

Biologika in der Behandlung des Asthma bronchiale

I. Haasler, C. Taube



Biologika sind eine therapeutische Option für Patienten mit schwerem Asthma. Adäquate Compliance, optimale Ausschöpfung konservativer therapeutischer Möglichkeiten, Behandlung von Komorbiditäten und Vermeidung von Triggerfaktoren sind Voraussetzung vor dem Beginn des Einsatzes von Biologika. Eine sorgfältige Phänotypisierung der Patienten ist erforderlich, da die bisher verfügbaren Substanzen nur bei bestimmten Patienten Wirkung zeigen.

Epidemiologie des Asthma bronchiale

Inzidenz und Prävalenz von immunologischen Erkrankungen wie dem Asthma bronchiale sind in den letzten Dekaden erheblich angestiegen. Weltweit wird die Anzahl der von Asthma betroffenen Patienten auf ca. 300 Millionen geschätzt; sie hat in den vergangenen Jahren insbesondere in vielen industrialisierten Ländern und Schwellenländern zugenommen [1].

In Deutschland ist Asthma eine häufig vorkommende Erkrankung. Epidemiologische Studien von 2014 zeigen eine 12-Monats-Prävalenz des Asthmas von 4,1% bei Kindern und 6% bei Erwachsenen [2]. Auch ist in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Zahl von Patienten mit Asthma nachgewiesen worden. Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von 2008 bis 2011 zeigt eine Lebenszeitprävalenz des Asthmas bei Erwachsenen von 8,6%. Dies ist ein Anstieg im Vergleich zur gemessenen Lebenszeitprävalenz von 5,7%, die 1998 im Bundes-Gesundheitssurvey erfasst worden war [3].

Merke

Asthma ist eine häufige Erkrankung, deren Prävalenz in den industrialisierten Ländern zunimmt. Die Asthma-Lebenszeitprävalenz bei Erwachsenen in Deutschland beträgt aktuell 8,6%.

Klinik des Asthma bronchiale

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit variabler Atemwegsobstruktion und bronchialer Hyperreagibilität einhergeht. Klinische Manifestationsformen sind rezidivierende Phasen akuter Atemnot, Atemnebengeräusche, thorakales Engegefühl und Husten, besonders nachts und in den frü-

hen Morgenstunden. Asthma bronchiale wird inzwischen nicht mehr als eine isolierte Krankheitsentität verstanden, sondern ist ein komplexes Syndrom mit vielen klinischen Phänotypen.

Eine grobe klinische Unterscheidung kann vorgenommen werden in:

- Patienten mit allergischem Asthma und
- Patienten mit nichtallergischem Asthma.

Beim allergischen Asthma lassen sich eine klinisch relevante Allergie und die Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Aeroallergene der Umwelt (Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze) nachweisen. Beim nichtallergischen Asthma ist keine klinisch relevante Sensibilisierung oder Allergie nachweisbar. Verhältnismäßig häufig sind mit einem nichtallergischen Asthma rezidivierende Sinusitiden, eine nasale Polyposis und eine ASS-Intoleranz assoziiert.

Einteilung nach dem Grad der Asthmakontrolle

National und international sind Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma bronchiale publiziert, mit dem Ziel einheitliche Standards in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Asthma zu implementieren (www.ginasthma.org und www.ver-sorgung-leitlinien.de/themen/asthma).

Die Beurteilung der Patienten sollte anhand des aktuellen Grades der Asthmakontrolle nach den Kriterien der ► **Tab. 1** erfolgen. Die Beurteilung der Asthmakontrolle ist für das klinische Management der Patienten aufschlussreicher als die frühere Klassifikation der Patienten nach Schweregraden. Die Asthmakontrolle berücksichtigt besser das wechselnde Beschwerdebild bei Pa-

► **Tab. 1** Parameter zur Erfassung der Kontrolle bei Patienten mit Asthma.

Kriterium	kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	teilweise kontrolliertes Asthma (1 – 2 Kriterien innerhalb 1 Woche erfüllt)	unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	≤ 2 × pro Woche	> 2 × pro Woche	3 oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb 1 Woche erfüllt
Einschränkungen von Aktivitäten im Alltag	nein	ja	
nächtliche(s) Symptome/Erwachen	nein	ja	
Einsatz der Bedarfsmedikation	≤ 2 × pro Woche	> 2 × pro Woche	
Lungenfunktion (PEF oder FEV1)	normal	< 80 % des Sollwerts (FEV1) oder des persönlichen Bestwerts (PEF)	
Exazerbation	keine	1 oder mehrere pro Jahr	1 pro Woche

Die Angaben beziehen sich auf 1 beliebige Woche innerhalb der letzten 4 Wochen.

tienten mit Asthma, z. B. als Folge einer Allergenexposition, und auch eine mögliche Stabilität der Erkrankung unter der aktuellen medikamentösen Therapie.

Merke

Die Beurteilung des aktuellen Grades der Asthmakontrolle wird dem häufig rasch wechselnden Beschwerdebild, der aktuellen medikamentösen Therapie und individuellen Komorbiditäten besser gerecht als die frühere Klassifikation nach Schweregraden.

Die zur Einschätzung der Asthmakontrolle verwendeten Parameter basieren auf in aktuellen Asthma-Leitlinien definierten Therapiezielen (► **Tab. 1**).

Merke

Man unterscheidet ein kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma.

Definition des schweren Asthma bronchiale

Es gibt keine allgemeingültige Definition des schweren Asthmas. Mehrere unterschiedliche Ansätze wurden publiziert, um die Patientengruppe „schweres Asthma“ zu definieren. Diese Definitionen gehen dabei von unterschiedlichen Ausgangsbedingungen aus.

Merke

Der Begriff „schweres Asthma“ umfasst Patienten, die trotz einer hochdosierten inhalativen Therapie regelmäßig Symptome oder auch Exazerbationen haben oder längerfristig mit einem systemischen Steroid oder Biologikum behandelt werden.

Definition nach WHO

Bei der WHO-Definition des schweren Asthmas werden auch die Umstände in Entwicklungsländern berücksichtigt, in denen die therapeutischen Optionen limitiert sind [4]. Daher unterscheidet diese Definition wie folgt:

- unbehandeltes schweres Asthma (Patienten vor Therapiebeginn)
- schwierig zu behandelndes Asthma (als Folge von Nichtcompliance, persistierenden Allergentriggern, Komorbiditäten etc.)
- therapierefraktäres Asthma (fehlende Asthmakontrolle trotz maximaler Therapie oder Asthmakontrolle, die nur unter maximaler Therapie aufrechterhalten werden kann)

Genau Prävalenzdaten über die Häufigkeit eines schweren Asthmas sind nicht vorhanden. Häufig wird als eine Schätzung abgegeben, dass ca. 5 % der erwachsenen Patienten mit Asthma unter einem schweren Asthma leiden. Neue Untersuchungen aus den Niederlanden lassen aber vermuten, dass <5 % der Patienten mit einem Asthma an der therapierefraktären Form leiden. In einer dort durchgeführten Untersuchung ergab sich eine Prävalenz von 3,6 % für ein schweres refraktäres Asthma [5].

Wichtig bei der Identifizierung von Patienten mit schwerem Asthma sind der Ausschluss einer Nichtcompliance bei der Medikation, eine korrekte Inhalationstechnik und die Meidung von Triggerfaktoren (z. B. Allergenkarrenz bei nachgewiesener Sensibilisierung). Eine suffiziente Erfassung und Behandlung aller Komorbiditäten (Schlafapnoe, Adipositas, Reflux, chronische Rhinosinusitis, u. a.) ist ebenfalls vor der Einstufung als therapierefraktäres Asthma nach der WHO-Definition erforderlich.

PRAXISEMPFEHLUNG

Bei der Diagnose „schweres Asthma“ sollten generell – und insbesondere vor der Einleitung einer teureren Behandlung mit Biologika – mehrere praktische Empfehlungen beachtet werden:

1. Wichtig ist der Aufbau einer stabilen, vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung. Dabei sollten auch die Compliance und Adhärenz der Patienten offen thematisiert werden. Ggf. ist eine Verbesserung der Compliance anzustreben.
2. Die Diagnose „Asthma“ sollte insbesondere bei der Vorstellung von neuen Patienten kritisch überprüft und hinterfragt werden. Andere Differenzialdiagnosen sollten ggf. ausgeschlossen werden.
3. Die Schulung des Patienten allgemein und insbesondere auch die Schulung der Inhalationstechnik und ihre Überprüfung sind unverzichtbar. Die Schulungen sollten als Inhalte unter anderem die Aufklärung der Patienten über die Erkrankung Asthma, die Grundlagen der medikamentösen Therapie und der nichtmedikamentösen Maßnahmen enthalten. Eine Aktivierung der Patienten zur Mitarbeit bei der Therapiekontrolle durch regelmäßige Peak-Flow-Messungen und Beschwerdedokumentation sowie die Erstellung eines individuellen Behandlungs- und Notfallplans müssten regelhaft erfolgen. Auch sollten die Indikation und die Möglichkeiten rehabilitativer Maßnahmen überprüft werden.
4. Mögliche Komorbiditäten müssen durch eine strukturierte Evaluation der Patienten erfasst und, wenn möglich, auch behandelt werden, z. B. Schlafapnoescreening (CPAP-Therapie), CT der Nasennebenhöhlen und HNO-Untersuchung (Behandlung einer chronischen Rhinosinusitis), intensivierte Trainingstherapie und Ernährungsberatung bei Adipositas.
5. Auch sollten mögliche Triggerfaktoren der Erkrankung erfasst und, wenn möglich, eliminiert werden, z. B. fortgesetztes inhalatives Zigarettenrauchen, psychosoziale Faktoren, die eine Therapieadhärenz gefährden können, sowie wiederholte Allergenexposition.

Definition nach ERS/ATS

Eine weitere Definition kommt von der europäischen (ERS) und der amerikanischen Fachgesellschaft (ATS); sie definieren schweres Asthma wie folgt [6]. Als Basis der Definition gelten Patienten, die

1. unter einer kontinuierlichen Therapie mit hochdosierten ICS und einem weiteren Controller stehen (LABA, Montelukast oder Theophyllin), oder
2. im vergangenen Jahr mehr als 6 Monate orale Steroide erhalten mussten, oder
3. eine Dauertherapie mit Biologika brauchten.

Wenn trotz dieser Therapie einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde, ist von einem „schweren Asthma“ auszugehen:

- Asthma Control Test (ACT) < 20 Punkte oder Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1,5 Punkte,
- mindestens 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten,
- mindestens eine schwere Exazerbation (stationäre Behandlung oder Beatmung) in den letzten 12 Monaten,
- eingeschränkte FEV1 < 80 % des Sollwerts nach Bronchodilatation bei Nachweis einer Obstruktion.

Cave

Es ist zu beachten, dass sich die Definition einer „hohen Dosis“ der verschiedenen ICS in der ATS-/ERS-Empfehlung von der Definition in der GINA-Leitlinie unterscheidet.

Dies soll am Beispiel des Budesonids erläutert werden: In der ATS-/ERS-Leitlinie wird eine Tagesdosis von $\geq 1600 \mu\text{g}$ Budesonid als hohe Dosis definiert, während in der GINA-Leitlinie bereits ab $800 \mu\text{g}/\text{Tag}$ von einer hohen Dosis gesprochen wird.

Phänotypisierung des Asthma-patienten

Unter der Diagnose Asthma subsumieren sich Patienten mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen und verschiedenen zugrundeliegenden immunologischen Veränderungen. Eine gute klinische und immunologische Phänotypisierung ist daher erforderlich, um diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens auf eine Biologikabehandlung hoch ist. Verschiedene Klassifikationssysteme zur Phänotypisierung werden dabei vorgeschlagen [7, 8].

Allergisches Asthma mit Erstmanifestation im Kindes-/Jugendalter

Am besten verstanden und beschrieben ist das allergische Asthma mit Erstmanifestation im Kindes-/Jugendalter. Ihm zugrunde liegt ein immunologisches Ungleichgewicht mit einer sogenannten T2-Antwort. Die T2-Polarisierung von CD4-positiven Zellen – T-Helfer-2-(Th2-)Zellen genannt – und ihre Aktivierung ist an allergenpräsentierende dendritische Zellen gebunden.

Aktivierte Th2-Zellen produzieren die Zytokine Interleukin-(IL-)4, IL-5, IL-9, IL-13. IL-4 stimuliert B-Zellen zur Immunglobulin-E-Produktion. IL-5 mediiert Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und Migration von eosinophilen Granulozyten. Da aber auch andere Zellen, wie Mastzellen und Innate-Lymphozyten vom Typ 2, im Rahmen der Entzündungsreaktion IL-4, IL-5 und IL-13 produzieren, wird inzwischen von einer T2-Antwort und nicht mehr von einer Th2-Antwort gesprochen. IL-13 hat multiple Funktionen, u. a. die vermehrte

Produktion von Mukus in bronchialen Epithelzellen, die Proliferation der glatten Bronchialmuskulatur und das Remodelling der Bronchialmuskulatur [9, 10].

Bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale finden sich regelhaft Sensibilisierungen im Hauttest, ein erhöhtes Gesamt-IgE im Serum, sowie allergenspezifisches IgE im Serum. Vor Therapieeinleitung finden sich beim T2-dominierten Phänotyp häufig erhöhte Werte des Stickstoffmonoxids (FeNO) im Exhalat als Ausdruck einer eosinophilen Atemwegsinfektion. Eine erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Sputum und/oder Differenzialblutbild ist ein weiteres Charakteristikum, das vermehrt bei Patienten mit allergischem Asthma nachweisbar ist.

Adult-Onset-Asthma

Asthma mit einer durch eosinophile Granulozyten charakterisierten Entzündung und der Erstmanifestation im Erwachsenenalter (häufig als Adult-Onset-Asthma bezeichnet) ist ein weiterer gut charakterisierter Phänotyp [11, 12]. Hier treten die ersten Beschwerden meist jenseits des 30. Lebensjahrs auf.

Charakteristisch sind eine wiederholt gemessene erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Sputum und Blut und eine gehäufte Assoziation mit Nasenpolypen und chronischer Sinusitis. Auch ist ein häufigeres Vorkommen einer ASS- bzw. NSAID-Intoleranz beschrieben. Die Exposition gegenüber ASS oder NSAID führt bei diesen Patienten zu einer Exazerbation des Asthmas. Allergien können zwar bei diesen Patienten ebenfalls nachweisbar sein, sind klinisch aber in Bezug auf die Beschwerdesymptomatik von eher geringer klinischer Relevanz.

Klassisch wird bei diesen Patienten ein sehr gutes Therapieansprechen auf die Gabe oraler Steroide beschrieben. Bei Reduktion und Absetzen der systemischen Steroide tritt dann erneut eine langsam progrediente Beschwerdesymptomatik auf. Diese rezidivierenden Beschwerden führen bei vielen Patienten zu einem häufigen oder teilweise auch dauerhaften Einsatz oraler Steroide. Hierdurch bedingt leiden diese Patienten oft unter erheblichen Nebenwirkungen (z.B. Gewichtszunahme, Osteoporose, Katarakt, psychische Symptome) [13].

Auch bei diesem Phänotyp besteht ein immunologisches Ungleichgewicht zugunsten der T2-vermittelten Entzündungsreaktion. Insbesondere das Zytokin IL-5 ist wesentlich an der Induktion und Aufrechterhaltung der erhöhten Anzahl von eosinophilen Granulozyten in der Lunge und im Blut beteiligt.

Type 2 Low Asthma

Ungenügend charakterisiert sind bisher Patienten, die keinen Hinweis für eine Allergie, keinen Nachweis einer erhöhten Anzahl von eosinophilen Granulozyten in der Lunge oder im Blut und keinen Hinweis auf eine T2-induzierte Inflammation aufweisen. Dieser Patientenphänotyp wird in der englischsprachigen Literatur auch als „Type 2 Low Asthma“ bezeichnet.

Genauere Zahlen für die Häufigkeit dieser Patienten existieren nicht. Es handelt sich nicht um eine homogene Patientengruppe, sondern um eine Ansammlung von verschiedenen Phänotypen, z.B. Asthma mit neutrophiler Entzündungsreaktion, Adipositas-assoziiertes Asthma, Asthma ohne wesentliche Entzündungsreaktion (paucigranulozytär).

Wichtig ist gerade bei diesen Patienten ohne Allergie oder T2-induzierte Entzündung, die Diagnose „Asthma“ kritisch zu überprüfen. Als mögliches Ziel der medikamentösen Therapie wurden Mediatoren wie IL-17 identifiziert, die eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktion mit neutrophilen Granulozyten spielen. Erste Studien bei Patienten mit Asthma zeigten allerdings keinen signifikanten Effekt von monoklonalen Antikörpern gegen IL-17 auf die Lungenfunktion oder Symptomatik [14].

PRAXISEMPFEHLUNG

Patienten mit Asthma können anhand verschiedener Parameter phänotypisiert werden. Dabei können sowohl klinische als auch immunologische Kriterien verwendet werden. Bei Patienten mit schwerem Asthma ist eine Unterteilung anhand von Allergie und nachweisbarer Entzündungsreaktion sinnvoll, da diese Implikationen für die Therapie haben kann.

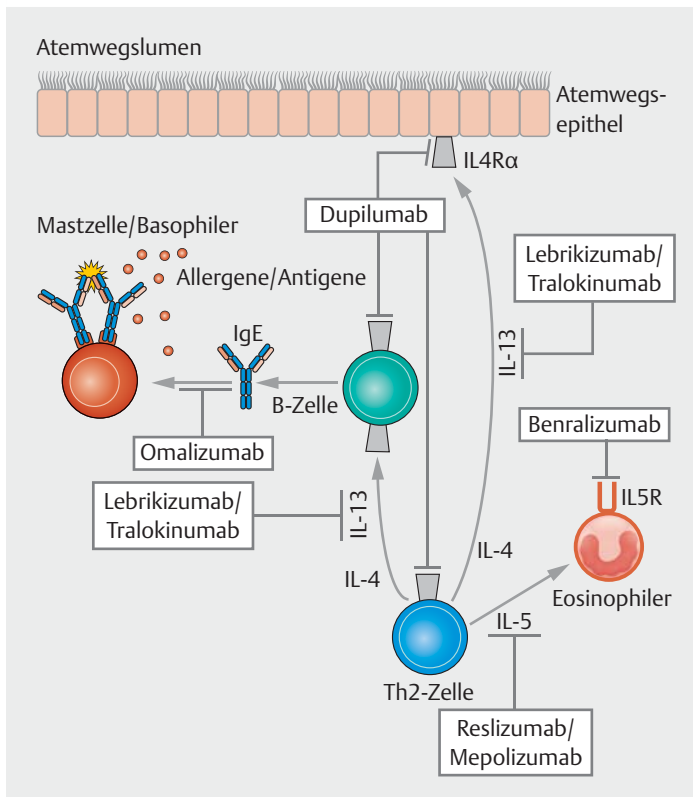
Aktuell in Deutschland zugelassene Präparate

Anti-Immunglobulin-E-Antikörper

Omalizumab

Omalizumab ist der erste, erfolgreich in der Asthmatherapie eingesetzte monoklonale Antikörper. Er wird seit dem Jahr 2005 in Deutschland als Zusatztherapie bei allergischem Asthma in der Stufe 5 nach GINA eingesetzt.

Freies IgE wird durch Omalizumab gebunden. Seine Bindung an den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) auf Mastzellen und Basophilen wird dadurch verhindert



► **Abb. 1** Übersicht von Biologika mit Angriffspunkten in der allergischen Entzündungsreaktion.

(► **Abb. 1**). Mittelfristig führt dies zu einer verminderten Expression des FcεRI auf den Entzündungszellen und so zu einer Reduktion der Zellaktivierung und Mediatorfreisetzung nach Allergenkontakt.

Bei schwerem allergischen Asthma kann Omalizumab zu einer Reduktion der Exazerbationsrate sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität und der Einsekundenkapazität (FEV₁) beitragen [15–17]. In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2014 konnte die Effektivität einer Behandlung mit Omalizumab auf die Reduktion von klinisch relevanten Exazerbationen bestätigt werden [18].

Die Applikation erfolgt s. c., und die Dosierung wird individuell anhand des Körpergewichts und der Höhe des Gesamt-IgE im Serum vor Therapiebeginn bestimmt. Ziel der individuell angepassten Dosis ist, den Serumspiegel des freien IgE auf ≤ 50 ng/ml zu senken.

In der klinischen Realität sprechen bei gut ausgewählten Patienten ca. 70–80% auf die Therapie an (Responder). Bei den verbleibenden 20–30% der Patienten ist keine klinisch relevante Wirksamkeit nachweisbar (Non-Responder). Trotz verschiedener Anstrengungen ist es bisher nicht gelungen, Parameter zu entwickeln, welche verlässlich helfen, mögliche Responder vor Be-

ZUSATZWISSEN

Immunmodulatorischer Effekt von Omalizumab

Interessanterweise ist in einer kleinen Studie eine Wirksamkeit auf die Lungenfunktion von anti-IgE auch bei Patienten mit normalem Gesamt-IgE und ohne eine nachweisbare spezifische Sensibilisierung gezeigt worden [20]. Hier wird ein immunmodulatorischer Effekt auf das Immunsystem diskutiert, insbesondere in Bezug auf die antivirale Immunität [21].

ginn einer Therapie zu identifizieren. Auch die Messungen des freien IgE unter Therapie mit Omalizumab ist nicht prädiktiv für das Ansprechen auf die Behandlung, da die Effektivität der Behandlung nicht mit dem Spiegel des freien IgE korreliert [19].

Omalizumab ist in der Stufe 5 der Asthmatherapie innerhalb des definierten Dosisbereichs nach Körpergewicht (Bereich 20–150 kg) und Gesamt-IgE (Bereich 30–1500 IE/ml) zugelassen bei allergischem Asthma mit Sensibilisierung gegen ein ganzjähriges Allergen, einem FEV₁ < 80% vom Sollwert sowie bei persistierenden Beschwerden und dokumentierten Exazerbationen trotz einer Dauertherapie mit hochdosiertem ICS und LABA.

Merke

Anti-IgE wird als Zusatztherapie bei allergischem Asthma bronchiale der Stufe 5 nach GINA eingesetzt.

Da Omalizumab schon länger als zehn Jahre in Deutschland verfügbar ist, stellt sich die Frage nach der Dauer dieser Behandlung gerade unter Berücksichtigung der hohen Kosten. Aus den früheren Studien war bekannt, dass das Absetzen der Behandlung nach einem Jahr zu einem Wiederkehren der Symptome und Exazerbationen führt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Untersuchung wurde der Effekt einer Beendigung der Behandlung bei Patienten mit mindestens fünf Jahren Behandlungsdauer evaluiert. Die Studienergebnisse zeigen, dass es in der Placebogruppe im Vergleich zu Patienten, die weiterhin mit Omalizumab behandelt wurden, zu mehr Exazerbationen und Symptomen kam. In der Gruppe, die Placebo erhielt, kam es bei 52,3% der Patienten zu einer Exazerbation im Vergleich zu 33% der Patienten, die weiter mit Omalizumab behandelt wurden [22]. Auch waren signifikante Unterschiede im Asthma Control Test (ACT) und Asthma Control Questionnaire (ACQ) zwischen den Patienten unter Omalizumab und Placebo nachweisbar, die auf eine Zunahme der Symptome und Abnahme der Lebensqualität nach Absetzen von Omalizumab hinweisen.

Merke

Insbesondere bei Patienten mit schweren Exazerbationen, die in der Vergangenheit zu einer Aufnahme auf einer Intensivstation oder zu einer Beatmung führten, ist eine Weiterbehandlung mit Omalizumab auch nach fünf Jahren Therapie anzuraten.

Da die Therapie mit Omalizumab auch junge Frauen mit eventuellem Kinderwunsch betreffen kann, ist die Sicherheit einer Behandlung mit Anti-IgE in Bezug auf eine Schwangerschaft ein wichtiges Thema. Bisher existieren keine prospektiven Untersuchungen über die Sicherheit von Omalizumab während der Schwangerschaft. In einer Registeruntersuchung von Frauen, die mit Omalizumab behandelt und dann schwanger wurden, wurde keine erhöhte Inzidenz von Frühgeburten, Fehlbildungen oder Komplikationen nachgewiesen [23]. Auch in Tierversuchen war keine Teratogenität der Behandlung mit Anti-IgE zu finden. IgG-Moleküle wie Omalizumab können aber über die Plazenta in den kindlichen Kreislauf gelangen.

Cave

Ein möglicher Einsatz von Anti-IgE während der Schwangerschaft sollte nur mit Vorsicht und nur in ausgewählten Fällen erfolgen.

Interleukin-5-Antikörper

Beim immunologischen Asthma-Phänotyp, der durch eine T2-induzierte Inflammation gekennzeichnet ist, sind eine Entzündungsreaktion mit eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen (häufig obere und untere Atemwege) und eine erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut nachweisbar.

Für das Überleben von eosinophilen Granulozyten ist IL-5 ein essentieller Faktor. Beim Fehlen von IL-5 im Gewebe tritt eine rasche Apoptose der eosinophilen Granulozyten auf. Zur Behandlung von Patienten mit eosinophiler Entzündung wurden daher Antikörper gegen das Zytokin selbst (Anti-IL-5) oder gegen den entsprechenden Rezeptor (Anti-IL-5-Rezeptor) entwickelt (► **Abb. 1**).

In ersten Studien an Patienten mit mildem Asthma zeigte sich nach Gabe von Anti-IL-5 eine Reduktion der eosinophilen Granulozyten, jedoch kein Effekt auf die bronchiale Hyperreagibilität oder die asthmatische Reaktion nach Allergenprovokation [24], sodass dieser therapeutische Ansatz initial als nicht wirksam angesehen wurde. Erst Untersuchungen bei Patienten mit schwerem Asthma mit persistierender eosinophiler Entzündungsreaktion unter Standardmedikation wiesen klinisch relevante Effekte unter der Gabe von IL-5 hemmenden Substanzen nach.

Mepolizumab

Der monoklonale IL-5-Antikörper Mepolizumab zeigte bei Patienten mit dem Nachweis von eosinophilen Granulozyten im Blut (>150 Zellen/ μl und historisch >300 Zellen/ μl) oder in einer der Studien auch im Sputum ($>3\%$ der Zellen) unter inhalativer Therapie mit einem hochdosierten inhalativen Steroid und einem weiteren Controller eine deutliche Reduktion der Exazerbationen um ca. 50% im Vergleich zu Placebo, eine Verbesserung der Asthmakontrolle und auch eine Verbesserung der FEV₁ [25, 26].

In weiteren Untersuchungen von Patienten mit dauerhafter Behandlung mit systemischen Steroiden konnte unter Therapie mit Mepolizumab die Dosis der oralen Kortikosteroide (OCS) deutlich reduziert und teils ganz abgesetzt werden. Unter zusätzlicher Behandlung mit Mepolizumab war es möglich, im Mittel die Dosis der systemischen Steroide um 50% zu reduzieren, während in der Placebogruppe im Mittel keine Reduktion nachweisbar war. Bei 23% der Patienten gelang es, die Steroiddosis sogar um $>90\%$ zu verringern [27]. Trotz Reduktion der systemischen Steroide waren bei den Patienten mit Mepolizumab-Behandlung noch eine signifikante Reduktion von Asthmaexazerbationen und eine signifikante Reduktion der Symptome nachweisbar.

Mepolizumab ist als Medikament seit Anfang 2016 in Deutschland verfügbar. Die Dosierung beträgt für alle Patienten 100 mg/Monat s. c.

Die Wirksamkeit der Therapie mit einem IL-5-Antikörper ist besonders hoch bei Patienten mit einer hohen Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut. Bei Dauertherapie mit OCS ist die Anzahl der eosinophilen Gra-

PRAXISEMPFEHLUNG

Einsatz von IL-5-Antikörpern

In der Praxis sollte der Einsatz bei schwerem unkontrolliertem Asthma mit erhöhter Anzahl von eosinophilen Zellen im Blut erwogen werden.

Als Orientierung kann ein Grenzwert von ≥ 300 Zellen/ μl Blut ohne Behandlung mit OCS verwendet werden. Die Messung sollte nicht während einer akuten Exazerbation erfolgen, und an mindestens zwei unterschiedlichen Terminen sollten ≥ 300 Zellen/ μl Blut nachweisbar sein.

Auch eine Analyse der Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Sputum ist möglich, dies ist aber in der täglichen Praxis aufgrund zeitlicher und methodischer Faktoren schwer umsetzbar. Als Grenzwert können hier $\geq 3\%$ eosinophile Granulozyten im Differenzialzellbild verwendet werden.

nulozyten im Blut häufig nicht nachweisbar und demaskiert sich erst bei Reduktion der systemischen Steroiddosis. Da es hierbei zu relevanten Exazerbationen und drastischer Verschlechterung der Lungenfunktion kommen kann, kann ein kurzer stationärer Aufenthalt ratsam sein. Hierbei kann, basierend auf den bisher verfügbaren Daten, auch der Nachweis von ≥ 150 eosinophilen Granulozyten/ μl im Blut als Therapieindikation akzeptiert werden.

In den klinischen Studien hatten die Patienten im Mittel einen BMI von ca. 28 kg/m^2 [25, 26] und waren damit in der repräsentierten Altersgruppe normalgewichtig. Ob bei Patienten mit Adipositas ggf. eine gewichtsadaptierte Therapie notwendig ist, ist bisher ungeklärt, die bisher verfügbaren Daten lassen dies aber nicht vermuten.

Reslizumab

Seit Februar 2017 ist in Deutschland bei schwerem Asthma mit erhöhter Anzahl von eosinophilen Granulozyten auch der Antikörper Reslizumab zugelassen, der einen vergleichbaren Wirkmechanismus wie Mepolizumab hat. Klinische Studien zeigen ebenfalls eine Reduktion der Asthmaexazerbationen sowie eine Verbesserung der FEV₁ und der Asthmakontrolle [28, 29]. In den klinischen Studien zur Zulassung von Reslizumab wurde ein höherer Grenzwert zum Einschluss von Patienten gewählt (≥ 400 eosinophile Granulozyten/ μl Blut).

Der Einsatz in der klinischen Praxis orientiert sich an den bereits oben beschriebenen Kriterien:

- wiederholter Nachweis einer eosinophilen Entzündung im Blut (≥ 300 Zellen/ μL) oder Sputum ($\geq 3\%$) oder
- ≥ 150 Zellen/ μl bei Patienten unter OCS-Behandlung.

Die empfohlene Dosierung beträgt 3 mg/kg KG alle vier Wochen i. v., die Dosierung wird also dem Körpergewicht angepasst. Dies bedingt bei vielen Patienten eine höhere Dosis des Antikörpers im Vergleich zu Mepolizumab. Ob diese höhere Dosis einen Unterschied zur Effektivität einer Behandlung mit Mepolizumab ausmacht, ist bisher nicht untersucht.

Merke

Die IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab können bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma und erhöhten eosinophilen Granulozyten im Blut bzw. Sputum die Asthmakontrolle verbessern und zu einer Reduktion der Exazerbationsfrequenz führen.

Häufig können im Verlauf der Therapie mit IL-5-Antikörpern orale Steroide dosisreduziert oder abgesetzt werden.

Weitere Antikörper in klinischen Studien

Anti-Interleukin-5-Rezeptor- α -Kette

Benralizumab

Benralizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen die α -Kette des humanen IL-5-Rezeptors (IL-5R α) auf eosinophilen und basophilen Granulozyten und deren Vorläuferzellen gerichtet ist. Der Antikörper wird durch Immunzellen wie NK-Zellen erkannt, sodass die Antikörperbindung auf den Zielzellen nicht nur das Signal für IL-5 blockiert, sondern auch durch z. B. NK-Zellen eine Apoptose der Zellen induziert werden kann [30].

Für Benralizumab liegen klinische Wirksamkeitsdaten aus zwei Phase-III-Studien vor, sodass mit einer Zulassung dieser Substanz in Kürze zu rechnen ist. Unter Zusatztherapie mit Benralizumab waren bei Patienten mit Asthma bronchiale unter mittel- bis hochdosierter ICS-/LABA-Behandlung und erhöhter Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut eine signifikante Reduktion der Asthmaexazerbationen und eine Verbesserung des FEV₁ sowie der Asthmakontrolle nachweisbar [31–34]. In diese Studien wurden auch Patienten mit niedrigerer Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut eingeschlossen. Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit ≥ 300 eosinophilen Granulozyten/ μl Blut von einer Behandlung mit Benralizumab profitierten. In dieser Patientengruppe war in den beiden Phase-III-Studien eine Reduktion der Exazerbation um ca. 50% unter Therapie mit Benralizumab nachweisbar [31, 33]. Zusätzlich zeigte sich ein Anstieg des FEV₁ von ca. 100 ml unter Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur Placebogruppe.

Diese Daten verdeutlichen erneut, dass eine zielgerichtete Therapie gegen IL-5 insbesondere bei Patienten mit dem Nachweis einer eosinophilen Entzündungsreaktion gut wirkt. Auch unterstützen diese Daten einen Grenzwert von 300 eosinophilen Granulozyten/ μl als Marker für ein mögliches Ansprechen auf die Behandlung.

In einer aktuellen Studie konnte bei Patienten unter Dauertherapie mit oralen Steroiden gezeigt werden, dass unter Benralizumab eine signifikante Reduktion der oralen Steroide im Studienzeitraum von 28 Wochen möglich war. Patienten mit schwerem Asthma unter OCS-Behandlung und mindestens 150 eosinophilen Granulozyten/ μl Blut wurden über 28 Wochen mit entweder Placebo oder Benralizumab behandelt. Unter Behandlung mit Benralizumab konnte eine Reduktion der systemischen Steroiddosis im Mittel um 75% erreicht werden. In der Placebogruppe war während des Studienzeitraums nur eine Reduktion um 25% möglich.

Unter Behandlung mit Benralizumab war trotz Reduktion der systemischen Steroide auch eine 55%ige Reduktion von akuten Exazerbationen nachweisbar [35].

Interleukin-13-Antikörper

Beim allergischen Asthma wird eine immunologische Reaktion im Sinne einer T2-Antwort induziert. Dabei produzieren sowohl CD4⁺-T-Zellen als auch Innate-Lymphozyten (eine erst seit kurzem beschriebene Zellpopulation) die T2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13. Hierbei scheint IL-13 ein zentraler Mediator für die Entwicklung einer Atemwegsüberempfindlichkeit, einer vermehrten Schleimproduktion und langfristig auch eines Remodellings der Atemwegsmuskulatur zu sein [36]. Somit war die Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers gegen IL-13 eine logische Konsequenz.

Lebrikizumab und Tralokinumab

Inzwischen befinden sich mehrere monoklonale Antikörper gegen IL-13 in der klinischen Testung. Der Anti-IL-13-Antikörper Lebrikizumab zeigte in den ersten Phasen der klinischen Entwicklung [37, 38] eine gute Verträglichkeit und den Nachweis einer Verbesserung der FEV₁.

In den beiden Phase-III-Zulassungsstudien waren keine konsistenten Ergebnisse nachweisbar. Bei den insgesamt 716 Patienten konnten unter Therapie mit Lebrikizumab entweder 37,5 mg oder 125 mg alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo keine konsistenten Ergebnisse bezüglich der Reduktion von Exazerbationen und keine dosisabhängigen Effekte bezüglich der FEV₁ gesehen werden [39]. Auch eine Subgruppe mit vermeintlich spezifisch erhöhten Markern der T2-Inflammation (FeNO und Periostin) profitierte in beiden Studien nicht signifikant von der Therapie mit Lebrikizumab.

Ob eine klinische Zulassung mit weiteren Studien angestrebt wird, bleibt abzuwarten. Auch bei dem monoklonalen Anti-IL-13-Antikörper Tralokinumab ist in klinischen Studien bei häufig exazerbierenden Asthmapatienten unter hochdosierter ICS-/LABA-Therapie bisher keine relevante Reduktion der Exazerbationen nachgewiesen worden [40].

Anti-Interleukin-4-Rezeptor- α -Kette

Eine weitere Möglichkeit der Blockade von IL-13 stellt die Hemmung der α -Kette des Interleukin-4-Rezeptors (IL-4R α) durch einen Antikörper dar. Sowohl der IL-13-Rezeptor als auch der IL-4-Rezeptor bestehen aus dieser Rezeptorkette, sodass die Bindung des Antikörpers an IL-4R α sowohl die Bindung von IL-4 als auch diejenige von IL-13 hemmt.

Dupilumab

Die erste Phase-II-Studie mit einem monoklonalen Antikörper gegen IL-4R α (Dupilumab) erfolgte bei Asthmapatienten mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA und ≥ 300 eosinophilen Granulozyten/ μ l Blut. Nach Beginn der Behandlung mit Dupilumab wurden zeitnah LABA abgesetzt und stufenweise ICS reduziert und abgesetzt [41]. Interessanterweise schützte Dupilumab vor dem Auftreten von Exazerbationen im Vergleich zur Placebogruppe. Asthmakontrolle und FEV₁ zeigten sich unter der Intervention ebenfalls gebessert.

In der folgenden Phase-IIb-Untersuchung konnten diese Ergebnisse bei Patienten unter Dauertherapie mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA bestätigt werden. Patienten mit mindestens 300 eosinophilen Granulozyten/ μ l Blut zeigten eine Reduktion von Exazerbation von bis zu 80%, abhängig von der verabreichten Dosierung. Interessanterweise waren auch bei Patienten mit weniger als 300 eosinophilen Granulozyten/ μ l Blut eine Reduktion von akuten Exazerbationen nachweisbar [42].

Vielversprechend scheint auch, dass Dupilumab sich günstig auf weitere Manifestationen einer allergischen Erkrankung wie chronische Sinusitis mit Nasenpolypen sowie auf das atopische Ekzem auswirkt [43–45]. Für die Indikation atopisches Ekzem sind die klinischen Phase-III-Studien abgeschlossen und zeigen eine gute klinische Wirksamkeit der Therapie für diese Indikation [44, 45]. Daher ist bald eine Zulassung von Dupilumab für Patienten mit atopischer Dermatitis zu erwarten. Phase-III-Daten für die Indikation Asthma sind bisher nicht publiziert.

Eingriff in die Prostaglandin-vermittelte Entzündungsreaktion

Prostaglandin D₂ (PGD₂) ist ein Arachidonsäurederivat und wird von multiplen Entzündungszellen nach Allergenkontakt bei Asthmapatienten in erhöhter Konzentration ausgeschüttet. Dazu gehören Mastzellen, Alveolarmakrophagen, T2-polarisierte CD4-positiv T-Zellen und dendritische Zellen. Seine Wirkung entfaltet PDG₂ über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, genannt CRTH2, auf T2-polarisierte CD4-positiv T-Zellen, Innate-Lymphozyten vom Typ II, Basophile und Eosinophile [46].

CRTH2-Inhibitoren

Eine Rezeptorstimulation durch PDG₂ führt zur Akkumulation von T2-Entzündungszellen und zu einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine. Somit verspricht eine Hemmung des CRTH2 eine Reduktion der allergenvermittelten Inflammation bei Asthma. Hierzu wurden verschiedene klinische Studien bei ICS-naiven und ICS-vorbehandelten Asthmapatienten durchgeführt. Bei den verwendeten Prüfsubstanzen handelt es sich

um kleine Moleküle (small molecules) und nicht um monoklonale Antikörper.

OC000459 Unter der Gabe des oral gegebenen Wirkstoffs OC000459 konnte bei Asthmatikern ohne ICS-Behandlung in den drei Monaten vor der Studie eine Verbesserung der FEV₁ um >200 ml im Vergleich zu Placebo gezeigt werden [47].

BI671800 Ein anderes Präparat, BI671800, zeigte eine signifikante Verbesserung der FEV₁ im Vergleich zu Placebo sowohl bei ICS-naiven als auch bei unkontrollierten Asthmatikern unter Therapie mit ICS. In einem direkten Vergleich einer Behandlung mit einer mittelhohen Dosis ICS und dem CRTH2-Inhibitor war die Verbesserung der FEV₁ durch das ICS signifikant höher als durch die verschiedenen Dosen des CRTH2-Inhibitors [48]. In einer Folgestudie konnte bei Verwendung der halben Dosis des CRTH2-Antagonisten keine Verbesserung der FEV₁ bei ICS-vorbehandelten Asthmatikern gefunden werden [49].

Feviprant/QAW039 Ein dritter Prostaglandin-D₂-Rezeptorantagonist (Feviprant/QAW039) wurde in einer kleinen Studie bei Patienten mit Asthma und ≥2 % eosinophilen Granulozyten im Sputum getestet. Der Wirkstoff wurde gut vertragen und reduzierte die Sputumeosinophilie deutlicher als in der Placebogruppe. Zusätzlich war eine Besserung der Lungenfunktion in der behandelten Gruppe nachweisbar [50].

Auch sind inzwischen monoklonale Antikörper entwickelt, die spezifisch an den CRTH2-Rezeptor binden. Weitere Studien sind aber notwendig, um die Effektivität dieser CRTH2-Inhibitoren bei Patienten mit Asthma zu überprüfen.

Weitere Strategien für den Einsatz von Biologika

In der klinischen Entwicklung für die Indikation Asthma werden weitere monoklonale Antikörper getestet. Dabei werden insbesondere Mediatoren gezielt neutralisiert, die sich am Beginn der Entzündungskaskade befinden. Die gezielte Intervention am Beginn der Entzündungsreaktion umfasst Antikörper gegen Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), IL-25 und IL-33. Bisher existieren für diese Ansätze nur experimentelle Daten oder Studien im Rahmen von Allergieprovokationen bei Patienten mit leichtgradigem allergischem Asthma. Eine Bewertung der klinischen Wirksamkeit insbesondere bei Patienten mit schwerem Asthma ist daher noch nicht möglich.

Unerwünschte Wirkungen

Erfreulicherweise zeigen die klinischen Studiendaten und die klinische Erfahrung nur einen geringen Grad an unerwünschten Reaktionen unter Therapie mit sowohl IgE als auch den IL-5 blockierenden Substanzen.

Als wichtigste unerwünschte Nebenwirkung ist eine Unverträglichkeitsreaktion auf die Gabe eines Antikörpers zu erwähnen. Die bisher größte Datenmenge liegt für Omalizumab vor. Nach bisheriger Erfahrung treten anaphylaktische Reaktionen bei 0,2% der behandelten Patienten auf. Weniger Daten liegen für die Anti-IL-5-blockierenden Behandlungen vor. Anaphylaktische Reaktionen werden für Mepolizumab als selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) und für Reslizumab als gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) beschrieben. Es muss aber betont werden, dass die bisherigen Erfahrungen noch nicht ausreichen, um die Wahrscheinlichkeit einer anaphylaktischen Reaktion zuverlässig abzuschätzen. In den placebokontrollierten und unverblindeten Asthma-Studien wurden anaphylaktische Reaktionen, die sich auf Reslizumab zurückführen lassen, als schwerwiegende Nebenwirkung bei drei Patienten (0,19%) berichtet. Die allergischen Reaktionen traten während oder innerhalb 20 Minuten nach Ende der Infusion auf.

PRAXISEMPFEHLUNG

Besonderheiten bei Patienten mit Helmintheninfektionen

Eosinophile Granulozyten sind an der Immunantwort auf manche Helmintheninfektionen beteiligt. Patienten mit bereits bestehenden Helmintheninfektionen sollten vor dem Einsatz einer IL-5-blockierenden Therapie in Bezug auf die Infektion adäquat behandelt werden. Sollten Patienten unter einer IL-5-blockierenden Therapie eine parasitäre Infektion erleiden und nicht auf eine entsprechende medikamentöse Behandlung ansprechen, ist ein Absetzen der IL-5-blockierenden Behandlung notwendig.

Eine weitere Befürchtung beim Einsatz neuer Therapieoptionen ist ein Einfluss auf die Häufigkeit von malignen Erkrankungen. Auch hier liegen die meisten Daten für das Omalizumab vor. In den ausführlichen klinischen Studien und durchgeführten Analysen von behandelten Patienten ergibt sich bei Patienten unter Omalizumab kein erhöhtes Risiko für eine maligne oder autoimmunologische Erkrankung [51, 52].

In placebokontrollierten klinischen Studien mit Reslizumab wurde bei 6 von 1028 Patienten (0,6%) über mindestens eine maligne Neoplasie berichtet, verglichen mit 2 von 730 Patienten (0,3%) der Placebogruppe. Die beobachteten malignen Erkrankungen waren vielfältiger Art, ohne dass ein bestimmter Gewebetyp gehäuft betroffen war, sodass bei der geringen Anzahl der Fälle kein klarer Unterschied zwischen Reslizumab- oder Placebo-behandelten Patienten konstatiert werden kann.

Bisher gibt es keine Hinweise, dass eine Abwesenheit von eosinophilen Granulozyten zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von malignen Erkrankungen führt. Sowohl Beobachtungen von Tieren ohne eosinophile Granulozyten als auch die langjährige Erfahrung mit Anti-IL-5-Behandlungen bei Patienten mit Hypereosinophilem Syndrom ergeben keinen Anhalt für eine erhöhte Inzidenz von malignen Erkrankungen beim Fehlen von eosinophilen Granulozyten [53].

Merke

Im Vergleich zu systemischen Kortikosteroiden kommt es bei einer Behandlung mit den zugelassenen Biologika zu wenig unerwünschten Wirkungen. Am häufigsten sind Unverträglichkeitsreaktionen, die akut nach der Medikamentengabe auftreten können.

Patientenselektion und Betreuung der Patienten unter Biologika-Medikation

In den nächsten Monaten und Jahren wird die Verfügbarkeit verschiedener Biologika zur Ergänzung der Asthmatherapie zunehmen und somit die Frage nach einer geeigneten Patientenselektion für die Therapie aufkommen. Der Wunsch nach „Biomarkern“ zur Patientenselektion ist verständlich vor dem Hintergrund einer einfachen Selektion der Patienten für die neuen Therapien. Die Selektion der Patienten, die tatsächlich ein schweres Asthma nach Definition der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften haben, ist zeitaufwendig und sollte sorgfältig durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass die bisher verfügbaren Biomarker – Gesamt-IgE, exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO), Zellzahl eosinophiler Granulozyten im Blut oder Sputum, Reversibilität nach Bronchospasmodolyse, FEV₁ usw. – über die Zeit variabel sein können. Daher sollten bestimmte Kriterien bei der Patientenevaluation nicht nur einmal nachgewiesen werden. Dies gilt insbesondere für die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut, die bei den Patienten auch im Rahmen von akuten Infekten verändert sein kann.

Es erscheint notwendig, zur Diagnose eines schweren Asthmas mit eosinophiler Entzündung mindestens zweimal eine erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut nachzuweisen. Als Grenzwerte sollten dabei ≥ 300 Zellen/ μ l Blut unter hochdosierter inhalativer Steroidtherapie oder ≥ 150 Zellen/ μ l Blut bei Patienten unter systemischer Steroidtherapie verwendet werden.

Die Betreuung der Patienten und die Optimierung des Therapieregimes vor dem Einsatz von Biologika ist zeitaufwendig und bedarf intensiver fachärztlicher Betreuung durch Pneumologen. Spezialambulanz können dabei eine unterstützende Anlaufstelle für Patienten zur weiteren Evaluation der therapeutischen Möglichkeiten bei schwerem Asthma sein. Dies gilt insbesondere für die Indikationsstellung der sehr kostenintensiven Behandlungen, für die Therapieeinleitung mit bereits zugelassenen Biologika oder für den Einschluss in klinische Studien von neuen Substanzen.

Da es sich bei den bisher verfügbaren Therapien (sowohl Anti-IgE als auch Anti-IL-5) um kostenintensive Dauertherapien handelt, sollten alle möglichen Anstrengungen getroffen werden, um die geeigneten Patienten für die Therapien zu identifizieren. Bei Jahrestherapiekosten von minimal ca. 5800 Euro (niedrigste Dosis von Omalizumab, basierend auf Gesamt-IgE und Körpergewicht) bis ca. 30000 Euro (z.B. Dosis von Reslizumab bei Körpergewicht von 130 kg) sind eine gründliche Patientenselektion von Seiten des Arztes und eine gute Mitarbeit von Seiten des Patienten zwingend.

Vor Beginn der Therapie mit Biologika ist auch der mögliche Therapieabbruch bei Nichtansprechen mit dem Patienten zu thematisieren, da trotz suffizienter und gründlicher Selektion das klinische Ansprechen nicht bei allen Patienten garantiert werden kann. Die oft erhebliche Besserung von Asthmakontrolle und Lebensqualität sowie die Möglichkeit der Reduktion von systemischen Steroiden unter einer Behandlung mit Biologika bei den häufig im Berufsleben stehenden, jungen Patienten sollten alle behandelnden Kollegen motivieren, geeigneten Patienten eine entsprechende Therapie zukommen zu lassen.

Merke

Auch angesichts der hohen Jahrestherapiekosten ist eine gute Patientenselektion vor Einsatz von Biologika zwingend notwendig.

LERNZIELE

- Erlernen der Definitionen des schweren Asthmas nach der WHO-Klassifikation und nach den Empfehlungen der ATS/ERS.
- Wissen, warum vor einer Entscheidung zum Einsatz von Biologika eine exakte Phänotypisierung der Patienten nötig ist.
- Wissenszuwachs bezüglich in Deutschland aktuell zugelassener Biologika in der Asthmatherapie (Omalizumab = Xolair®, Mepolizumab = Nucala®, Reslizumab = Cinquaero®).
- Kennenlernen von Wirkstoffen, welche sich in der klinischen Prüfung befinden.
- Wissen, warum die Betreuung von Patienten mit therapierefraktärem Asthma anspruchsvoll, kosten- und zeitintensiv ist.

KERNAUSSAGEN

- Biologika sind eine therapeutische Option für Patienten mit schwerem Asthma.
- „Schwieriges“ Asthma bei Patienten mit schweren Komorbiditäten oder mit einer geringen Therapietreue kommt deutlich häufiger vor als schweres Asthma.
- Eine adäquate Compliance, eine optimale Ausschöpfung aller konservativen therapeutischen Möglichkeiten, Erfassung und Behandlung von Komorbiditäten und Vermeidung von Triggerfaktoren sind Voraussetzungen vor dem Beginn einer Therapie mit Biologika.
- Eine sorgfältige Phänotypisierung der Patienten ist erforderlich, da die bisher verfügbaren Substanzen nur bei bestimmten Patienten eine Wirkung zeigen.
- Zugelassen für Patienten mit schwerem allergischem Asthma bronchiale ist ein Antikörper gegen Immunglobulin-E (Omalizumab).
- Zugelassen bei schwerem Asthma mit einer erhöhten Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut sind die Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab.
- Wesentlicher Effekt einer Therapie mit Biologika ist die Senkung der Exazerbationsrate.
- Weitere Antikörper gegen den IL-5-Rezeptor (Benralizumab) oder gegen die IL-4-Rezeptor-Alpha-Kette (Dupilumab) sind in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung.

Fazit

Bei bestätigtem schwerem Asthma können für einige Patientensubgruppen Biologika eine therapeutische Option in der Stufe 5 nach der GINA-Leitlinie darstellen. Auch angesichts der hohen Jahrestherapiekosten ist eine gute Patientenselektion vor Einsatz von Biologika zwingend notwendig.

Langjährige gute Erfahrungen liegen bei schwerem allergischem Asthma mit Anti-Immunglobulin-E (Omalizumab) vor. Eine Behandlung mit Anti-IgE kann die Anzahl von akuten Exazerbationen und Symptome vermindern. Die Interleukin-5-Antikörper (Mepolizumab und Reslizumab) senken die Exazerbationsrate und bessern die Asthmakontrolle bei Patienten mit persistierender Erhöhung eosinophiler Granulozyten im Blut.

Für die große Gruppe der Patienten ohne Nachweis einer Allergie und ohne erhöhte Anzahl von eosinophilen Granulozyten in Sputum oder Blut sind weitere Forschungsbemühungen nötig. Zeitnah zeichnen sich hier bisher keine neuen therapeutischen Möglichkeiten ab.

Interessenkonflikt

Dr. med. Ina Haasler erhielt Erstattung von Fortbildungskosten und Kongresskosten von den Firmen TEVA, ALK und Boehringer Ingelheim Pharma.

Prof. Dr. med. Christian Taube erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten von Boehringer Ingelheim, Astra-Zeneca, Novartis, TEVA, Glaxo, Chiesi und ALK. Forschungsunterstützung erfolgte durch Novartis und Boehringer-Ingelheim.

Über die Autoren**Ina Haasler**

Dr. med.; Medizinstudium an der Universität Mainz, dann wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Pneumologie Uniklinik Mainz. Experimentelle Arbeit in der Arbeitsgruppe PD Dr. Taube zum Thema „Humane Immunantworten bei Asthmapatienten unter Anti-IgE-Therapie“. Seit 2012 Ärztin an der Ruhrlandklinik Essen, seit 2016 Fachärztin für Innere Medizin und Pneumologie, seit 2017 Zusatzbezeichnung Schlafmedizin.

**Christian Taube**

Prof. Dr. med.; Medizinstudium Universität Hamburg, wissenschaftl. MA Zentrum f. Pneumologie u. Thoraxchirurgie Großhansdorf. Ab 2001 Post-Doc National Jewish Center Denver, USA. Ab 2004 Leiter der AG „Experimentelle Lungenkrankheiten“, ab 2008 von Ambulanz und pneum.-allerg. Labor, Universitätsklinik Mainz. Seit 2011 Lehrstuhl Leiden University Medical Center, NL; 2017 Direktor Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christian Taube
Klinik für Pneumologie – Westdeutsches Lungenzentrum
Universitätsklinikum Essen – Ruhrlandklinik
Tüschener Weg 40
45239 Essen
E-Mail: christian.taube@rlk.uk-essen.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. Christian Taube.

Literatur

- [1] Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–2235
- [2] Lange M, Butschalowsky HG, Jentsch F et al. [The first KiGGS follow-up (KiGGS Wave 1): study conduct, sample design, and response]. *Bundesgesundheitsblatt* 2014; 57: 747–761
- [3] Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56: 698–706
- [4] Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–938
- [5] Hekking PP, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896–902
- [6] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–373
- [7] Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 299–310
- [8] van Buul AR, Taube C. Treatment of severe asthma: entering the era of targeted therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1713–1725
- [9] Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 829–842
- [10] Zimmermann N, Hershey GK, Foster PS et al. Chemokines in asthma: cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 227–242
- [11] Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 336–341
- [12] Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315–323
- [13] Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A et al. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax* 2016; 71: 339–346
- [14] Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1294–1302
- [15] Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Int Med* 2011; 154: 573–582
- [16] Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316
- [17] Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254–261
- [18] Normansell R, Walker S, Milan SJ et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Rev* 2014; Cd003559. doi:10.1002/14651858.Cd003559.pub4.
- [19] Korn S, Haasler I, Flidner F et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Res Med* 2012; 106: 1494–1500
- [20] Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411–419
- [21] Lommatzsch M, Korn S, Buhl R et al. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014; 69: 94–96
- [22] Ledford D, Busse W, Trzaskoma B et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 162–169 .e2
- [23] Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407–412
- [24] Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144–2148
- [25] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198–1207
- [26] Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659
- [27] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189–1197
- [28] Castro M, Mathur S, Hargreave F et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–1132

- [29] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME 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
- [30] Kolbeck R, Kozhich A, Koike M et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *T J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1344–1353
- [31] Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115–2127
- [32] Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 879–890
- [33] FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P 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. *Lancet* 2016; 388: 2128–2141
- [34] Nowak RM, Parker JM, Silverman RA et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015; 33: 14–20
- [35] Nair P, Wenzel S, Rabe KF et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *T N Engl J Med* 2017; 376: 2448–2458
- [36] Taube C, Duez C, Cui ZH et al. The role of IL-13 in established allergic airway disease. *J Immunol* 2002; 169: 6482–6489
- [37] Corren J, Lemanske RF, Hanania NA et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088–1098
- [38] Hanania NA, Noonan M, Corren J et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* 2015; 70: 748–756
- [39] Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 781–796
- [40] Brightling CE, Chanez P, Leigh R et al. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 692–701
- [41] Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455–2466
- [42] Wenzel S, Castro M, Corren J et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388: 31–44
- [43] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 469–479
- [44] Beck LA, Thaci D, Hamilton JD et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 130–139
- [45] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335–2348
- [46] Kostenis E, Ulven T. Emerging roles of DP and CRTH2 in allergic inflammation. *Trends Mol Med* 2006; 12: 148–158
- [47] Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM et al. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. *Allergy* 2014; 69: 1223–1232
- [48] Hall IP, Fowler AV, Gupta A et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 32: 37–44
- [49] Miller D, Wood C, Bateman E et al. A randomized study of BI 671800, a CRTH2 antagonist, as add-on therapy in poorly controlled asthma. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 157–164
- [50] Gonem S, Berair R, Singapuri A et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 699–707
- [51] Corren J, Casale TB, Lanier B et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 788–797
- [52] Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 463–471
- [53] Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ et al. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68: 829–835

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-102773>
 Pneumologie 2017; 71: 684–698
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <http://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/ZZX8M4L> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512017152371011



Frage 1

Welche Grade der Asthmakontrolle werden unterschieden?

- A leicht, mittelgradig und schwer
- B 3 Grade: kontrolliert, teilweise kontrolliert und unkontrolliert
- C 2 Grade: kontrolliert und unkontrolliert
- D unterschiedlich je nach internationaler Leitlinie (GINA 2017) und deutscher Leitlinie (AWMF Asthma)
- E unterschiedlich je nach medikamentöser Dauertherapie

Frage 2

Was ist die Voraussetzung zur Definition von schwerem Asthma nach der ERS-/ATS-Empfehlung von 2014?

- A Dauertherapie mit oralen Steroiden
- B normale Lungenfunktion, aber gehäufte Exazerbationen unter Therapie mit mittelhochdosierten inhalativen Steroiden
- C bestehende Therapie mit inhalativem Steroid/LABA/Anticholinergikum
- D Medikation mit hochdosiertem inhalativem Steroid + LABA und mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr
- E FEV1 < 70% vom Sollwert vor Therapiebeginn bei Nachweis einer Obstruktion

Frage 3

Welche Aussage zu Biologika in der Asthmatherapie trifft zu?

- A Omalizumab (Anti-IgE) ist in Deutschland seit 2010 im Einsatz.
- B Meist handelt es sich um polyklonale Antikörper.
- C Der Wirkmechanismus der eingesetzten Antikörper ist sehr genau bekannt.
- D Deutliche Lokalreaktionen an der Einstichstelle nach Applikation von Omalizumab sind häufig.
- E Omalizumab, Mepolizumab/Reslizumab (Anti-IL-5) zeichnen sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus.

Frage 4

Welche Aussage trifft für die Zulassung von Anti-IgE (Omalizumab) nicht zu?

- A zugelassen für Patienten mit allergischem Asthma und Nachweis eines perennialen Allergens
- B Gesamt-IgE bis max. 1500IE/ml
- C Dosierung alle 2 oder 4 Wochen s. c. (nach Dosierungstabelle)
- D Einsatz bei Nachweis multipler allergischer Sensibilisierungen möglich
- E keine Exazerbationen in den letzten 24 Monaten

Frage 5

Welche Aussage zu Interleukin-5 trifft nicht zu?

- A Gesamt-IgE ist der wichtigste Biomarker zur Klassifikation einer IL-5-vermittelten Entzündungsreaktion.
- B IL-5 fördert die Proliferation eosinophiler Granulozyten.
- C IL-5 ist erhöht bei einem immunologischen Ungleichgewicht zugunsten der T2-T-Zellen.
- D IL-5 unterstützt die Migration eosinophiler Granulozyten.
- E Antikörpervermittelte Hemmung von IL-5 kann bei schwerem Asthma mit Bluteosinophilie ein therapeutischer Ansatz sein.

Frage 6

Welches Kriterium für ein schweres Asthma mit erhöhter Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut trifft nicht zu?

- A Nasenpolypen als häufige Komorbidität
- B schlechtes Ansprechen auf orale Steroide
- C Ein klinisch relevanter Effekt einer Anti-Interleukin-5-Therapie ist zu erwarten.
- D zyklischer Verlauf mit Phasen schlechter und besserer Asthmakontrolle
- E Erstmanifestation im Erwachsenenalter (> 25 Jahre)

Frage 7

Was trifft für den Interleukin-5-Antikörper Reslizumab zu?

- A Dosierung nach Gesamt-IgE vor Therapiebeginn
- B Dosierung unabhängig vom Körpergewicht (Fixdosis für alle Patienten)
- C Dosierung 3 mg/kg KG 4-wöchentlich
- D s. c. Applikation
- E nur zugelassen als Add-on für Patienten mit Dauertherapie ICS/LABA und orale Steroide dauerhaft

Frage 8

Dupilumab führt zu einer Hemmung der Alphakette des Interleukin-4-Rezeptors (IL-4R α). Welcher Effekt wurde in klinischen Studien nicht nachgewiesen?

- A kurzzeitig mögliches Absetzen aller anderen Asthma-medikamente ohne Zunahme der Beschwerden
- B gleicher Effekt gegenüber Placebo hinsichtlich der Exazerbationsrate
- C Verbesserung der Lungenfunktion
- D Effektivität im Vergleich zu Placebo bei Asthma mit und ohne erhöhter Anzahl von eosinophilen Granulozyten im Blut
- E klinische Besserung von Nasenpolypen und atopischem Ekzem

Frage 9

Welche Aussage zur Therapie mit dem Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab bei schwerem Asthma trifft nicht zu?

- A Vor Therapiebeginn ist der Nachweis einer Eosinophilie >600 Zellen/ μ l im Blut zwingend erforderlich.
- B Die Applikation erfolgt s. c.
- C Die Dosierung erfolgt alle 4 Wochen.
- D Unter Behandlung mit Mepolizumab sind Nebenwirkungen nur selten beschrieben.
- E Orale Steroide können oft dosisreduziert oder abgesetzt werden.

Frage 10

Welche Aussage zur differenzierten Patientenselektion vor Beginn einer Therapie mit Biologika trifft zu?

- A Nach Bestimmung weniger Biomarker im Blut (kommerziell verfügbar) ist leicht ersichtlich, welcher Patient welches Biologikum als Ergänzungstherapie erhalten sollte.
- B Sie sollte durch den Hausarzt allein erfolgen.
- C Der breite Einsatz von Biologika, auch bei Patienten, die zu Incompliance neigen, ist gerechtfertigt.
- D Spezialambulanzen und spezialisierte lungenfachärztliche Praxen für schweres Asthma können bei der Patientenselektion helfen.
- E Unerwünschte Nebenwirkungen sind häufig.