

## Therapie des schweren Asthmas

# Neue EAACI-Guidelines für den Einsatz von Biologika

**Schweres Asthma ist für betroffene Patienten eine grosse Belastung, so auch für deren Familien und für das Gesundheitssystem. Die Therapie ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und der Komorbiditäten schwierig. Für die Therapie mit Biologika hat die European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) nun Guidelines herausgegeben, die Handlungsanweisungen zur Auswahl und zur Verbesserung der Therapieantwort und der Therapiedauer geben.**

Allergy

In der GINA-Guideline 2020 zu schwerem Asthma ist bei einer Biologika-behandlung die Therapieantwort nach 4 Monaten zu überprüfen. Bei guter Wirkung soll die Therapie weitergeführt und alle 3 bis 6 Monate einer erneuten Überprüfung unterzogen werden. Im Fall eines Therapieversagens soll das Biologikum gegen ein anderes ausgetauscht werden. Die Kriterien für eine Therapieantwort sind in dieser Guideline jedoch nicht klar definiert (1).

Die neuen EAACI-Guidelines enthalten daher Empfehlungen zu den einzelnen Biologika, die für die Therapie des unkontrollierten schweren Asthmas zugelassen sind.\* Momentan sind das Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab und Reslizumab. Im Unterschied zu anderen Guidelines (GINA 2020 und ERS/ATS) sind in diesen Empfehlungen die Patientengruppen möglichst genau charakterisiert, die für die jeweiligen Biologika infrage kommen. Denn es gibt keinen Klasseneffekt der Biologika, selbst wenn sie den gleichen Wirkmechanismus aufweisen.

### Benralizumab

IL-5 ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. Benralizumab blockiert die Rezeptorbindung (IL-5R $\alpha$ ) und verhindert so die Differenzierung und die Reifung der Eosinophilen im Knochenmark. Zusätzlich induziert der

Antikörper eine zellvermittelte Zytotoxizität in zirkulierenden sowie in gewebeständigen Eosinophilen. Das führt zu einer Depletion der Eosinophilen und in der Folge zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion, zu einer signifikanten Reduktion von Asthmaexazerbationen und zu einem geringeren Verbrauch von oralen Glukokortikoiden.

Benralizumab ist als Add-on-Therapie empfohlen bei unkontrolliertem, schwerem eosinophilen Asthma bei optimal therapierten Erwachsenen und Kindern zwischen 12 und 17 Jahren. Das betrifft Asthmapatienten mit hoch dosierter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen Betamimetika (LABA) und einer Eosinophilenzahl im Blutbild > 300/ $\mu$ l oder > 150/ $\mu$ l bei Patienten unter oraler Kortikosteroidtherapie.

Benralizumab ist ebenfalls als Add-on-Therapie bei erwachsenen, optimal therapierten Patienten mit unkontrolliertem, schwerem allergischen Asthma empfohlen. Das betrifft Asthmapatienten mit hoch dosierter Therapie mit ICS und LABA und einer Eosinophilenzahl > 300/ $\mu$ l oder > 150/ $\mu$ l bei Patienten mit IgE-Konzentration von 30 bis 1500 kU/l. Anvisierte Therapieziele:

- ▲ Reduktion von schweren Asthmaexazerbationen
- ▲ Verbesserung der Lebensqualität
- ▲ Verbesserung der Asthmakontrolle
- ▲ Verbesserung der Lungenfunktion
- ▲ Reduktion oder Absetzen von oralen Kortikosteroiden bei einer Eosinophilenzahl > 150/ $\mu$ l (Erwachsene und eosinophiles Asthma).

Benralizumab zeigt ein gutes Sicherheitsprofil. Dennoch sollten Patienten regelmässig auf Parasiteninfektionen in endemischen Gebieten gescreent werden.

### Dupilumab

Als IL-4-Rezeptor-Blocker (IL-4R $\alpha$ ) und Hemmer von IL-13 ist Dupilumab als Add-on-Therapie empfohlen bei unkontrolliertem, schwerem eosinophilen sowie bei unkontrolliertem, schwerem allergischen Asthma wie auch bei unkontrolliertem, schwerem T2-Asthma bei optimal therapierten Erwachsenen und Kindern zwischen 12 und 17 Jahren. Das betrifft Asthmapatienten mit mittel- bis hochdosierter Therapie mit ICS und zwei weiteren Antiasthmatica inklusive oraler Glukokortikoide und mit einer T2-Entzündung, charakterisiert durch eine Eosinophilenzahl > 150/ $\mu$ l und/oder FeNO (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) > 20 ppb.

Anvisierte Therapieziele:

- ▲ Reduktion von schweren Asthmaexazerbationen
- ▲ Verbesserung der Asthmakontrolle
- ▲ Verbesserung der Lungenfunktion
- ▲ Reduktion oder Absetzen von oralen Kortikosteroiden (bei eosinophilem [Erwachsene] und T2-Asthma)
- ▲ Verbesserung der Lebensqualität (bei eosinophilem und T2-Asthma)
- ▲ Reduktion von Notfallmedikamenten (bei eosinophilem und T2-Asthma).

Dupilumab zeigte ein gutes Sicherheitsprofil. Langzeitsicherheitsdaten (bis 2 Jahre) stammen jedoch aus Studien zur Zulassung in der Erstindikation

\* Die Empfehlungen können von den in der Schweiz zugelassenen Indikationen abweichen (Anmerkung der Redaktion).

(atopische Dermatitis). Diese Empfehlung gilt für EU-Länder, in der Schweiz ist Dupilumab nur bei atopischer Dermatitis zugelassen.

### Mepolizumab

Mepolizumab hemmt die biologischen Wirkungen von IL-5 und blockiert damit den IL-5-Signalweg, was die Bildung von Eosinophilen und deren Überleben reduziert. Das führt zu einer guten Kontrolle der peripheren Eosinophilie, zu einer signifikanten Verringerung der Asthmaexazerbationen und zu einem steroidsparenden Effekt. Die Wirkung auf Asthmakontrolle, Lebensqualität und Lungenfunktion ist weniger klar.

Mepolizumab ist als Add-on-Therapie empfohlen bei unkontrolliertem, schwerem eosinophilen Asthma bei optimal therapierten Erwachsenen und Kindern zwischen 12 und 17 Jahren. Das betrifft Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit einer Eosinophilenzahl  $> 300/\mu\text{l}$  in den letzten 12 Monaten oder  $> 150/\mu\text{l}$  zu Beginn.

Anvisierte Therapieziele:

- ▲ Reduktion von schweren Asthmaexazerbationen
  - ▲ Reduktion oder Absetzen von oralen Kortikosteroiden
  - ▲ Verbesserung der Lebensqualität
  - ▲ Verbesserung der Asthmakontrolle
  - ▲ Verbesserung der Lungenfunktion.
- Mepolizumab zeigt ein gutes Sicherheitsprofil mit Langzeitdaten bis zu 5 Jahre. Dennoch sollten Patienten regelmässig auf Parasiteninfektionen in endemischen Gebieten gescreent werden.

### Omalizumab

IgE ist ein prominenter Biomarker für früh beginnendes Asthma, die Serumspiegel sind allerdings auch bei nicht allergischem, spät einsetzendem Asthma häufig erhöht. Durch Bindung an freies IgE reduziert Omalizumab die Auslösung der allergischen Kaskade.

Omalizumab ist als Add-on-Therapie empfohlen bei unkontrolliertem, schwerem eosinophilen Asthma (allergisch und nicht allergisch) bei optimal therapierten Erwachsenen. Das betrifft Patienten mit unkontrolliertem, schwerem, persistierendem allergischen Asthma mit  $\text{FeNO} \geq 24$  ppb und einer Eosinophilenzahl  $\geq 260/\mu\text{l}$ .

Omalizumab ist ebenso als Add-on-Therapie empfohlen bei unkontrollier-

tem, mittelschwerem bis schwerem allergischen Asthma bei optimal therapierten Erwachsenen und Kindern zwischen 6 und 11 und zwischen 12 und 17 Jahren trotz optimaler Therapie. Das betrifft Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, einem Gesamt-IgE von 30–1500 IU/ml  $\pm$  1 ganzjährigen Aeroallergen.

Anvisierte Therapieziele:

- ▲ Reduktion von schweren Asthmaexazerbationen
- ▲ Verbesserung der Asthmakontrolle
- ▲ Verbesserung der Lebensqualität
- ▲ Reduktion des ICS-Verbrauchs (bei mittelschwerem bis schwerem Asthma)
- ▲ Reduktion von Notfallmedikamenten (bei 12- bis 17-Jährigen und Erwachsenen).

Omalizumab hat gemäss Langzeitdaten von  $> 10$  Jahren ein gutes Sicherheitsprofil. Eine Überwachung während 60 Minuten zum Ausschluss einer Anaphylaxie ist bei den ersten 3 Verabreichungen dennoch empfohlen.

### Reslizumab

Der IL-5-Antagonist reduziert die Eosinophilenzahl, was sich in einer signifikanten Verringerung der Asthmaexazerbationen niederschlägt. Reslizumab wird intravenös verabreicht und nach Patientengewicht dosiert. Reslizumab ist als Add-on-Therapie empfohlen bei optimal therapierten Erwachsenen mit unkontrolliertem, schwerem eosinophilen Asthma. Das betrifft Patienten mit einer Eosinophilenzahl  $\geq 400/\mu\text{l}$  während 2 bis 4 Wochen Beobachtungszeit und einem inadäquat kontrollierten Asthma mit mindestens mittelhoch dosierten ICS mit oder ohne weitere Therapie, inklusive oraler Kortikosteroide.

Anvisierte Therapieziele:

- ▲ Reduktion von schweren Asthmaexazerbationen
- ▲ Verbesserung der Lebensqualität
- ▲ Verbesserung der Asthmakontrolle
- ▲ Verbesserung der Lungenfunktion.

Reslizumab hat ein gutes Sicherheitsprofil. Dennoch sollten Patienten regelmässig auf Parasiteninfektionen in endemischen Gebieten untersucht werden. Ausserdem sollten die Patienten in den ersten 30 Minuten nach i.v.-Verabreichung auf das Risiko für eine Anaphylaxie überwacht werden.

## Vorgehen bei Therapiestart und -erhaltung

Die Entscheidung für einen Therapiestart mit Biologika fusst auf 3 Faktoren: 1. Phänotyp beziehungsweise Exazerbationen, Lungenfunktionsabfall, Atemwegsobstruktion und Komorbiditäten; 2. Biomarker wie Eosinophile,  $\text{FeNO}$ , gesamtes und spezifisches IgE; 3. Verlauf in Bezug auf Exazerbationen, Lungenfunktion, Steroidverbrauch, Symptomkontrolle, Komorbiditäten, Lebensqualität und Sicherheit. Anhand der anvisierten und mit dem Patienten vereinbarten Therapieziele sollte das Ansprechen auf die Biologikatherapie nach 4 bis 6 Monaten überprüft werden. Bei gutem Ansprechen soll die Therapie weitergeführt werden. Bei suboptimalem Ansprechen ist eine Reevaluierung der Atemwegsentzündung anhand der Sputumuntersuchung und einer allfälligen bronchialen Hyperreaktivität angezeigt.

Bei einer neutrophilen oder fehlenden Entzündung muss das Biologikum gestoppt werden, und es müssen Optionen zur Behandlung eines Nicht-T2-Astmas wie beispielsweise tief dosierte Makrolide, duale Bronchodilatoren (LABA/LAMA) oder bronchiale Thermoplastie usw. erwogen werden.

Bei einer weiterhin persistierenden Eosinophilie kommen verschiedene Gründe infrage: schlechte Adhärenz des Patienten, inadäquate Dosierung, falsches Biologikum oder Bildung neutralisierender Antikörper. In den letzten drei Fällen ist ein Wechsel auf ein anderes Biologikum empfohlen. Der Erfolg des neu eingesetzten Biologikums sollte nach 4 bis 6 Monaten erneut überprüft werden. Sind andere Immundysfunktionen wie ILC2-Aktivierung, Autoimmunität und Immunkomplexbildung für den Misserfolg verantwortlich, muss das Biologikum abgesetzt und der Patient in eine dafür spezialisierte Klinik überwiesen werden. ▲

### Valérie Herzog

Quelle: Agache I et al.: EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. Allergy 2020; 10.1111/all.14425; Epub ahead of print.

Referenzen:

1. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>; Letzter Zugriff: 6.8.20