

## Ausgewähltes vom ERS International Congress 2023

# Asthmaremission und Zelltherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

**In Mailand fand von 9. bis 13. September der diesjährige Kongress der European Respiratory Society (ERS) statt. Neben praxisnaher Fortbildung standen in zahlreichen Sitzungen Präsentationen aktueller klinischer und theoretischer Forschung sowie Symposien zu aktuellen Fragen der Pneumologie auf dem Programm.**

In der Asthmatherapie wird mittlerweile über die Krankheitskontrolle hinaus ein neues Therapieziel angestrebt: Remission. In Anlehnung an die Rheumatologie ist damit jedoch nicht Heilung gemeint, sondern ein Sistieren der Krankheitsaktivität unter Therapie. Mit der Einführung des Begriffs der Remission könnten nun auch beim Asthma bronchiale – wiederum nach dem Vorbild der Rheumatologie – Treat-to-target-Strategien in Angriff genommen werden, wie Prof. Dr. Johann Christian Virchow von der Universität Rostock ausführte. Unter «treat to target» (T2T) versteht man eine Strategie der Therapieanpassung und -eskalation, die so lange fortgesetzt wird, bis das Therapieziel erreicht ist. Danach wird die Behandlung mit einer Erhaltungstherapie fortgesetzt. Sowohl bei Rheuma als auch bei Asthma gilt als Einschränkung, dass eine Remission nur dann als solche gewertet wird, wenn sie ohne dauerhaften Gebrauch systemischer Steroide erreicht wird.

### Krankheitsmodifizierende Therapie beim Asthma bronchiale

Virchow unterstrich, dass die derzeit noch gebräuchlichen Therapieziele, die auf Symptomkontrolle und die Reduktion von Schaden abzielten, weniger umfassend seien als die Remission. Zudem werde die Erkrankung über den Schweregrad klassifiziert, was zu einer zirkulären Definition führe: Der Schweregrad der Erkrankung bestimme den Therapiebedarf und der Therapiebedarf definiere den Schweregrad der Erkrankung. Mit einem im vergangenen Jahr in «The Lancet» publizierten Expertenpapier wurde ein Gegenkonzept zu diesem Vorgehen vorgeschlagen und das Konzept der krankheitsmodifizierenden Medikamente (disease-modifying drugs) auch für die Asthmatherapie ins Spiel gebracht. Als krankheitsmodifizierend gelten Medikamente, mit denen das Ziel der Asthmaremission erreicht werden kann (1). Was Remission allerdings genau bedeutet, wird jedoch diskutiert beziehungsweise von den verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedlich definiert. Virchow wies auf die Definition hin, die für die neue deutsche Asthmaleitlinie gewählt wurde. Danach kann von einer Remission gesprochen werden, wenn anhaltend weder Symptome (ACQ-6 Score < 1,5) noch Exazerbationen auftreten, die Lungenfunktion stabil ist ( $\leq 10\%$

FEV<sub>1</sub>[forcierte Einsekundenkapazität] Abnahme) und keine systemischen Kortikosteroide verwendet werden (2). Daneben sind sowohl 3-Item-Remissionskriterien in Verwendung, bei denen auf das Lungenfunktionskriterium verzichtet wird, und einige Gesellschaften, wie zum Beispiel die American Thoracic Society (ATS), definieren die Remission auch strenger.

Virchow unterstrich, dass sich die klinische Realität der Asthmatherapie bereits seit einigen Jahren in Richtung einer T2T-Strategie entwickle. Dies zeige sich beispielsweise im zunehmend restriktiveren Einsatz von Relievern. Stattdessen werde auf die protektive Wirkung einer Dauertherapie und damit auf den langfristigen Nutzen gesetzt. Die verfügbaren Biologika erleichtern das Erreichen dieses Ziels und erlauben ein höheres Mass an Individualisierung der Therapie.

### Updates aus klinischen Studien zu schwerem Asthma

In der Indikation Asthma bronchiale wurden im Rahmen des Kongresses der ERS 2023 Updates und Analysen aus mehreren grossen klinischen Studien vorgestellt. So wurde untersucht, wie viele Patienten aus den Phase-III-Studien SIROCCO und CALIMA (SIR/CAL) sowie aus der Verlängerungsstudie BORA unter einer Therapie mit dem gegen den Interleukin-5-Rezeptor (IL-5R $\alpha$ ) gerichteten Antikörper Benralizumab eine Remission nach unterschiedlichen Definitionen erreichten. Die BORA-Daten wurden sowohl nach einer 3- als auch nach einer 4-Punkte-Remissionsdefinition ausgewertet. Der Unterschied zwischen den Definitionen war die Abnahme der Lungenfunktion um maximal 10 Prozent FEV<sub>1</sub>, die in der 3-Punkte-Definition nicht berücksichtigt wurde. Die Unterschiede in der Zielerreichung waren nur gering: Innerhalb von 12 Monaten erreichte in den kontrollierten Studien SIROCCO und CALIMA jeweils knapp ein Drittel der Patienten nach beiden Definitionen eine Remission. Unter Weiterbehandlung mit Benralizumab in der offenen Verlängerungsstudie nahm der Anteil der Patienten in Remission weiter zu. Von jenen Patienten, die am Ende der kontrollierten Studien nach der 4-Punkte-Definition in Remission waren, blieben 73 Prozent auch im zweiten Behandlungsjahr in Remission. Darüber hinaus erreichten 26 Prozent der Pa-

tienten, die am Ende der kontrollierten Studien nicht in Remission waren, im zweiten Behandlungsjahr erstmals eine Remission. Prädiktoren für eine Remission waren die Eosinophilenzahl, eine bessere Asthmakontrolle und eine geringere Symptomatik bei Einschluss in die Studien (3).

Neue Daten gibt es auch zu Tezepelumab, einem humanen monoklonalen Antikörper (IgG2 $\lambda$ ), der gegen das Zytokin TSLP gerichtet ist und dessen Interaktion mit dem heterodimeren TSLP-Rezeptor verhindert. Die Zulassung von Tezepelumab zur Therapie von schwerem Asthma bronchiale beruht auf der Phase-III-Studie NAVIGATOR, in der Tezepelumab in einer Population von Patienten mit schlecht kontrolliertem, schwerem Asthma im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Exazerbationen um mehr als 50 Prozent sowie zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen an der FEV<sub>1</sub> führte (4). Im Rahmen des ERS 2023 stellte Prof. Dr. Ian Pavord von der Universität Oxford nun die Ergebnisse einer gepoolten Analyse der Phase-III-Studie NAVIGATOR und der Phase-IIb-Studie PATHWAY vor, die den Effekt von Tezepelumab in nach Lungenfunktion stratifizierten Subpopulationen (-BD ppFEV<sub>1</sub> < 80% und  $\geq$  80%) untersuchte. Die Auswertung zeigte, dass unter Therapie mit Tezepelumab die Chance, eine FEV<sub>1</sub>  $\geq$  80 Prozent zu erreichen, signifikant höher war als unter Placebo. Von den Patienten, die bei Einschluss vor Bronchodilatation eine FEV<sub>1</sub> unter 80 Prozent aufwiesen, erreichten 18,1 Prozent der Verum- und 10 Prozent der Placebopatienten eine pre-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq$  80 Prozent. Bei Patienten mit einer pre-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq$  80 Prozent bei Einschluss war das Risiko einer Verschlechterung zu einer pre-BD-FEV<sub>1</sub> < 80 Prozent unter Tezepelumab signifikant geringer als unter Placebo (5).

### **Sotatercept verbessert Hämodynamik bei PAH**

Das Potenzial für eine zukünftige Veränderung der klinischen Praxis zeigen Daten zum Activininhibitor Sotatercept, der in der Indikation pulmonalerarterielle Hypertonie (PAH) untersucht wird, die Phase III bereits durchlaufen hat und in naher Zukunft zugelassen werden dürfte. Sotatercept ist ein Fusionsprotein, das an den Activinrezeptor Typ IIA (ActRIIA) bindet und damit die Activinsignalübertragung blockiert. Seine Wirkung basiert somit auf einem Mechanismus, der sich grundlegend von den Wirkmechanismen der derzeit für die Therapie der PAH zugelassenen Substanzen unterscheidet und auf einer Reduktion der PAH-typischen Proliferation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden beruht. Grundlage für den Zulassungsantrag waren die Ergebnisse der Phase-III-Studie STELLAR, in der die Behandlung mit Sotatercept im Rahmen einer leitliniengerechten PAH-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber dem Ausgangswert führte (6).

Im Rahmen des ERS-Kongresses wurden nun die Ergebnisse einer zeitgleich im «European Respiratory Journal» publizierten Post-hoc-Analyse der hämodynamischen Veränderungen unter Therapie mit Sotatercept präsentiert. Sie passen nicht nur gut zu den beobachteten klinischen Verbesserungen, sondern deuten auch in Richtung einer echten Krankheitsmodifikation. Sie zeigen unter anderem eine Reduktion des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) um 13,9 mmHg und eine signifikante Abnahme des pulmonalen

Gefäßwiderstands ( $-254,8$  dyn/s/cm<sup>-5</sup>). Studienautor Prof. Dr. Marius Hoeper von der Medizinischen Hochschule Hannover unterstrich in diesem Zusammenhang, dass sich der Wert nicht nur im Mittel verbessert habe, sondern dass unter Therapie mit Sotatercept so gut wie keine Verschlechterung beobachtet worden sei, was in der Therapie der PAH bislang noch nie erreicht worden sei. Folgerichtig zeigen die Daten auch Hinweise auf eine Entlastung des rechten Ventrikels, in dem der mittlere Druck um 2,7 mmHg abnahm. Ultraschalluntersuchungen zeigen eine verminderte Dilatation des rechten Ventrikels und eine markante Abnahme der Regurgitation durch die Trikuspidalklappe. Die hämodynamischen Veränderungen korrelierten gut mit den klinischen Parametern, insbesondere mit einer Abnahme der NTproBNP-Spiegel (7).

### **CPAP und Herz-Kreislauf-Risiko – woran es in der Praxis scheitert**

Die nicht invasive Überdruckbeatmung während der Nacht (continuous positive airway pressure, CPAP) reduziert bei vielen Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSA) die exzessive Schläfrigkeit während des Tages und zeigt positive Effekte auf physiologische Parameter. Bisher ist es allerdings nicht gelungen, in einer randomisierten Studie einen günstigen Effekt der CPAP auf das bei OSA erhöhte kardiovaskuläre Risiko zu demonstrieren. In der randomisierten, kontrollierten SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints)-Studie, in die mehr als 2000 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer OSA und zusätzlich kardio- oder zerebrovaskulärer Erkrankungen eingeschlossen waren, führte die CPAP-Beatmung nicht zu einer Reduktion des kombinierten primären Endpunkts (kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz und transiente ischämische Attacken) (8).

Mehrfach wurde in der Folge die Vermutung geäußert, SAVE sei an mangelnder Adhärenz gescheitert. Im Rahmen des ERS 2023 wurden nun mehrere Arbeiten vorgestellt, die diese Theorie stützen und auf der Basis von Register- und Versicherungsdaten deutlich positive Effekte der CPAP auch auf die Gesamtmortalität nahelegen. Ein Team des Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRB Lleida) erfasste alle 3638 OSA-Patienten, die sich in Katalonien im Jahr 2011 entschieden hatten, ihre CPAP-Therapie abzubrechen. Diese Kohorte wurde mittels Propensity Score Matching mit 3638 OSA-Patienten verglichen, die ihre CPAP-Therapie fortgesetzt hatten. Im Vergleich der Gruppen zeigte sich, dass Patienten, die fortgesetzt CPAP verwendeten, ein um 40 Prozent geringeres Gesamtmortalitätsrisiko, ein um 36 Prozent reduziertes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko sowie ein um 18 Prozent geringeres Risiko für eine Hospitalisierung aus kardiovaskulären Gründen aufwiesen (9). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte eine französische Studie auf Basis von Datenbankanalysen. Sie zeigte, dass die Mortalität bei Patienten, die die CPAP-Behandlung abbrachen, in der Folge signifikant anstieg. Der Abbruch der CPAP erwies sich auch als genereller Marker für eine schlechte Adhärenz und korrelierte zudem mit einer schlechten Adhärenz bei der Einnahme von Medikamenten (10).

Eine weitere Studie aus Irland beleuchtete die kardioprotektiven Effekte der CPAP. Demnach scheint eine CPAP-Thera-

pie die koronare Plaquebildung zu beeinflussen. In einer randomisierten Pilotstudie mit 30 OSA-Patienten wurden die Effekte von CPAP allein, der Gewichtsreduktion mithilfe des GLP-1-Rezeptor-Agonisten Liraglutid oder der Kombination von CPAP und Gewichtsreduktion über 24 Wochen verglichen. Bei Einschluss in die Studie wurde bei allen Patienten eine CT-Koronarangiografie durchgeführt. Zeigte diese Hinweise auf koronare Plaques, wurden die Patienten am Ende der Behandlungsphase einer weiteren Angiografie unterzogen. Nach 24 Wochen konnte sowohl bei Patienten, die mit CPAP allein behandelt wurden, als auch bei denen, die mit der Kombination von CPAP und Liraglutid behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der Volumina von Low-density-Plaques in den Koronararterien gemessen werden. Im Gegensatz dazu wirkte sich die Gewichtsreduktion allein – zumindest über die relativ kurze Dauer der Studie – nicht auf das Plaquevolumen aus. Je besser die nächtliche Sauerstoffsättigung stabilisiert werden konnte, desto deutlicher wurde das Plaquevolumen beeinflusst (11).

### **COPD: Lungenregeneration mit Progenitorzellen?**

Die Ergebnisse einer chinesischen Pilotstudie geben Anlass zu vorsichtiger Hoffnung, dass in der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) vielleicht dereinst mehr möglich werden könnte als eine Stabilisierung der Erkrankung. In einer Phase-I-Studie zeigte ein Team der Tongji University in Shanghai, dass die autologe Transplantation von p63+ Progenitorzellen in die Lunge von 17 Patienten mit fortgeschrittener COPD gut vertragen wurde und erste Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit im Sinne einer Verbesserung der Diffusionskapazität lieferte. Progenitorzellen unterscheiden sich von multipotenten Stammzellen dadurch, dass sie zwar die Fähigkeit zur Proliferation, aber nur noch ein unipotentes Differenzierungspotenzial besitzen. p63+ Progenitorzellen aus der Basalschicht des Atemwegsepithels seien an Reparaturprozessen in der Lunge beteiligt und hätten daher Potenzial für den Einsatz im Rahmen regenerativer Therapien, wie Studienautor Prof. Dr. Wei Zuo im Rahmen der Präsentation der Studie betonte. Dies sei bereits in Mausmodellen bestätigt worden. Da sich der Prozess der Entnahme und Reimplantation von p63+ Progenitorzellen als sicher erwiesen habe, sei nun der Schritt zu einer First-in-Human-Studie gewagt worden. Die Zellen werden mittels Bronchoskopie aus der Lunge entnommen, im Labor expandiert und dann mittels neuerlicher Bronchoskopie in die Lunge des Patienten eingebracht. In die nun vorgestellte klinische Phase-I-Studie wurden 20 COPD-Patienten mit einer Diffusionskapazität (DLCO) < 80 Prozent vom Soll eingeschlossen und in eine Therapie- (n = 17) und eine Kontrollgruppe (n = 3) randomisiert. Nach der autologen Transplantation von  $0,7\text{--}5,3 \times 10^6$  Zellen/kg erfolgte über 24 Wochen ein Follow-up hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit. Der primäre Sicherheitsendpunkt wurde erreicht. Bei jeweils 1 Patienten in der Verum- und der Placebogruppe traten unerwünschte Ereignisse vom Grad 2 auf; Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 wurden nicht beobachtet. Die Auswertung lieferte auch Hinweise auf die Wirksamkeit: 70 Prozent der Probanden erreichten eine Verbesserung der DLCO, die von den Autoren als klinisch relevant eingestuft wird. Die kontinuierliche Verbesserung über 24 Wochen korrelierte mit Ver-

besserungen der 6-Minuten-Gehstrecke und der Lebensqualität (12). Für die nahe Zukunft ist eine grössere Phase-II-Studie geplant, die bereits von der China's National Medical Products Administration (NMPA) genehmigt wurde. Als potenzielle zukünftige Indikationen sieht Zuo neben der COPD auch Bronchiektasen sowie die idiopathische Lungenfibrose. ▲

### **Reno Barth**

Quelle: ERS 2023, Sessions «Biological treatments for asthma: a new era in severe asthma management» am 10. September 2023; «Current challenges in airways disease management», «From the Editor's Desk», «Positive airway pressure for sleep-disordered breathing: adherence and outcomes» am 11. September; «Innovative approaches to managing asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a translational perspective» am 12. September in Mailand.

#### Referenzen:

1. Lommatzsch M et al.: Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet*. 2022;399(10335):1664-1668.
2. Lommatzsch M et al.: S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023. *Pneumologie*. 2023;77(8):461-543.
3. Lommatzsch M et al.: Durability of Benralizumab-induced remission in severe asthma: an analysis of the BORA study. ERS 2023, Presentation ID 1420.
4. Menzies-Gow A et al.: Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800-1809.
5. Pavord I et al.: Tezepelumab can restore normal lung function in patients with severe, uncontrolled asthma. ERS 2023, Presentation ID 1417.
6. Hoeper MM et al.: Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1478-1490.
7. Souza R et al.: Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *Eur Respir J*. 2023; 2301107.
8. McEvoy RD et al.: CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375:919-931.
9. de Batlle Garcia J et al.: Impact of CPAP treatment on cardiovascular outcomes: a Catalan nationwide database analysis. ERS 2023, Abstract OA3290.
10. Sabil A et al.: Cardiovascular morbidity and mortality after positive airway pressure (PAP) discontinuation in obstructive sleep apnea (OSA) patients. ERS, Abstract OA 3285.
11. O'Donnell C et al.: The effect of CPAP therapy on coronary artery plaque volume in obstructive sleep apnoea: data from a proof-of-concept study. ERS 2023, Abstract OA3287.
12. Wang Y et al.: Autologous transplantation of P63+ lung progenitor cells for chronic obstructive pulmonary disease therapy. ERS 2023, Presentation ID 4297.