieansprechen bestimmt werden, welche bei der Entwicklung zukünftiger zielgerichteter molekularer Therapien Berücksichtigung finden müssen.

Ersteren auch die Expression des Rezeptors selbst. Es war das erste Biologikum, das für die Behandlung von moderatem bis schwerem allergischen Asthma zur Verfügung stand, und ist für Patienten ab 6 Jahren mit IgE-Werten oberhalb von 30 IU/l zugelassen. Diverse randomisierte, kontrollierte (RCT) sowie Real-life-Studien haben gezeigt, dass Omalizumab Exazerbationen (um ca. 25%), auch virusassoziierte Exazerbationen, sowie Spitaleinweisungen bei Kindern wie bei Erwachsenen senkt und mit einem geringen Risiko (0,1–0,2) für Anaphylaxie gut verträglich ist.

Mepolizumab und Reslizumab sind mAk, die an IL-5 koppeln und dadurch dessen Bindung an seinen Rezeptor verhindern. Beide Substanzen sind bei schwerem Asthma und hohen Konzentrationen von eosinophilen Granulozyten (Mepolizumab: $\geq 150/\mu\text{l}$, Reslizumab: $\geq 400/\mu\text{l}$) zugelassen. Für Mepolizumab konnte eine Reduzierung von Exazerbationen um 50 Prozent bei leichter Verbesserung der Lungenfunktion (Anstieg der Einsekundenkapazität [FEV₁] um 110 ml) und der Lebensqualität (QoL) belegt werden. Darüber hinaus liess sich bei Patienten mit OCS-abhängigem Asthma unter Mepolizumab neben der Häufigkeit von Exazerbationen auch die erforderliche Steroiddosis ohne Verlust der Asthmakontrolle um die Hälfte reduzieren. Reslizumab als einziger intravenös zu applizierender mAk zeigte in Studien eine ähnliche Wirkung auf Exazerbationen und ebenfalls positive Effekte auf FEV₁ und QoL. Beiden Medikamenten wurde ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil attestiert.

Benralizumab interagiert mit Rezeptoren auf natürlichen Killerzellen (NK), was letztlich in einem schnellen Abbau von Eosinophilen resultiert. Es ist hinsichtlich der Reduktion von Exazerbationen ähnlich effektiv wie andere gegen IL-5 gerichtete mAk, zeigte in einer RCT aus dem Jahr 2017 zusätzlich einen OCS-einsparenden Effekt (signifikante Reduktion der durchschnittlichen OCS-Dosis gegenüber Baseline um 75% mit Benralizumab vs. 25% mit Placebo) und wird, abgesehen von gelegentlich aufgetretenen Hypersensitivitätsreaktionen (Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria), gut vertragen.

Dupilumab blockiert die IL-4- und IL-13-Signalwege und konnte in Studien eine Reduzierung von Exazerbationen um etwa 50 Prozent und eine signifikante FEV₁-Verbesserung nachweisen. Bei Patienten mit steroidabhängigem Asthma bewirkte es zusätzlich einen um 70 Prozent verminderten OCS-Gebrauch. Auch Dupilumab besitzt ein günstiges Sicherheitsprofil; Nebenwirkungen umfassen Reaktionen an der Injektionsstelle und einen vorübergehenden Anstieg der Eosinophilenzahl im Blut. Bis anhin ist Dupilumab in der Indikation Asthma nur in den USA zugelassen.

Zur Sicherheit der genannten mAk ist generell anzumerken, dass im Umgang mit diesen Substanzen aufgrund ihrer Interaktion mit dem Immunsystem und ihrer relativ langen Einnahmedauer potenzielle immunmodulatorische Langzeiteffekte im Auge behalten werden müssen.

Welches Biologikum für schweres unkontrolliertes Asthma?

Vor der Auswahl eines geeigneten Biologikums sind die genaue Asthmadignose, der Schweregrad, Komorbiditäten und die Medikamentenadhärenz zu prüfen. Bei Patienten mit allergiedominantem Phänotyp könnte aufgrund seiner nachgewiesenen Eigenschaften Omalizumab, bei eosinophilendominantem Phänotyp ein gegen IL-5/-5Ra gerichteter mAk die

erste Wahl sein. Liegen Charakteristika beider Phänotypen vor, kommen sowohl gegen IgE als auch gegen IL-5/-5Ra gerichtete Biologika infrage. Patienten, die eine weiter gefasste klinische Symptomatik aufweisen, welche sich möglicherweise IL-4 und IL-13 zugeschrieben lässt (Becherzellenhyperplasie, Schleimsekretion, Kontraktion glatter Muskelzellen, Hyperreagibilität in Verbindung mit Eosinophilenanstieg), könnten insbesondere von einer Dupilumabtherapie profitieren.

Ausblick

Die Entwicklung zukünftiger zielgerichteter Wirkstoffe konzentriert sich vermehrt auf die Behandlung der Typ-2-Entzündung. Als möglichen Targets liegt der Fokus hier unter anderem insbesondere auf den sogenannten Alarminen, von Epithelzellen gebildeten Zytokinen, welche bestimmte Entzündungszellen (T-Helfer-Zellen vom Typ 2 sowie innate lymphoide Zellen vom Typ 2) aktivieren.

Hautallergien

Aufgrund der Tatsache, dass Biologika hoch effiziente und kostenintensive Therapien darstellen, ist ihre Anwendung nur bei schweren, chronischen Erkrankungen gerechtfertigt. Sie kommen daher, abgesehen von wenigen Ausnahmen (z. B. schwere Fälle von medikamenteninduzierten Exanthenen), bei selbstlimitierenden Hautallergien in der Regel nicht zum Einsatz, sondern sind chronischen inflammatorischen Krankheitsgeschehen vorbehalten, welche durch unmittelbare und/oder zytotoxische Hypersensitivitätsreaktionen vermittelt werden oder mit solchen einhergehen.

Chronische spontane Urtikaria

Die CSU ist gekennzeichnet durch das wiederkehrende plötzliche Auftreten von juckenden Quaddeln, von Angioödemem oder beidem über einen Zeitraum von mehr als 6 Wochen. Betroffene Patienten sind häufig dramatisch in ihrer QoL eingeschränkt, was die konsequente Umsetzung aktueller Behandlungsleitlinien sowie die Entwicklung neuer und effektiverer Therapien verlangt.

Behandlungsalgorithmus gemäss Leitlinie

Eine wirkungsvolle Behandlung von CSU-Patienten sollte stets die vollständige Symptomkontrolle zum Ziel haben. Dazu ist es erforderlich, die Urtikariasymptome und die individuelle Krankheitslast vor und während der Therapie mithilfe validierter Erfassungsinstrumente kontinuierlich zu überwachen. Standardmedikation und -dosierung sind Zweitgenerationsantihistaminika einmal täglich; bei nicht kontrollierter CSU ist gemäss Guidelines eine Dosisescalation vorzunehmen. Jedoch auch darunter erreicht ein Teil der Patienten keine ausreichende Linderung der Symptome, sodass die Leitlinien hier als nächsten Schritt die zusätzliche Gabe von Omalizumab empfehlen. Bei autoallergischer CSU gilt gegen Autoantigene gerichtetes IgE als auslösender Faktor der Mastzellaktivierung und der daraus resultierenden urtikarischen Reaktionen. Durch die Eliminierung von IgE durch gegen diese gerichtete mAk lässt sich bei den Patienten in den ersten Tagen bis Wochen nach der ersten Omalizumabinjektion normalerweise ein Verschwinden der Symptome erreichen. Omalizumab ist das bis anhin einzige zugelassene

Tabelle:

Biologika zur Behandlung von Asthma und Hautallergien

	Wirkstoff	Target	Status und Wirksamkeit bei		
			AE	Asthma	CSU
Typ-17-Immunität	Ustekinumab	IL-12p40 (IL-12, IL-23)	off label nicht wirksam	-	off label
	Etanercept	TNF-α	off label widersprüchlich/ nicht wirksam	TNF-α-Inhibitoren werden aufgrund einer erhöhten SAE-Rate von Golimumab in Phase II nicht weiterentwickelt.	off label Fallberichte
	Adalimumab	TNF-α	-		off label Fallberichte
	Infliximab	TNF-α	off label möglicherweise wirksam in Kombination mit TCS		-
Angeborene Immunität	Anakinra	IL-1	off label	-	off label
	Tocilizumab	IL-6R	off label Fallberichte	-	off label
	Bermekimab	IL-1a	Phase II (NCT0349674) dosisabhängige Effekte		
Typ-2-Immunität	Dupilumab	IL-4Ra	zugelassen	zugelassen (in den USA, nicht aber in CH)	Phase II (NCT03749135)
	Mepolizumab	IL-5	off label keine Langzeitstudien verfügbar	zugelassen	off label Fallberichte
	Reslizumab	IL-5	-	ca. 50% Besserung	-
	Benralizumab	IL-5Ra	Phase II (NCT03563066) rekrutierend	ca. 50% Besserung	widersprüchliche Ergebnisse
	Omalizumab	IgE	off label widersprüchliche Ergebnisse nicht empfohlen	zugelassen	zugelassen
	Ligelizumab	IgE	-	-	Phase III (NCT03437278)
	Quilizumab	IgE (mem-brangebunden)	-	-	verfehlt primären Endpunkt
	Rituximab	CD20	off label widersprüchliche Ergebnisse weitere Studien notwendig	-	off label Fallberichte
	Tralokinumab	IL-13	Phase II (NCT03526861) vielversprechende Ergebnisse	abgebrochen	-
	Lebrikizumab	IL-13	Phase II (NCT03443024) Studien ohne TCS-Gebrauch notwendig, um Wirksamkeit als Monotherapie zu evaluieren	abgebrochen	-
	Tezepelumab	TSLP	Phase II (NCT03809663) Studien ohne TCS-Gebrauch notwendig, um Wirksamkeit als Monotherapie zu evaluieren	Phase II vielversprechende Ergebnisse vorgeführt in Phase III (NCT03347279)	-
	ANB020	IL-33	Phase II (NCT03533751)	Phase II (NCT034699934)	-
	REGN3500	IL-33	Phase II (NCT03738423)	Phase I (NCT03112577)	-
GSK3772847	IL-33R	-	Phase II (NCT03207243)	-	
Fevipirant	CRTh2-Antagonist	Phase II (NCT017856029)	Phase III (NCT03215758)*	-	
Andere	Nemolizumab	IL-31a	Phase II (NCT03100344) zeigt Wirksamkeit bei Pruritus und EASI	-	-
	Fezakinumab	IL-22	Phase II (NCT01941537) wirksam bei einem Teil der Patienten	-	-
	KHK4083, KY1005	OX40	Phase II (NCT03703102, NCT03754309) rekrutierend	-	-
	AK002	Siglec-8		-	Phase II (NCT03436797) laufend

AE: atopisches Ekzem, CSU: chronische spontane Urtikaria, IL: Interleukin, IL-6R: Interleukin-6-Rezeptor, IL-4Ra: Interleukin-4-Rezeptor alpha, IgE: Immunglobulin E, TNF: Tumornekrosefaktor, TSLP: «thymic stromal lymphopoietin», CRTh2: «chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells», Siglec-8: «sialic acid-binding Ig-like lectin 8», TCS: topische Kortikosteroide, SAE: «serious adverse events»
 * Die Tabelle bildet den Stand der klinischen Forschung zum Zeitpunkt der Online-Publikation des Reviews von Eyerich et al. (Oktober 2019) ab. Die Phase-III-Prüfung für Fevipirant in der Indikation Asthma wurde inzwischen abgebrochen.

Medikament für Patienten, die unter standarddosierten Antihistaminika nicht hinreichend kontrolliert sind. Es gibt jedoch auch Fälle beziehungsweise Subgruppen von Patienten, bei denen die Wirkung aufgrund spezieller molekularer Besonderheiten erst sehr viel später einsetzt oder gar komplett ausbleibt.

Biologika in der Entwicklung

In RCT wurden seit Zulassung von Omalizumab im Jahre 2014 an CSU-Patienten weitere mAk untersucht, die ebenfalls in IgE-vermittelte Signalwege eingreifen. Positive Resultate hinsichtlich Symptomkontrolle konnten mit Ligelizumab erzielt werden, die Ergebnisse mit Quilizumab waren dagegen eher enttäuschend. Derzeit laufen darüber hinaus umfangreiche Studien zur Behandlung der CSU mit mAk, die auf andere Targets als den IgE-Pfad abzielen, etwa mit dem Anti-IL-4Ra-Ak Dupilumab. Erste vorab publizierte Ergebnisse aus Fallserien belegen dessen Wirksamkeit bei therapierefraktären CSU-Patienten. Weitere Hoffnungen ruhen auf Untersuchungen mit Anti-TNF-(Tumornekrosefaktor-)Ak (Etanercept [Enbrel® und Biosimilars], Adalimumab [Humira® und Biosimilars]) sowie mit den gegen IL-5 gerichteten mAk Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab.

Atopisches Ekzem

Das relativ häufig auftretende (Prävalenz: 30% bei Kindern, 3% bei Erwachsenen) AE mit seinem typischen klinischen Symptommix aus trockener Haut, Juckreiz und Entzündung gilt als die Hauterkrankung, die mit der höchsten Belastung für die betroffenen Patienten einhergeht. In etwa 80 Prozent der Fälle lassen sich ursächlich bestimmte Sensibilisierungen gegenüber Aeroallergenen oder Nahrungsmitteln nachweisen; Letztere sind insbesondere bei Kindern häufig Auslöser der Symptomatik.

Derzeit empfohlene Biologikatherapie

Die europäischen Leitlinien zur Behandlung des AE empfehlen ein schrittweises Vorgehen mit in moderaten Fällen früher, intensiver Therapie mit topischen Steroiden, die auch nach Erreichen einer Remission fortgesetzt werden sollte. Bei schwereren Formen kommen Ciclosporin (Sandimmun®, Sandimmun® Neoral®; Generika), Methotrexat, Azathioprin (Imurek® und Generika) oder Mycophenolat-Mofetil (CellCept® und Generika) zum Einsatz. All diese Optionen haben jedoch den Nachteil einer begrenzten Wirksamkeit und von

Langzeitnebenwirkungen, weshalb die Forschung immer noch sehr bemüht ist, für die Behandlung dieser Erkrankung geeignete und wirksame Biologika zu identifizieren. Die mAk, welche bei anderen Hauterkrankungen wirksam sind (z. B. TNF-Hemmer und Ustekinumab [Stelara®] bei Psoriasis), haben sich beim AE im Allgemeinen als ineffektiv erwiesen. Auch Wirkstoffe, welche die im Krankheitsgeschehen essenziellen Akute-Phase-Proteine wie IL-6 neutralisieren (z. B. Tocilizumab [Actemra®]) haben in bisherigen Untersuchungen noch keine überzeugenden Daten liefern können. Vielversprechender fielen die Ergebnisse von Studien mit mAk aus, welche die Typ-2-Immunantwort neutralisieren. Während die ersten diesbezüglichen Untersuchungen mit Mepolizumab (Anti-IL-5-Ak), Rituximab (Anti-CD20-Ak; MabThera® und Biosimilars) und Omalizumab (Anti-IgE-Ak) noch zu wenig belastbare Evidenz und zum Teil heterogene Resultate generierten, konnte mit dem gegen IL-4Ra gerichteten mAk Dupilumab ein Durchbruch in der Therapie des AE erzielt werden. Aufgrund des in mehreren Phase-III-Studien mit Dupilumab beobachteten deutlichen Therapieansprechens (EASI-75: Verbesserung um $\geq 75\%$ im Eczema Area and Severity Index Score; erreicht bei $> 50\%$ unter Monotherapie und bei $> 65\%$ unter Kombination mit topischen Steroiden), erhielt die Substanz im Jahr 2017 in den USA und in Europa die Zulassung zur Behandlung bei moderatem bis schwerem AE. Dupilumab zeigt zusätzlich positive Effekte auf Pruritus und QoL, besitzt ein sehr gutes Sicherheitsprofil und hat sich mittlerweile in dieser Indikation als Standardtherapie etabliert.

Typ-2-Immunität und epitheliale Zytokine als künftige Therapieziele?

Mit ersten nachgewiesenen positiven Effekten könnten zukünftig unter anderem womöglich auch gegen das Typ-2-Zytokin IL-13 (Lebrikizumab, Tralokinumab) oder gegen die epithelialen Zytokine IL-22 (Fezakinumab) und IL-17C gerichtete mAk die Palette der Biologika bei AE erweitern. ▲

Ralf Behrens

Quelle:
Eyerich S et al.: New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy* 2020; 75(3): 546–560.

Interessenlage: Ein Teil der Autoren der referierten Übersichtsarbeit gibt an, Honorare und/oder Forschungsunterstützung von diversen Pharmaunternehmen erhalten zu haben.