

## Pneumologie

# Biologicals bei schwerem Asthma: frischer Wind oder nur heisse Luft?

Prof. Dr. med. Christophe von Garnier, Prof. Dr. med. Thomas Geiser

Universitätsklinik für Pneumologie, Insel- und Tiefenaspital, Bern

Trotz Fortschritten in der Asthmatherapie und optimaler Therapieanpassung sind Patienten mit unkontrolliertem Asthma häufig auf die langfristige Einnahme von Steroiden angewiesen. Die neuen Biologicals könnten in selektionierten Fällen eine Therapiealternative bieten.

## Einleitung

Die Asthmatherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten mit der Optimierung von inhalativen Steroiden und langwirksamen Beta-Agonisten deutlich verbessert. Viele Asthmatiker können bei kontrolliertem Asthma ohne wesentliche Einschränkungen ein beschwerdearmes Leben führen. Dennoch gibt es eine nicht geringe Anzahl von Asthmatikern, die trotz optimaler Therapie an einem unkontrollierten Asthma und häufigen Exazerbationen leiden; selten kommt es auch heute noch zu Todesfällen bei Asthmaattacken. Viele dieser schwer zu behandelnden Patienten sind trotz erheblichem Nebenwirkungspotential auf eine längerfristige orale Steroidtherapie angewiesen. Mit den neuen Biologicals stehen nun bei schwerem, unkontrolliertem eosinophilen Asthma weitere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

Ein *schweres* Asthma besteht, wenn ein Patient im Vorjahr unter einer oder beiden der folgenden Bedingungen unkontrolliert bleibt:

- Behandlungsstufen 4–5 nach den «Global Initiative for Asthma»(GINA)-Richtlinien (hochdosierte inhalative Kortikosteroide kombiniert mit langwirksamen Beta-Agonisten, Leukotrien-Antagonisten oder Theophyllin);
- systemische Kortikosteroide während  $\geq 50\%$  des Jahres.

Ein *unkontrolliertes* Asthma liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorhanden ist oder bei Therapiereduktion auftreten würde:

- symptomatisches Asthma;
- $\geq 2$  schwere Exazerbationen im Vorjahr;
- $\geq 1$  hospitalisations- oder beatmungspflichtige Exazerbation im Vorjahr;
- Obstruktion mit  $FEV_1 < 80\%$  vor Bronchodilatation [1].



## Interleukin-5-Blockade

Beim eosinophilen und sogenannten Th2-Asthma spielt Interleukin-5 (IL-5) in der Entzündungskaskade eine zentrale Rolle, indem es die Produktion und Funktion eosinophiler Granulozyten reguliert. Seit Mitte 2016 ist der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab in der Schweiz zugelassen und kann bei selektionierten, schweren Asthmatikern eingesetzt werden.

Dieser monoklonale Antikörper wurde bei schweren Asthmatikern mit Sputumeosinophilie ( $>5\%$ ), häufigen Exazerbationen ( $>5$ /Jahr) und unter hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden ( $>1000 \mu\text{g}$  Beclomethason-Äquivalent) während eines Jahres getestet [2]. In der



Christophe von Garnier

Interventionsgruppe (Mepolizumab 750 mg/Monat i.v.) reduzierte sich die Exazerbationsrate von 5,5 auf 2 Exazerbationen pro Jahr signifikant, verglichen mit der Placebo-Kontrollgruppe, in der die Exazerbationshäufigkeit von 5 auf 3,4 pro Jahr abnahm. Die Lungenfunktion war in beiden Gruppen unverändert, allerdings mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität unter Mepolizumab.

Die MENSA-Studie untersuchte Mepolizumab bei schwerem eosinophilem Asthma mit Bluteosinophilie ( $\geq 0,28$  G/l), häufigen Exazerbationen ( $\geq 3,5$ /Jahr) und unter hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden ( $> 880$   $\mu$ g Fluticason-Äquivalent) [3]. Während 32 Wochen erhielten Teilnehmer entweder Mepolizumab oder Placebo. Die jährliche Exazerbationsrate sank in allen Gruppen: unter Placebo von 3,6 auf 1,74, signifikant für die Interventionsgruppen Mepolizumab 75 mg/Monat i.v. von 3,5 auf 0,93 und Mepolizumab 100 mg/Monat s.c. von 3,8 auf 0,83. Gegenüber Placebo verbesserten sich sowohl Lungenfunktion als auch Lebensqualität signifikant in beiden Interventionsgruppen.

### Lassen sich Steroide einsparen?

Bei schweren Asthmatikern sollten systemische Kortikosteroide wegen ihres Nebenwirkungsprofils möglichst zurückhaltend eingesetzt werden. Die SIRIUS-Studie untersuchte, ob sich mit Mepolizumab systemische Kortikosteroide «einsparen» lassen [4]. Schwere Asthmatiker mit einer medianen systemischen Kortikosteroiddosis von mindestens 12,5 mg/Tag, häufigen Exazerbationen ( $\geq 2,9$ /Jahr), Bluteosinophilie  $> 0,23$  G/l und unter hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden erhielten während 20 Wochen Mepolizumab 100 mg/Monat s.c. oder Placebo. Als primärer Endpunkt konnte die mediane Dosis der systemischen Kortikosteroide in der Mepolizumab-Gruppe um 50% reduziert werden gegenüber 0% in der Placebo-Gruppe. Die jährliche Exazerbationsrate reduzierte sich in der Mepolizumab-Gruppe signifikant von 3,3 auf 1,4 gegenüber der Placebo-Gruppe (Verbesserung von 2,9 auf 2,1 Exazerbationen/Jahr). Mepolizumab verbesserte die Lebensqualität signifikant, hatte jedoch keine Auswirkung auf die Lungenfunktion.

Kürzlich wurden Daten zu Benralizumab bei schwerem Asthma publiziert. Benralizumab wirkt ebenfalls über eine IL-5-Blockade, allerdings über den IL-5-Rezeptor, und zeigte bezüglich Asthmakontrolle und Exazerbationsreduktion ähnliche Ergebnisse wie Mepolizumab [5, 6].

In der Pathogenese vom Asthma spielt Interleukin 13 (IL-13) ebenfalls eine wichtige Rolle und induziert eine

Becherzellenhyperplasie, Mukushypersekretion sowie bronchiale Hyperreaktivität [7]. Der monoklonale Antikörper Lebrikizumab ist gegen IL-13 gerichtet und wurde bei Asthmatikern mit schweren Exazerbationen (0,27/Jahr) und unter höheren Dosen von inhalativen Kortikosteroiden (500 mg Fluticason-Äquivalent) untersucht [8]. Hierfür wurden während einer Dauer von 24 Wochen plazebokontrolliert Lebrikizumab 250 mg/Monat s.c. verabreicht. Ausserdem setzten die Autoren zirkulierendes Periostin als Biomarker für Th2-Asthma ein. Bei Teilnehmern mit erhöhtem Periostin verbesserte Lebrikizumab gegenüber Placebo die Lungenfunktion nach 12 Wochen signifikant ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> +8,2%), verglichen mit Teilnehmern, die ein niedrigeres Periostin hatten ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> +1,6%). Ebenfalls waren schwere Exazerbationen in der Woche 24 nur bei Teilnehmern mit erhöhtem Periostin reduziert (von 0,25 auf 0,08 pro Jahr), verglichen zu denjenigen mit niedrigem Periostin (von 0,33 auf 0,24 pro Jahr). Die Lebensqualität war hingegen in keiner Gruppe signifikant verändert. Die kürzlich publizierten LAVOLTA-I- und -II-Phase-III-Studien zeigten jedoch, dass der Therapieansatz über IL-13 bei unkontrolliertem Asthma nicht konsistent positive Resultate zeigt und daher sicher weiter untersucht werden muss [9].

### Biologicals als Therapiealternative

Biologicals bieten bei selektionierten schweren Asthmatikern, die oftmals langfristig unter systemischen Kortikosteroiden stehen, ohne Zweifel eine willkommene Therapiealternative. Allerdings zeigen die oben stehenden Studien einmal mehr den relevanten Placeboeffekt in Asthmastudien – will für die Praxis übersetzt heissen, dass eine intensive Betreuung von Asthmapatienten wichtig ist und den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. In unserer Bestrebung, möglichst wenig systemische Kortikosteroide einzusetzen, ist der i.m.-Steroidstoss-Behandlungsversuch der alten Kliniker etwas in Vergessenheit geraten. So konnte in einer mittlerweile etwas in die Jahre gekommenen Studie mittels intramuskulärem Triamcinolon die Sputumeosinophilie bei 82% der Patienten mit «refraktärem» eosinophilem Asthma erfolgreich behandelt und das FEV<sub>1</sub> von 73,8 auf 88,3% verbessert werden – dies gegenüber der Placebogruppe, in der sich das FEV<sub>1</sub> von 73 auf 67,8% verschlechterte [10]. Bevor eine kostspielige Behandlung mit Biologicals in die Wege geleitet wird, sollten wir zuerst Therapie-Adhärenz und Inhalationstechnik (bis zu 90% Fehler in der Anwendung von Inhalationsdevices) prüfen [11]. Ausserdem sollten modifizierbare Risikofaktoren (Rauchen und Allergenexposition) sowie relevante Komorbiditäten (Adipositas, chronische

Rhinosinusitis, Nahrungsmittelallergie und gastro-ösophagealer Reflux) gesucht und optimal behandelt werden.

## Schlussfolgerung

Biologics bieten bei gut betreuten und selektionierten schweren Asthmatikern unter Umständen eine attraktive Therapiealternative; allerdings erst bei unkontrolliertem Asthma trotz Beachtung von einwandfreier Inhalationstechnik, medikamentöser Adhärenz, Risikofaktoren und Komorbiditäten.

### Disclosure statement

CvG: Advisory board member for Novartis, Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca, and Boehringer Ingelheim. TG: Advisory board member for Novartis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim.

### Bildnachweis

Schmuckbild: © David Gulliver | Dreamstime.com

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christophe von Garnier  
Inselspital  
Freiburgstrasse  
CH-3010 Bern  
christophe.vongarnier[at]  
spitalnetzbern.ch

### Literatur

- 1 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Jul 23];43(2):343–73.
- 2 Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973–84.
- 3 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(13):1198–207.
- 4 Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(13):1189–97.
- 5 Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$  2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. 2016;6736(16):1–13.
- 6 FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. 2016;6736(16):1–14.
- 7 Wills-Karp M. Interleukin-13: Central Mediator of Allergic Asthma. *Science* (80-) [Internet]. 1998;282(5397):2258–61.
- 8 Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrizumab Treatment in Adults with Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 22 [cited 2016 Aug 11];365(12):1088–98.
- 9 Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;0(0):44–50.
- 10 Brinke A Ten, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. «Refractory» eosinophilic airway inflammation in severe asthma: Effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):601–5.
- 11 Braido F, Chrystyn H, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, van der Molen T, Dandurand RJ, et al. «Trying, But Failing» – The Role of Inhaler Technique and Mode of Delivery in Respiratory Medication Adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;4(5):823–32.