

## Biologika bei schwerem Asthma

# Zielgerichtete Zusatztherapien verbessern die Krankheitskontrolle

**Biologika sind als Zusatztherapeutika bei schwerem, persistierendem Asthma mit Typ-2-Entzündung therapeutisch von grossem Nutzen. Sie reduzieren die Exazerbationshäufigkeit und den Bedarf an oralen Kortikosteroiden, und sie verbessern Lungenfunktion, Lebensqualität und Krankheitskontrolle. Über Behandlungen mit Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab sprach Prof. Ian Pavord (Oxford/UK).**

Gegen die Schlüsselzytokine der Typ-2-Entzündung (IL-4, IL-5, IL-13) und gegen IgE gerichtete monoklonale Antikörper können pathophysiologisch gezielte Therapien den Behandlungsplan bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma personalisieren (Kriterien siehe *Tabelle 1*). Die

Tabelle 1:

### Kriterien für Typ-2-Entzündung bei Asthma gemäss GINA

- ▲ Eosinophilenzahl im Blut  $\geq 150$  Zellen pro Mikroliter und/oder
- ▲ FeNO  $\geq 20$  ppb und/oder
- ▲ Sputumeosinophilie  $\geq 2\%$  und/oder
- ▲ Klinisch allergenabhängiges Asthma und/oder
- ▲ Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden nötig

Quelle: Global Initiative for Asthma (1)

Schlüsselzytokine IL-4, IL-5 und IL-13 beeinflussen Typ-2-Biomarker wie Eosinophilenzahl im Blut, Serum-IgE und FeNO (Fractional exhaled Nitric Oxide = Stickstoffmonoxidkonzentration in der Ausatemluft). IL-5 aktiviert Eosinophile im Knochenmark, IL-4, IL-5 und IL-13 rekrutieren Eosinophile (Einwanderung in die Atemwege), IL-4 und IL-13 induzieren FeNO und die IgE-Produktion in B-Zellen.

### Omalizumab

Die vorhandenen drei verschiedenen Klassen von Biologika beeinflussen unterschiedliche Prozesse im Rahmen der Typ-2-Entzündung bei Asthma (*Tabelle 2* und *3*). Die Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab wirkt sich durch Bindung von freiem IgE mit Reduktion des zur Auslösung der allergischen Kaskade verfügbaren IgE auf den allergischen Prozess aus. FeNO als Biomarker der Typ-2-Entzündung hilft bei der Auslese von Patienten, die von Omalizumab als Typ-2-Therapie profitieren können. So zeigte die Biomarkeranalyse der EXTRA-Studie, dass sich Omalizumab bei Patienten mit FeNO  $\geq 19,5$  ppb sehr günstig auf die Exazerbationsrate auswirkte (2). Bei Patienten mit FeNO  $< 19,5$  ppb war dagegen die Exazerbationsrate in der Omalizumabgruppe gleich wie in der Placebogruppe (2).

### Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

Anti-IL-5-Therapien (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) wirken sich auf den eosinophilen Prozess im Rahmen der Typ-2-Entzündung bei Asthma aus. Diese Biologika reduzieren die Aktivierung der Eosinophilen, ihre Einwanderung ins Gewebe der Luftwege und ihr Überleben.

In der 32 Wochen dauernden, randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie MENSA konnte bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma die Exazerbationshäufigkeit mit 100 mg Mepolizumab subkutan alle 4 Wochen im Vergleich zu Placebo halbiert werden (signifikante Reduktion um 53%)

Tabelle 2:

### Effekte biologischer Therapien von Asthma mit Typ-2-Entzündung

	FEV <sub>1</sub>	Symptome	Exazerbationen	Bluteosinophilenzahl	FeNO als IL-13-Marker	IgE als IL-4/IL-13-Marker
Anti-IgE	+	+	+	↔	↓↓	↓↓
Anti-IL-5	+	+	++	↓↓	↔	↔
Anti-IL-4/IL-13	++	++	++	↑	↓↓	↓↓

(nach Ian Pavord)

Tabelle 3:

### Zusatztherapie bei Typ-2-Asthma auf Behandlungsstufe 5:

#### Prädiktive Faktoren für gutes Ansprechen auf verschiedene Biologika

Anti-IgE-Therapie mit Omalizumab (Xolair®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinophilenzahl im Blut <math>\geq</math> 260 Zellen pro Mikroliter</li> <li>FeNO <math>\geq</math> 20 ppb</li> <li>Allergenbedingte Symptome</li> <li>Asthmabeginn in der Kindheit</li> </ul>
Anti-IL-5-Therapie mit Mepolizumab (Nucala®) oder mit Reslizumab (Cinqaero®) bzw. Anti-IL-5R-Therapie mit Benralizumab (Fasenra®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhte Eosinophilenzahl im Blut</li> <li>Mehr Exazerbationen im vergangenen Jahr</li> <li>Asthmabeginn im Erwachsenenalter</li> <li>Nasenpolypen</li> </ul>
Anti-IL-4R-Therapie mit Dupilumab (Dupixent®)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Höhere Eosinophilenzahl im Blut</li> <li>Höheres FeNO</li> </ul>

Quelle: GINA (1)

(3). In Woche 32 betrug die durchschnittliche FEV<sub>1</sub>-Zunahme (vor Bronchodilatation gemessen) 183 ml seit Studienbeginn. Verglichen mit dem Placeboarm nahm das FEV<sub>1</sub> mit Mepolizumab um 98 ml signifikant mehr zu (3).

Die mit Reslizumab erzielbaren Effekte auf Exazerbationen und Lungenfunktion seien sehr ähnlich wie die Effekte von Mepolizumab, so der Referent. In zwei randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien der Phase 3 wurden insgesamt 953 Patienten mit inadäquat kontrolliertem, schwerem eosinophilem Asthma (Bluteosinophilenzahl  $\geq$  400 Zellen pro ml) während eines Jahres entweder mit Reslizumab (3 mg pro kg als intravenöse Infusion alle 4 Wochen) oder mit Placebo behandelt (4). Reslizumab halbierte in beiden Stu-

dien die Häufigkeit von Asthmaexazerbationen im Vergleich zu Placebo (signifikante Reduktion in Studie 1 um 50% und in Studie 2 um 59% im Verlauf eines Jahres). Die durchschnittliche Zunahme des FEV<sub>1</sub> (vor Bronchodilatation) seit Studienbeginn betrug in Woche 52 201 ml (Studie 2) beziehungsweise 235 ml (Studie 1) (4).

Auch mit Benralizumab (30 mg subkutan alle 4 Wochen) konnte bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma die Exazerbationsrate (auf 1 Jahr bezogen) in einer 48-wöchigen randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie der Phase 3 um 45% fast halbiert werden (5). Das FEV<sub>1</sub> nahm ab Studienbeginn bis Woche 48 durchschnittlich um 345 ml zu (um 106 ml signifikant stärker als in der Placebogruppe). ▲

#### Alfred Lienhard

##### Referenzen:

- GINA. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. April 2019, ginasthma.org
- Hanania NA et al.: Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. An analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 804–811.
- Ortega HG et al.: Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371: 1198–1207.
- Castro M et al.: Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015; 3: 355–366.
- Bleecker ER et al.: Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIRGOCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016; 388: 2115–2127.

\* Dupilumab (Dupixent®) ist gemäss Arzneimittelinformation in der Schweiz bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis zugelassen (nicht bei Asthma). Arzneimittelinformation Dupixent®, Stand der Information: April 2019, swissmedicinfo.ch

Quelle: Vortrag «Current and new treatment options for uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation» von Ian Pavord am Sanofi Genzyme Industry Symposium «A new approach in asthma management» im Rahmen des EAACI-Kongresses 2019, 2. Juni 2019 in Lissabon.