

## Schweres eosinophiles Asthma

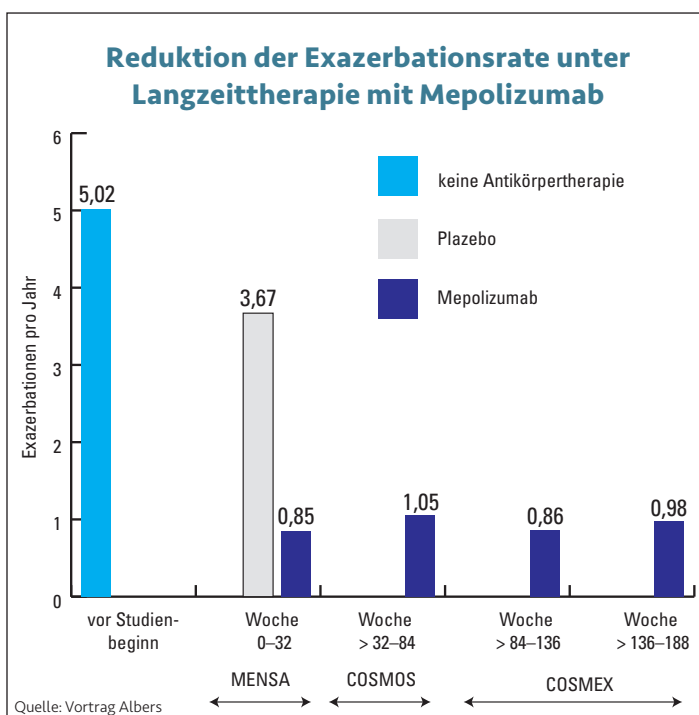
# Neue Antikörper bewähren sich im Langzeiteinsatz

**Bei Patienten mit einem schweren eosinophilen Asthma spielt der über Interleukin-5 (IL-5) vermittelte Signalweg eine herausragende Rolle. Eine relativ neue Therapieoption für die Patienten mit diesem Asthmaphänotyp sind Antikörper, die an diesem Signalweg angreifen. Zu den drei bereits zugelassenen Vertretern dieses Therapieprinzips liegen inzwischen auch längerfristige Daten aus Extensions- und Real-life-Studien vor. Aktuelle Studienergebnisse hierzu wurden auf dem Jahreskongress der European Respiratory Society 2018 in Paris vorgestellt.**

### Mepolizumab in der Langzeitgabe bei sehr schwerem Asthma

Mepolizumab (Nucala®) ist ein Antikörper gegen IL-5, der für die Therapie bei schwerem eosinophilem Asthma zugelassen ist. Wie Dr. Frank Albers von GSK aus Durham (North Carolina, USA) berichtete, haben bereits frühere plazebo-kontrollierte Studien gezeigt, dass mit der Gabe von Mepolizumab Exazerbationen und der Gebrauch oraler Kortikosteroide (OCS) reduziert wurden, während sich die Asthmakontrolle besserte. In der Studie COSMEX wurden das Langzeitanprechen und die Therapiesicherheit von Mepolizumab bei Patienten mit einem lebensbedrohlichen oder schwer einschränkenden eosinophilen Asthma geprüft (1).

Es handelte sich um eine einarmige Extensionsstudie von COSMOS, welche ihrerseits die Extensionsstudie der ursprünglichen Phase-III-Zulassungsstudien MENSA und SIRIUS war. Als Einschlusskriterien mussten die Patienten bei ursprünglicher Randomisierung in die Zulassungsstudie unter anderem eine  $FEV_1 \leq 50$  Prozent, mindestens eine Hospitalisierung oder mindestens drei Exazerbationen im Jahr zuvor und mindestens eine Intubation in der Anamnese aufweisen, die OCS-Dosis musste  $\geq 10$  mg liegen, und unter der bisherigen Mepolizumab-Therapie in den beiden bisherigen Studien musste es zu einer Verbesserung gekommen sein. Insgesamt 339 Asthmapatienten wurden in die COSMEX-Studie aufgenommen. Ein Viertel dieser Patienten brachen die Mepolizumab-Therapie ab, während drei Viertel sie fortsetzten. Die in den Studien zuvor erzielte Reduktion der Exazerbationen konnte durch die langfristige Fortführung der Therapie weiter aufrechterhalten werden: Während die Exazerbationsrate dieser Patienten vor Studienbeginn bei 5,02 pro Jahr lag, konnte sie unter Mepolizumab langfristig unter 1 pro Jahr gebracht werden (siehe *Abbildung*). Auch die OCS-Einnahme wurde langfristig reduziert. Das Sicherheitsprofil von Mepolizumab zeigte auch in der Langzeiteinnahme keine Unterschiede zu den vorangegangenen Studien. Die Verbesserungen der Asthmakontrolle und die Reduktionen der Eosinophilenzahlen konnten ebenfalls langfristig aufrechterhalten werden. Zusammengefasst bestätigen auch die Ergebnisse der COSMEX-Studie das stabile und lang anhaltende Ansprechen auf Mepolizumab über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 4½ Jahren, wie Albers betonte. Nach diesen Ergebnissen ist Mepolizumab für die Langzeittherapie von Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma geeignet.



### Benralizumab bei schwerem unkontrolliertem Asthma

Benralizumab (Fasenra®) ist ein zytolytischer monoklonaler Antikörper, der an den IL-5-Rezeptor bindet und dadurch

zur Apoptose der Zellen (eosinophile und basophile Granulozyten) führt, auf denen dieser Rezeptor exprimiert wird. Der Antikörper ist zur Therapie von Patienten mit schwerem, unkontrolliertem eosinophilem Asthma zugelassen. Wie Prof. William W. Busse aus Madison (Wisconsin, USA) berichtete, konnte in den Phase-III-Studien SIROCCO und CALIMA für diesen Antikörper, alle 8 Wochen (Q8W) subkutan gegeben, im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion von Exazerbationen und eine verbesserte Lungenfunktion bei Patienten mit Eosinophilenzahlen  $\geq 300/\mu\text{l}$  nachgewiesen werden.

Im Anschluss an diese einjährigen Studien wurde als Extensionsstudie BORA konzipiert, in der nun alle Patienten – auch die der ursprünglichen Placebogruppen – für ein weiteres Jahr mit Benralizumab behandelt wurden. Insgesamt 1926 Patienten beteiligten sich an dieser Extensionsstudie, die als primären Endpunkt die Therapiesicherheit untersuchte (2). In den dokumentierten Nebenwirkungen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zu den Beobachtungen in den vorangegangenen Phase-III-Studien. Die Verbesserungen der Symptomatik und der Lungenfunktion, die während der Phase-III-Studien durch die Benralizumab-Therapie erzielt wurden, konnten durch das weitere Therapiejahr weiter aufrechterhalten werden. Auch die Exazerbationsraten blieben auf dem Niveau der Phase-III-Studien: Die durchschnittliche jährliche Exazerbationsrate lag bei denjenigen Patienten, die bereits zuvor mit Benralizumab (Q8W) und nun weiter in der gleichen Frequenz behandelt wurden, bei 0,46, bei denjenigen, die zuvor auf Placebo eingestellt waren und nun neu das Verum erhielten, bei 0,57. 72 Prozent aller Patienten, die nun Benralizumab alle 8 Wochen erhielten, blieben frei von Exazerbationen. Die Bluteosinophilen sanken unter der Verumtherapie praktisch auf  $0/\mu\text{l}$  und stiegen erst nach Beendigung der Einnahme nach Therapieende der Extensionsstudie wieder an. Die langfristige Eosinophilendepletion über 2 Jahre der Benralizumab-Therapie zeigte keine negativen Effekte. Die Ergebnisse von BORA zeigten somit, dass die Therapie mit Benralizumab bei Patienten mit einem schweren eosinophilen Asthma auch langfristig sicher und effektiv sei, betonte Busse.

### Reslizumab – Real-life-Daten

Reslizumab (Cinqaero®) ist ein humanisierter Antikörper gegen IL-5, der alle 4 Wochen intravenös appliziert wird und für die Zusatzbehandlung des eosinophilen Asthmas zugelassen ist. In den Zulassungsstudien konnten eine Reduktion von Exazerbationen sowie Verbesserungen von Lungenfunktion und Lebensqualität unter der Therapie mit diesem Antikörper belegt werden. Dr. Katharina Marth aus Wien (A) stellte nun auf dem ERS-Kongress die Ergebnisse einer österreichischen prospektiven Real-life-Studie vor, in der insgesamt 29 erwachsene Asthmatiker (> 18 Jahre) behandelt wurden (3). Bereits nach 12 Wochen – also nach 3 Infusionen – waren eine signifikante Besserung der Lungenfunktion (Verbesserung im FEV<sub>1</sub> um 150 ml) und eine hochsignifikante Verbesserung der Asthmakontrolle, gemessen im Asthma Control Test (ACT), nachweisbar, während gleichzeitig die OCS in der Dosierung signifikant reduziert oder sogar abgesetzt wurden. Darüber hinaus war eine signifikante Reduktion der Bluteosinophilen nachweisbar. «Diese Ergebnisse sprechen für den Einsatz von Reslizumab bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit der besten Standardtherapie keine adäquate Kontrolle erreichen», so das Fazit von Marth. ▲

### Adela Žatecky

#### Referenzen:

- 1 Albers F et al.: Long-term safety & durability of mepolizumab in life-threatening/seriously debilitating severe eosinophilic asthma (SEA): COSMEX. ERS 2018, Abstract 5940.
- 2 Busse WW et al.: Long-term safety and efficacy of benralizumab in severe, uncontrolled asthma: first results of BORA, a randomized, Phase III extension study. ERS 2018, Abstract 5888.
- 3 Marth K et al.: Patients with severe eosinophilic asthma benefit from the treatment with Anti-IL-5 Reslizumab – a real life study from Austria. ERS 2018, Abstract 5943.

Quelle: Session «Notable Studies in Asthma» beim Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS), 18. September 2018 in Paris.



Foto: AZA