

Biologics bei Asthma

Das könnte die Zukunft bringen

Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS)

Scientific Symposium «The promise of new drugs for treating asthma and COPD», 4. September 2012, Wien

Unter den monoklonalen Antikörpern ist bisher Omalizumab zugelassen und wird mit Erfolg bei schwerem allergischem Asthma eingesetzt. Weitere, vielversprechende Möglichkeiten könnten Lebrikizumab und Mepolizumab darstellen.

TERESE SCHWENDER

Verschiedene monoklonale Antikörper werden zurzeit als potenzielle therapeutische Optionen bei Asthma untersucht. «Der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab ist bisher als einziger Antikörper im Bereich Asthma – zur Zusatzbehandlung von Patienten mit schwerem allergischem Asthma – zugelassen», erklärte Prof. Dr. Guy Brusselle, Ghent (B), am Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) in Wien. In der Studie INNOVATE konnte gezeigt werden, dass durch Omalizumab im Vergleich zu Plazebo bei Patienten mit schwer kontrollierbarem Asthma die Rate schwerer Exazerbationen um 50 Prozent ($p=0,002$) und die Rate an Notfallkonsultationen um 43,9 Prozent ($p=0,038$) reduziert werden konnte (1). Unter Praxisbedingungen, bei weniger stark selektionierten Patienten, erreichte Omalizumab noch deutlichere Resultate im Hinblick auf eine Reduktion der Exazerbationsrate (Abbildung) (2).

«Mit Spannung erwarten wir zudem die Resultate der XPORT-Studie mit Omalizumab, die uns hoffentlich Auskunft darüber geben wird, wie lange wir mit dem Antikörper behandeln sollen.» In dieser Studie wird die Persistenz des Behandlungseffekts mit Omalizumab untersucht, indem Patienten nach einer fünfjährigen Behandlung entweder zu einer Weiterführung der Therapie oder zu einem Behandlungsunterbruch von 52 Wochen randomisiert werden (3).

Lebrikizumab: Vorteile bei hohem Periostinspiegel

Zurzeit werden verschiedene Anti-Interleukin-(IL-)13-Antikörper in Studien untersucht. «Zu den meisten dieser Antikörper laufen momentan Phase-II-Studien. Ich werde mich jedoch auf Lebrikizumab konzentrieren, da mit diesem Antikörper bereits zwei Studien der Phase III, LUTE und VERSE, gestartet wurden», sagte Brusselle. Bisher

konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Lebrikizumab bei Patienten mit schwerem Asthma zu einer zwar geringen, aber signifikanten Verbesserung des FEV₁ führte (4). IL-13 regt die bronchialen Epithelzellen zur Produktion von Periostin an. Eine Stratifizierung der eingeschlossenen Patienten nach dem Periostinspiegel zeigte, dass diejenigen mit hohen Werten deutlich mehr von einer Behandlung mit Lebrikizumab profitieren konnten als Patienten mit tiefem Periostinspiegel. Die Gesamthäufigkeit der unerwünschten Ereignisse war in beiden Studiengruppen vergleichbar (Lebrikizumab 74,5%, Plazebo 78,6%), ebenso die Häufigkeit der schweren unerwünschten Ereignisse (Lebrikizumab 3,8%, Plazebo 5,4%).

Mepolizumab, ein Anti-IL-5-Antikörper

Eine Akkumulation von Eosinophilen in der bronchialen Mukosa von Asthma-

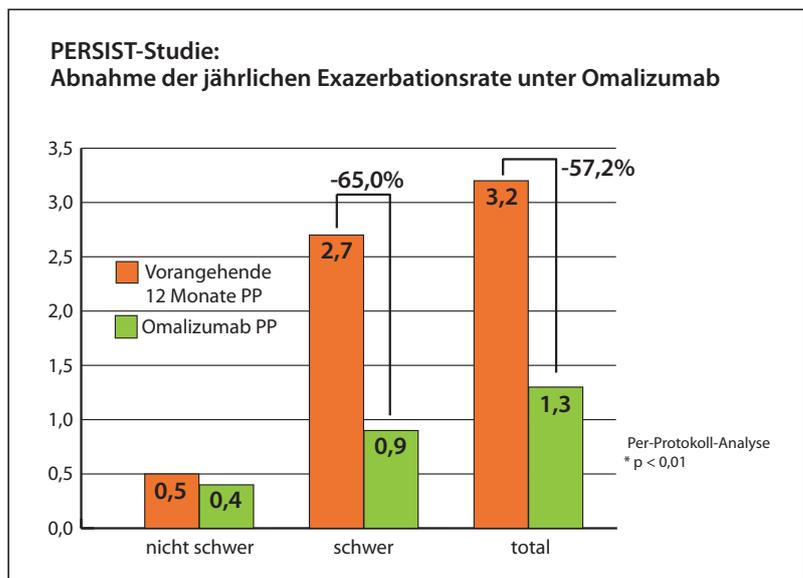


Abbildung: Omalizumab führte unter Praxisbedingungen zu einer signifikanten Reduktion der gesamten und schweren Exazerbationen (2).

patienten wird als zentrales Geschehen in der Pathogenese dieser Erkrankung angesehen. Im Tiermodell liessen sich die Rekrutierung von Eosinophilen und die überschüssige Reaktion der Atemwege auf ein Antigen durch einen gezielten Angriff auf IL-5 reduzieren. Erste Untersuchungen zur Wirksamkeit des Anti-IL-5-Antikörpers Mepolizumab bei mit inhalativen Steroiden behandelten Asthmapatienten ergaben jedoch keinen klinischen Nutzen (5). «Diese Patienten waren jedoch nur nach dem Vorliegen eines moderaten, persistierenden Asthmas selektioniert, nicht nach der zugrunde liegenden Pathophysiologie», erklärte Bruselle. «In einer weiteren Studie wurden daher Patienten mit einer belegten eosinophilen Entzündung der Atemwege eingeschlossen, und da von einem kausalen Zusammenhang zwischen der eosinophilen Atemwegsentszündung und der Exazerbationsrate ausgegangen wird, wurde diese als primärer Endpunkt der Studie gewählt», führte er weiter aus (6). Bei den mit Mepolizumab behandelten Patienten traten über einen Zeitraum von 50 Wochen dann auch signi-

fikant weniger schwere Exazerbationen auf als in der Placebogruppe. Zudem verbesserte sich die asthma-bezogene Lebensqualität signifikant. Nair et al. konnten in einer weiteren Studie mit einer kleinen, prednisolon-behandelten Patientengruppe zeigen, dass durch den Einsatz von Mepolizumab die Anzahl der Eosinophilen im Blut und im Sputum und insbesondere auch der Gebrauch von Prednisolon reduziert werden konnten (7). Vor Kurzem wurden nun auch die Resultate der multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie DREAM publiziert, die 621 Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma einschloss (8). Auch hier wurde die Rate an schweren Exazerbationen durch Mepolizumab (75, 250 oder 750 mg) signifikant reduziert. «Eine Voraussetzung, um solche und andere Antikörper in Zukunft gezielt, also im Sinne einer personalisierten Therapie, einsetzen zu können, stellt eine Phänotypisierung der Patienten mit schwerem Asthma dar», schloss Bruselle. ❖

Therese Schwender

Referenzen:

1. 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: 309–316.
2. Bruselle G et al.: «Real-life» effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103: 1633–1642.
3. Studie NCT01125748, www.clinicaltrials.gov
4. Corren J et al.: Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088–1098.
5. Flood-Page P et al.: A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062–1071.
6. Haldar P. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009 Mar 5; 360: 973–984.
7. Nair P et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985–993.
8. Pavord ID et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.