



Teilnehmen und Punkte sammeln unter:  
[SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME)

Asthma bronchiale

# Biologika in der Asthmatherapie – was gibt es, was kommt?

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen – Klinikum am Steinenberg / Erntestalklinik, Reutlingen - Bad Urach

Für Patienten mit schwerem unkontrolliertem Typ(oder T[h])-2-Asthma-bronchiale stand bis vor Kurzem nur noch die orale Kortikosteroiddauertherapie (OCS) am Ende der Therapietreppe. Derzeit sind zusätzlich bereits 5 monoklonale Antikörper (Biologika) in Europa verfügbar, weitere folgen (Stand 12.4.2022). Mit ihrer Hilfe können Exazerbationen reduziert, die Lungenfunktion und Lebensqualität verbessert und die Dosis der OCS zumindest reduziert werden. Welche Optionen es derzeit gibt und für welche Patienten sie geeignet sind, erläutert der folgende Beitrag.

Monoklonale Antikörper (MAB) sind Antikörper mit einer hohen Spezifität (Monospezifität) gegenüber einem Antigen oder einem Epitop. Sie werden aus klonal veränderten antikörperproduzierenden, malignen humanen Plasmazellen *in vitro* produziert. Die ersten MAB wurden aus fusionierten Milzzellen gewonnen. Dabei wurde zunächst eine Maus mit einem Antigen behandelt, was zu einer auf B-Lymphozyten beruhenden Immunantwort mit Bildung von antigenspezifischen Antikörpern führte. Die B-Lymphozyten wurden dann aus der Milz isoliert und mit Myelomzellen fusioniert. Diese Hybridomzelllinie produzierte dann spezifische Antikörper *in vitro*, die

isoliert werden konnten. Diese monoklonalen Produkte sind aber Mausantikörper und lassen sich nur in diagnostischen Tests und tierexperimentellen Studien verwenden. Als Therapeutikum beim Menschen sind sie ungeeignet, weil die Mausproteine eine Abwehrreaktion auslösen. Die „Humanisierung“ gelang durch die Herstellung von spezifischen chimären maushumanen MAB, also Immunglobulinen mit einem Mausanteil von < 2%. Heute unterscheidet man verschiedene MAB an ihrer Endung. So trägt Maus: -omab, chimär: -ximab, humanisiert: -zumab oder voll human: -umab. Heute stehen für diverse Erkrankungen eine Fülle von MABs zur Verfügung und es

werden immer mehr neue entwickelt, z. B. zur Blockierung oder Inhibition spezifischer Enzyme, zellulärer Oberflächenrezeptoren oder Transporter- und Signalmoleküle, in der Krebstherapie, wo sie als Monotherapeutikum oder in Kombination mit klassischen Chemotherapeutika eingesetzt werden. Weitere Beispiele sind der therapeutische Einsatz als Entzündungshemmer zur Inhibition bestimmter Zytokine oder der entsprechenden Rezeptoren beim Asthma bronchiale, der rheumatoiden Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, der multiplen Sklerose, der Psoriasis, atopischer Dermatitis, SARS-CoV-2 oder in der Transplantationsmedizin als Immunmodulatoren gegen CD3- oder CD4-Lymphozyten.

Die humanisierten monoklonalen Antikörper werden vom Menschen allgemein gut vertragen. Sie sind groß (150–200.000 Dalton) und werden entweder intravenös oder subkutan injiziert. Bestimmend für deren Halbwertszeit ist die Metabolisierung in den Hepatozyten. MABs können aber nicht nur die Immunreaktion hemmen, sondern als unerwünschte Nebenwirkung auch latente Infektionen reaktivieren. Dies ist etwa bei der endogenen Tuberkuloseinfektion und der Hepatitis-B bekannt.

### Grundsätze der Antikörpertherapie bei Asthma bronchiale

Ungefähr 3–5 % aller Asthmapatienten leiden an einer schweren Erkrankungsform. Diese ist charakterisiert durch eine Persistenz der typischen Asthmasymptome mit gehäuften Exazerbationen trotz einer optimalen inhalativen Therapie entsprechend der Therapiestufe 4 der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma der Bundesärztekammer 2020 [1]. Wiederholte Exazerbationen ( $\geq 1 \times$ /Jahr mit Krankenhausaufenthalt, bzw.  $\geq 2$ /Jahr mit ambulanter systemischer Kortikosteroidtherapie) sind der wichtigste Hinweis für ein schweres Asthma sowie eine schlechte Asthmakontrolle und sie sind ein Risikofaktor für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas. Weitere Risikofaktoren sind: Anwendung von kurzwirksamen Beta-2-Mimetika von  $\geq 1$  Dosis-aerosol/Trockenpulverinhalationssystem pro Woche, schlechte Patientencompliance/-adhärenz, unzureichende Anwendung oder Dosierung von inhalativen Kortikosteroiden (ICS), Begleiterkrankungen (z. B. Adipositas, chronische Rhinosinusitis), inhalative Expositionen (z. B. Tabakrauch, Allergene), psychologische/sozioökonomische Probleme, schlechte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 60\%$  vom Sollwert) und erhöhte Biomarker (z. B. Bluteosinophile, FeNO s. u.) oder eine bestehende Schwangerschaft [2].

Hinweise für die Einschätzung der Symptomkontrolle ergeben sich aus den Patientenangaben zum den Zustand tagsüber, über nächtliches Erwachen aufgrund des Asthmas, zur Häufigkeit angewandeter inhalativer Bedarfsmedikamente (ICS/Formoterol oder eines kurzwirksamen Bronchodilatators)

und über die asthmabedingten Aktivitätseinschränkungen [1, 2, 3, 4].

Der Einsatz von MAB ist der NVL-2020-Therapiestufe 5 zufolge zu erwägen

- ▶ bei schlechter Asthmakontrolle trotz guter Patientencompliance sowie der in Stufe 4 empfohlenen Langzeitherapie bestehend aus einem ICS und einem langwirksamen Beta-2-Mimetikum (LABA) oder einer ICS/LABA-Kombination mit einem langwirksamen Anticholinergikum bzw. Muskarinantagonisten (LAMA) oder als Alternative zur einer ICS/LABA-Kombination mit einem ICS/Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder einer Kombination aus ICS/LAMA. Die Indikation zur MAB-Therapie sollte erst gestellt werden, wenn nach dreimonatiger maximaler inhalativer Kombitherapie aus einem ICS (Höchstdosis), einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine ausreichende Asthmakontrolle erzielbar ist [1].
- ▶ Bei einer Typ-2-Entzündung bei Asthma, die typischerweise mit vermehrten eosinophilen Granulozyten (EOs) im Blut bzw. Sputum einhergeht. Dies ist Voraussetzung für den Einsatz einer Anti-IL(Interleukin)5- oder Anti-IL4/-IL13-MAB-Therapie (s. u.). Ein solcher Phänotyp spricht zudem therapeutisch meist gut auf inhalative und systemische Kortikosteroide an [3]. Folgende (arbiträre) Grenzwerte, die für einen Type-2-High-Entzündungsphänotypen, also einen hochentzündlichen, bei Patienten mit Asthma und ICS-Therapie sprechen, wurden vorgeschlagen: EOs im Blut  $\geq 150 \mu\text{l}$  und/oder FeNO (exhalierter Stickstoffmonoxid)  $\geq 20 \text{ ppb}$  und/oder EOs im Sputum  $\geq 2\%$  und/oder eine allergische Pathogenese (spezifische IgE-Erhöhung, positiver Allergietest) [2, 3]. Leider verwirrt in diesem Zusammenhang, dass a) diese Grenzwerte nicht mit denen für die Zulassung der MABs identisch sind und b) dass diese selbst zwischen verschiedenen Leitlinien differieren. So wird von der NVL-2020-Asthma der zweimalige Nachweis von  $\geq 300 \mu\text{l}$  EOs im Blut innerhalb von 2 Jahren und außerhalb von Exazerbationen und ohne Medikation mit systemischen Kortikosteroiden als Voraussetzung für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas gefordert [1]. Das Vorliegen von atopischer Dermatitis, Polyposis nasi, Acetylsalicylsäure-Intoleranz oder chronischer Urtikaria untermauert den Type-2-High-Entzündungstyp bei einem Patienten [6].
- ▶ Bei schwerem eosinophilem Asthma, das vom schweren allergischen Asthma abgegrenzt wird. Bei Letzterem besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Typ-1-Sensibilisierung mit einer Asthmasymptomatik bzw. Exazerbationen. Eine allergische Sensibilisierung mit Serum-IgE-Erhöhung ist Voraussetzung für die Therapie mit einem Anti-IgE-MAB (s. u.).

Der Einsatz der verfügbaren MABs erfolgt bei fehlender Asthmakontrolle zusätzlich zur genannten

korrekten Therapie in NVL-2020-Stufe-4, erfordert die Vorstellung bei einem erfahrenen Pneumologen, eine differenzierte Diagnostik, fallbezogen die Ausschöpfung von Tabakentwöhnungsmaßnahmen und eine engmaschige Patientenführung. Diese restriktive Vorgehensweise begründet sich durch die hohen Langzeitkosten und den Aufwand einer solchen MAB-Therapie.

### Zugelassene Antikörper

Zur Therapie bei schwerem Asthma stehen derzeit 5 MABs zur Verfügung (Stand Februar 2022, ▶Tab. 1):

- ▶ **Omalizumab (Xolair®)** ist ein monoklonaler rekombinanter humanisierter DNA-derived IgG1 Antikörper, der selektiv an die schwere Kette der C-Epsilon-3(C-ε-3)-Domäne des Immunglobulin E (IgE) bindet und es so unwirksam macht. IgE bindet physiologisch an den FcεRI-Rezeptor von basophilen Granulozyten und Mastzellen und löst dort bei Antigenbindung Entzündungsreaktionen aus. Omalizumab ist für die Therapie bei schwerem allergischen Asthma zugelassen. Es muss subkutan injiziert werden, wobei sich die Dosis (75–600 mg alle 2 oder 4 Wochen) aus einer Tabelle nach Patientengewicht und Serum-IgE-Spiegel errechnet. Omalizumab ist der älteste, da erste auf dem Markt zugelassene Antikörper für die Asthmatherapie.
- ▶ **Mepolizumab (Nucala®)** ist ein monoklonaler Antikörper vom IgG1-κ-Typ (IgG1 κ), der den IL-5α-Kettenkomplex bindet und damit die biologische Aktivität von IL-5 hemmt. Da IL-5 eosinophile Granulozyten aktiviert, deren Reifung und Überleben fördert, werden diese biologischen Funktionen gehemmt, was zu einer Senkung der Blut- und Sputumeosinophilen führt. Mepolizumab wird ebenfalls subkutan injiziert (100 mg vierwöchentlich) und ist beim allergischen wie nicht allergischen Asthma wirksam (▶Tab. 1). Es führt zudem zu einem Schrumpfen nasaler Polypen und einer Verringerung der damit verbundenen Symptome (z. B. Riechstörungen). Hohe Blut-Eosinophilenzahlen sind bei allen IL-5-Antikörpern ein guter Prädiktor für ein gutes Therapieansprechen und – je nach Präparat etwas unterschiedlich – Voraussetzung für deren therapeutischen Einsatz.
- ▶ **Reslizumab (Cinquaero®)** ist ein monoklonaler humanisierter IgG4-κ-Rattenantikörper, der an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptors auf der Oberfläche von eosinophilen Granulozyten bindet. Er hemmt damit deren zelluläre Proliferation sowie Rekrutierung und stimuliert die Apoptose. Es wirkt ähnlich wie Mepolizumab und wird vierwöchentlich intravenös injiziert (3 mg/kg Körpergewicht).
- ▶ **Benralizumab (Fasenra®)** ist ein afucosylierter monoklonaler Anti-IL-5Ra(Interleukin-5-Rezeptor alpha)-Antikörper, der entsprechende Rezeptoren auf der Oberfläche von eosinophilen Granulozyten hemmt. Bei der Afucosylierung wird Fruktose aus den Oligosacchariden im Fc-Bereich des Ben-

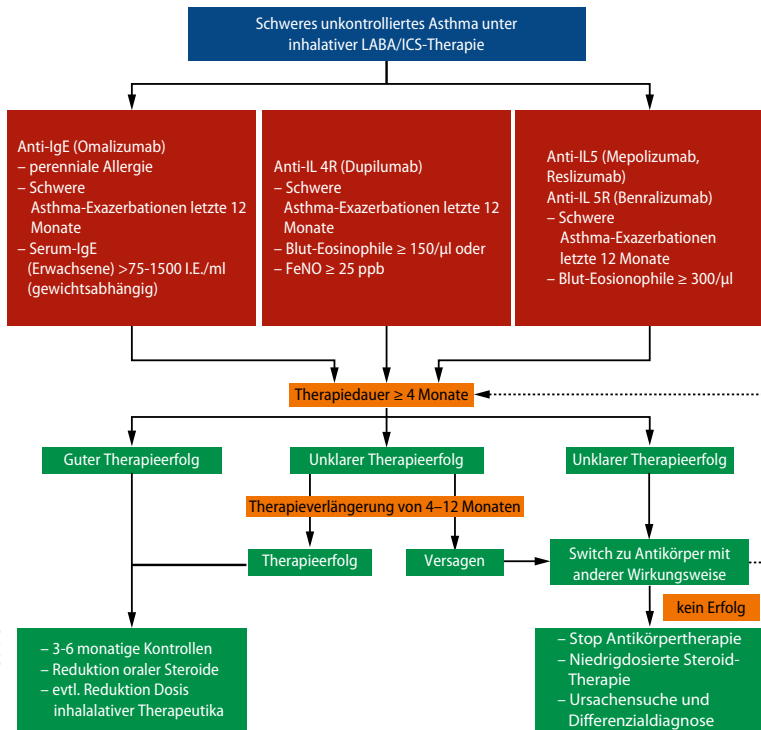
**T1** Zur Therapie bei schwerem Asthma bronchiale zugelassene Antikörper (Stand Februar 2022), Wirkmechanismen und in klinischen Studien festgestellte klinische Effekte [22]

Substanz	Zielmolekül	Wirkungsweise	nachgewiesene Effekte
Omalizumab	IgE	Bildung von IgE/Anti-IgE-Immunkomplexen, Hemmung der IgE-vermittelten allergischen Entzündungskaskade	Exazerbationen ↓ Lebensqualität ↑ Symptomenkontrolle ↑ FEV <sub>1</sub> ↑
Reslizumab	IL-5	Hemmung der IL-5/IL-5Ra-Bindung	Blut- und Sputum-Eosinophile ↓ Exazerbationen ↓ Lebensqualität ↑ Symptomenkontrolle ↑ FEV <sub>1</sub> ↑
Mepolizumab	IL-5	Hemmung der IL-5/IL-5Ra-Bindung	Blut- und Sputum-Eosinophile ↓ Exazerbationen ↓ Lebensqualität ↑ Symptomenkontrolle ↑ FEV <sub>1</sub> ↑ Verbrauch systemischer Kortikosteroide ↓
Benralizumab	IL-5Ra	Blockade der IL-5Ra/antikörperabhängigen und zellvermittelten Zytotoxizität mit Eosinophilen-Apoptose	Blut- und Sputum-Eosinophile ↓ Exazerbationen ↓ Lebensqualität ↑ Symptomenkontrolle ↑ FEV <sub>1</sub> ↑ Verbrauch systemischer Kortikosteroide ↓
Dupilumab	IL-4Ra	dualer IL-4/IL-13-Rezeptorantagonismus	Exazerbationen ↓ Lebensqualität ↑ FEV <sub>1</sub> ↑ Verbrauch systemischer Kortikosteroide ↓

IL Interleukin, R Rezeptor

ralizumab entfernt, womit sich die Bindungsaffinität zum Fc-Rezeptor auf natürlichen Killerzellen intensiviert. Neben der Blockierung des IL-5Ra rekrutiert Benralizumab die natürlichen Killerzellen, was zu einer gesteigerten antikörperabhängigen und zellvermittelten Zytotoxizität mit erhöhter Eosinophilen-Apoptose führt. Die Injektion erfolgt subkutan (30 mg; in der Induktionsphase 4-wöchentlich danach 2-monatlich).

- ▶ **Dupilumab (Dupixent®)** ist ein monoklonaler IL4Ra(Interleukin-4-Rezeptor-alpha)-Antikörper, der durch diese Rezeptorbindung auch den IL-13-Signalweg hemmt, da auch IL-13 an den (heterodimerischen) IL4-Rezeptor bindet. Dadurch werden JAK/STAT/IRS-Signalwege gehemmt und in der Folge die Bildung diverser Zytokine und Chemokine. Das führt zu einer Reduktion der davon abhängigen inflammatorischen Zellaktivität und auch der IgE-Synthese. Dupilumab ist der einzige Antikörper, der sowohl bei atopischer Dermatitis, chronischer Rhinosinusi-sis mit Nasenpolypen als auch bei schwerem Asthma zugelassen ist. Die Applikation beim Asthma erfolgt subkutan (s. c., einmalig 600 mg



Quelle: Natch [4, 5, 9]

### 1 Mögliche Einsatzoptionen von Biologika beim schweren unkontrollierten Asthma.

oder 400 mg in der Induktionsphase, dann 300 mg oder 200 mg alle zwei Wochen).

Darüber hinaus befinden sich diverse weitere MABs in der klinischen Entwicklung, die im Abschnitt „Blick in die Zukunft“ vorgestellt werden.

### Biomarkergesteuerte Therapie

Die Wahl des Biologikums basiert auf den genannten Kriterien und auf den quantitativen Ergebnissen der IgE-, Eosinophilen- und FeNO-Bestimmungen. Bei richtigem Einsatz ist damit eine Reduktion der Asthmaexazerbationen je nach Studie von 25 % bis > 60 % und eine Reduktion der benötigten Dosis an OCS bis zu 75 % zu erwarten. Allerdings konnten OCS je nach Studie auch in den Placeboarmen 25 % bis 40 % reduziert werden. Die erreichbaren Lungenfunktionsverbesserungen variieren zwischen den Studien und eingesetzten MABs mitunter erheblich [7, 8].

Die verfügbaren MABs, deren Wirkungsspektren sich zum Teil deutlich überlappen, erschweren einerseits die Entscheidung zum individuellen Einsatz, bieten andererseits aber die Möglichkeit einer breiten Therapieauswahl und einer auf die Bedürfnisse des Patienten angepassten Therapie. Bei allen s. c. injizierbaren MABs stehen für die Selbsttherapie anwendbare Applikationsformen zur Verfügung (z. B. ein Pen oder eine Fertigspritze).

Beim schweren unkontrollierten Asthma sind unter den genannten Voraussetzungen folgende, auf

Biomarkerergebnissen beruhende differenzierte Einsatzoptionen denkbar (►Abb. 1) [4, 5, 9].

1. Nachweis einer perennalen Sensibilisierung und ein Serum IgE-Spiegel von 75–1.500 kU/l, unabhängig von Blut-EOs und FeNO: Omalizumab. Bei einem FeNO von  $\geq 25$  ppb auch Dupilumab.
2. Nachweis von Blut-EOs  $\geq 300 \mu\text{l}$  (oder  $\geq 150 \mu\text{l}$  unter einer Kortikosteroidtherapie) unabhängig vom Gesamt-IgE-Spiegel, den FeNO-Werten und einer Typ-1-Sensibilisierung (Typ-1-Allergie): Benralizumab, Mepolizumab oder Reslizumab. Bei einem FeNO von  $\geq 25$  ppb auch Dupilumab [11, 12, 25].

### Erfolgskontrollen für den weiteren Therapieverlauf

Der Erfolg der Antikörper-/Biologikatherapie sollte nach der NICE-Empfehlung ([www.nice.org.uk/guidance/ta431](http://www.nice.org.uk/guidance/ta431); Januar 2017) nach ca. 6 Monaten bzw. unter einer Omalizumabtherapie bereits nach ca. 4 Monaten kontrolliert werden [9, 13]. Erfolgsparemeter sind dabei:

- Die Reduktion der Asthmaexazerbationen,
- die Verbesserung typischer Asthmasymptome (z. B. Atemnot, nächtliche Hustenanfälle), wobei die Anwendung des ACT („asthma control test“) oder anderer Fragebögen eine intraindividuelle Verlaufsbeurteilung erlaubt,
- die Verbesserung der Lebensqualität,
- die Reduktion des systemischen Steroidverbrauchs,
- die Reduktion der exhalierten FeNO-Werte,
- ggf. auch die Reduktion der Bluteosinophilen und
- die Verbesserung der Lungenfunktion (insbesondere der FEV<sub>1</sub>).

Bei Therapieversagen kann man den verwendeten Antikörper gegen einen anderen mit einem anderen Wirkprinzip austauschen, sofern dies nach der Biomarkerkonstellation möglich ist.

### Blick in die Zukunft

Inzwischen versteht man die dem Asthma bronchiale zugrundeliegenden Entzündungsabläufe gut. Hieraus ergeben sich viele potenziell wirksame pharmakologische Therapieansätze. Monoklonale Antikörper lassen sich relativ leicht herstellen und werden zunehmend breit eingesetzt. Daher wundert es nicht, dass sich auch beim Asthma viele neue Präparate in der Entwicklung befinden (►Tab. 2). Besonders vielversprechend sind Antikörper, die weiter oben in der Entzündungskaskade („upstream“) ansetzen und damit die Type-2-High-Entzündung früh hemmen [14, 24].

### TSLP

TSLP („thymic stromal lymphopoietin“) ist ein in Epithelzellen produziertes Zytokin, das in Haut-, Darm-, Lungen- und Thymuszellen exprimiert wird. Das Lymphopoietin dockt an einem spezifischen TSLP-Rezeptor an, einem Heterodimer der IL-7-Rezeptor-alpha-Kette und der TSLP-Rezeptorkette. Diese

haben wiederum eine große Ähnlichkeit mit der Gammarezeptorkette einer Vielzahl von Zellen des adaptiven und des angeborenen Immunsystems. TSLP stimuliert durch T-Zellrezeptoraktivierung die Proliferation dieser Zellen, was zur Typ-2-Zytokinproduktion (IL-4, IL-5 und IL-13) führt. Es triggert also sehr früh nach einem spezifischen oder unspezifischen Auslöser die zelluläre Inflammation [15]. TSLP ist in Keratinozyten bei atopischer Dermatitis und in Bronchialepithelzellen von Asthmapatienten überexprimiert und kann therapeutisch gehemmt werden.

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der TSLP blockiert und der in der NAVIGATOR-Studie klinisch (Phase 3) evaluiert wurde [16]. Darin wurde 529 Asthmapatienten 210 mg des MABs s.c. alle 4 Wochen über einen Therapiezeitraum von 52 Wochen appliziert. Die Placebogruppe bestand aus 532 Patienten. Einschlusskriterium waren eine mindestens 12-monatige Therapie mit einem inhalativen Kortikosteroid (Fluticasonpropionat  $\geq 500 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) plus einem zusätzlichen Controller-Präparat mit/ohne orale Kortikosteroidtherapie von mindestens 3 Monaten Dauer vor Studieneinschluss. Zudem mussten die Patienten  $\geq 2$  Asthmaexazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten erlitten haben.

Die vor Bronchodilatation gemessene  $\text{FEV}_1$  betrug bei beiden Gruppen 62 % vom Sollwert, der FeNO 43,8 ppb und der Bluteosinophilenwert 340 Zellen/ $\mu\text{l}$ . Primärer Endpunkt war die Reduktion der jährlichen Asthma-Exazerbationsrate. Vordefiniert war auch die Analyse des Effekts in Bezug auf die Bluteosinophilenzahl vor Studienbeginn. Sekundäre Endpunktparameter waren die Lungenfunktion ( $\text{FEV}_1$ ), Ergebnis des Asthma-Kontroll-Fragebogens, die Asthmalebensqualität und die Asthmasymptome.

Im primären Ergebnisparameter unterschieden sich die beiden Therapiegruppen signifikant. Die jährliche Asthmaexazerbationsrate betrug 0,93 (95%-KI 1,84–2,39) mit Tezepelumab und 2,10 (95%-KI, 1,84–2,39) mit Placebo ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit einer niedrigen EO-Anzahl ( $< 300 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) betrug sie 1,02 (95%-KI 0,84–1,23) bzw. 1,73 (95%-KI 1,46–2,05) was einer Risikorate (Rate Ratio) von 0,59 (95%-KI 0,46–0,75;  $p < 0,001$ ) entsprach. ►Tab. 3 enthält Subgruppenanalysen zum Einfluss verschiedener Blut-EOs-Konzentrationen bzw. der FeNO-Konzentrationen und des Allergiestatus vor Studieneinschluss auf den primären Erfolgsparameter. Daraus lassen sich drei wichtige Erkenntnisse ableiten: 1. Tezepelumab wirkt am besten bei Patienten mit hohen Blut-EOs- und hohen FeNO-Werten. 2. Es führt gegenüber Placebo aber auch bei fehlender EO-Erhöhung und niedrigen FeNO-Wert zu einer Exazerbationssenkung um bis zu 50 %, und 3. sind die Effekte unabhängig vom Allergiestatus. Zudem verbesserte Tezepelumab im Vergleich zu Placebo die  $\text{FEV}_1$  und die Lebensqualität. Die Häufigkeit an unerwünschten Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich.

**T2** In klinischen Studien untersuchte Biologika zur Therapie bei schwerem Asthma bronchiale. Suche mit Stichwort „asthma severe“, „all studies“, unter: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (5.12.2021). Bei fehlendem Substanznamen wurde das Substanzkürzel verwendet. R Rezeptor, AB Antikörper (antibody), IL Interleukin

Mechanismus	Name	Applikationsform	Phase
Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) AB	Tezepelumab	s.c. / 4-wöchentlich	Phase 3
TSLP AB	CSJ117	Inhalativ / 1-mal/Tag	Phase 2b
Anti-GM-CSF AB	KB003	i.v. / 2–4-wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-4-Ra AB	AMG317	s.c. / wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-6 AB	Sirukumab	s.c. / 4-wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-6 AB	FB704A	i.v. / wöchentlich	Phase 2a
Anti-IL-13 AB	GSK679586	i.v. / monatlich	Phase 2
Anti-IL-13 AB	Tralokinumab (AMG157)	s.c. / 2–4-wöchentlich	Phase 2b
Anti-IL-13 AB	Lebrikizumab	s.c. / 4-wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-4/-13 AB	QBx258 (Kombination VAK694 + QAX576)	i.v. / 4-wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-17a AB	CJM112	s.c. / 1–2-wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-23 AB	Risankizumab	s.c. / 4-wöchentlich	Phase 2b
Anti-IL-33	REGN3500	s.c. / 2-wöchentlich	Phase 2
Anti-IL-33 R AB	Astegolimab (MSTT1041A oder RO7187807)	s.c. / 4-wöchentlich	Phase 2b
Anti-IL-33 R AB	GSK3772847	i.v. / 4-wöchentlich	Phase 2a
Anti-CemX-Domain AB	FB825	i.v. / 4-wöchentlich	Phase 2
Anti-IgE AB	HAE1 (PRO98498)	s.c.	Phase 2
Tyrosin-Kinase-Inhibitor	Masitinib (AB1010)	6 mg/kg/Tag oral	Phase 3
Prostaglandin-D2-Rezeptor-Antagonist	Fevipirant	oral / täglich	Phase 3

Somit steht dann mit der Zulassung von Tezepelumab ein MAB für die Asthmathherapie zur Verfügung, der unabhängig von Biomarkern und dem Allergiestatus einen gegenüber Placebo signifikanten und klinisch bedeutsamen klinischen Effekt besitzt. Einerseits wird damit eine Therapielücke geschlossen, die sich durch die biomarkerbedingten Zulassungseinschränkungen der anderen MABs aufat. Andererseits besteht durch Fehlen dieser Einschränkungen in praxi die Gefahr eines zu breiten und unkritischen Einsatzes bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma. Dieses wurde in der NAVIGATOR-Studie definiert als  $\geq 2$  schwere Exazerbationen (Krankenhausaufenthalt mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie) trotz einer mindestens 3-monatigen ICS-Therapie (Fluticason  $500 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) in Kombination mit einem langwirksamen inhalativen Bronchodilatator und einer  $\text{FEV}_1 < 80 \%$  vom Sollwert.

Tezepelumab wurde von der US-Zulassungsbehörde FDA im Dezember 2021 für Patienten mit schwerem Asthma im Alter ab 12 Jahren zugelassen. Das Zulassungsverfahren der EMA für Europa war im März 2022 noch nicht abgeschlossen.

### IL-33

IL-33 interagiert mit TSLP und führt zu einer Th2-Immunantwort. Es steigert die bronchiale Hyper-

### T3 Subgruppenanalyse der NAVIGATOR-Studie [16]. Effekt verschiedener Biomarker und des Allergiestatus vor Studieneinschluss auf die jährliche Rate an Asthmaexazerbationen.

EOs eosinophile Granulozyten, FeNO exhalierendes Kohlenmonoxid

Parameter	Tezepelumab	Placebo	Rate Ratio (95%-KI)
	Patientenzahl/Asthmaexazerbationen pro Jahr		
EOs (Ausgangswert)			
< 150 Zellen/µl	138/1,02	138/1,70	0,61 (0,42–0,88)
150 bis < 300 Zellen/µl	171/1,00	171/1,75	0,57 (0,41–0,79)
300 bis < 450 Zellen/µl	99/0,92	95/2,22	0,41 (0,27–0,64)
> 450 Zellen/µl	120/0,68	127/3,00	0,23 (0,15–0,34)
FeNO (Ausgangswert)			
< 25 ppb	213/1,07	220/1,56	0,68 (0,51–0,92)
25 bis < 50 ppb	158/0,87	151/2,20	0,40 (0,28–0,56)
≥ 50 ppb	151/0,75	156/2,83	0,27 (0,19–0,38)
Typ-1-Sensibilisierung (Ausgangswert)			
gegenüber ≥ 1 Allergen	339/0,85	341/2,03	0,42 (0,33–0,53)
keine Typ-1-Sensibilisierung	184/1,09	177/2,21	0,49 (0,36–0,67)

reaktivität, indem es die IL-13-Freisetzung von ILC2 („type 2 innate lymphoid cells“) und Mastzellen stimuliert [17]. Daher lag es nahe, einen Antikörper gegen IL-33 bzw. dem IL-33-Rezeptor zu entwickeln und darüber die asthmatische Entzündung zu hemmen. REGN3500 ist ein solcher IL-33-Antikörper, der jedoch in einer Phase-2-Studie im Vergleich mit Dupilumab enttäuschte. Zwar verbesserte REGN3500 die Lungenfunktion und führte zu einer

Asthmastabilisierung, aber die Effekte waren schwächer als die von Dupilumab. Die Kombination von beiden Vergleichspräparaten war nicht besser als die Effekte der Einzelsubstanzen. Die Studie wurde nicht veröffentlicht (PubMed-Suche 9.12.2021), sondern es existiert nur eine Pressemeldung (21.6.2019: <https://bit.ly/3IRuvCV>, <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-announce-positive-topline-phase-2-results>).

### Prostaglandin D2 (PGD2)

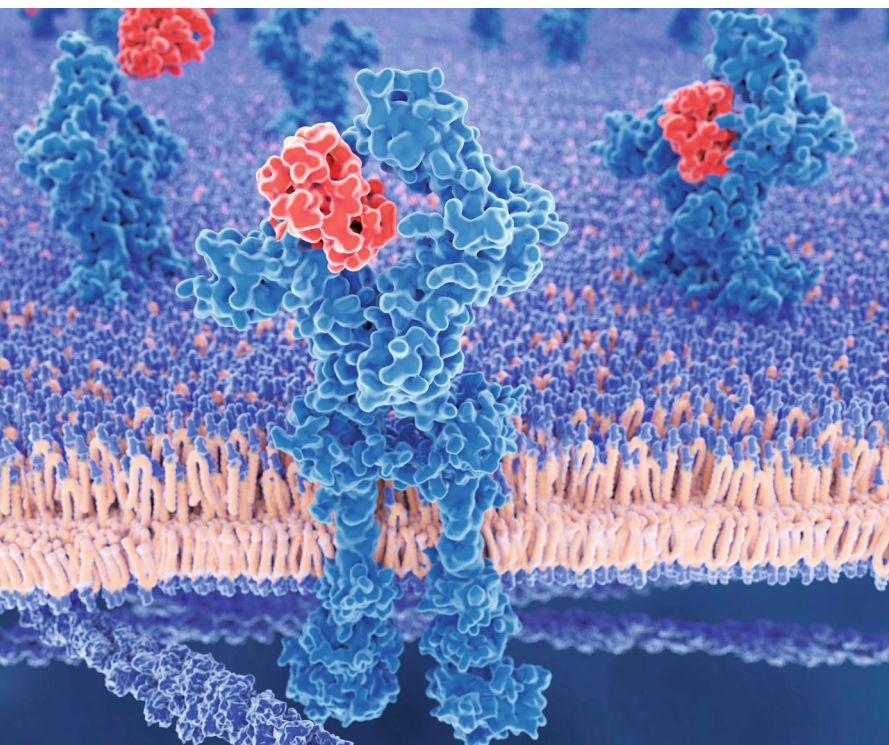
Prostaglandin D2 (PGD2) wird vor allem von Mastzellen produziert und stimuliert den Rezeptor CRTH<sub>2</sub> (chemoattractant receptor-homologous molecule) von Type-2-High-Lymphozyten, ILC2 und Eosinophilen. Die Bindung von PGD2 an den CRTH<sub>2</sub>-Rezeptor wird durch Fevipiprant unterbunden. Fevipiprant ist kein monoklonaler Antikörper, sondern ein Arylessigsäurederivat, hat strukturelle Ähnlichkeiten mit einigen COX-Hemmern und wird oral zugeführt. Ungeachtet der ermutigenden Ergebnisse von Phase-2-Studien ergaben die beiden Phase-3-Studien LUSTER-1 und LUSTER-2 keine positiven Daten [18].

### Ungeklärte Aspekte

Eine ganze Reihe von Antikörpern, die gezielt spezifische Entzündungswege hemmen, befinden sich derzeit vor allem in Phase-2-Prüfungen (Stand Januar 2022). Wie aber an den Beispielen von Fevipiprant und dem IL-33-Inhibitor demonstriert wurde, garantiert ein gutes antiinflammatorisches Therapiekonzept nicht notwendigerweise den therapeutischen Erfolg beim schweren instabilen Asthma. Es gibt bisher keine Studien zur Fragestellung, ob eine Biologikakombination unterschiedlicher Wirkungsprinzipien einen besseren Effekt erzielt als die Gabe des jeweiligen Monotherapeutikums. Abgesehen davon würde eine Kombinationstherapie die Behandlungskosten weiter explodieren lassen. Es gibt indirekte, jedoch keine direkten Head-to-Head-Analysen zur Effektivität verschiedener MABs beim Asthma [19, 20, 21]. Ergeben sich aus den genannten Therapievoraussetzungen mehrere Optionen, kann der behandelnde Arzt frei entscheiden und bei Therapieversagen zur Alternativsubstanz empirisch wechseln [10, 22, 23].

### Fazit für die Praxis

Für die Therapie von Patienten mit schwerem unkontrolliertem Type-2-High-Asthma-bronchiale stehen insgesamt 5 MABs zur Verfügung, wobei ein sechster (Tezepelumab) in Europa kurz vor der Zulassung steht. Der Einsatz ist präparatespezifisch von Biomarkern (Serum-IgE, FeNO, Blut-EOs) abhängig und vor der Verordnung einer systemischen Kortikosteroid-Langzeittherapie empfohlen. Therapieziele sind die Exazerbationsreduktion, eine Verbesserung der Lebensqualität, die Verbesserung der Lungenfunktion und die Reduktion einer systemischen Kortikosteroiddauertherapie.



Ein Teil der als Biologika bei Asthma bronchiale eingesetzten monoklonalen Antikörper blockiert Rezeptoren an der Oberfläche von immunwirksamen Zellen, die sonst durch Interleukine (hier IL-13, rot) aktiviert werden.

## Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung 4. Auflage. Version 1.2020. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000469>. Internet: [www.asthma.versorgungsleitlinie.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinie.de)
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), 2020. Internet: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Buhl R, Bals R, Baur X et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumol Stuttg Ger* 2017; 71: 849-919. Addendum 2020: *Pneumologie*. 2021;75:191-200
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73
5. Cataldo D, Louis R, Michils A et al. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2020;58:1-11
6. Kuruvilla ME, Lee FE-H, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:219-33
7. Gillissen A. Welche Asthmapatienten profitieren von Biologika? *MMW Fortschr Med*. 2021;163(5):55-9
8. Pavord I, Bahmer T, Braido F et al. Severe T2-high asthma in the biologics era: European experts' opinion. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019;28(152):190054
9. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;50:1701782
10. Agache I, Beltran J, Akdis C et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42
11. Le Floch A, Allinne J, Nagashima K et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R $\alpha$  antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2019;75(5):1188-204
12. Agache I, Song Y, Rocha C et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma. A systematic review of the EAAI guidelines-Recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42
13. Dávila I, Quirce S, Olaguibel JM. Selection of Biologics in Severe Asthma: A Multifaceted Algorithm. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:325-8
14. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020;56:2000260
15. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1183:13-24
16. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-9
17. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101333
18. Brightling CE, Gaga M, Inoue H et al. Effectiveness of fevipiprant in reducing exacerbations in patients with severe asthma (LUSTER-1 and LUSTER-2): two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2021;9:43-56
19. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J*. 2018;5:1536097
20. Bourdin A, Huserau D, Molinari N et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2020;50:442-52
21. Bourdin A, Huserau D, Molinari N et al. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801393. <https://doi.org/10.1183/13993003.01393-2018>
22. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555-63
23. Niespodziana K, Borochova K, Pazderova P et al. Toward personalization of asthma treatment according to trigger factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1529-34
24. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A et al. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:603312
25. Dávila I, Quirce S, Olaguibel JM. Selection of Biologics in severe asthma: a multifaceted algorithm. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29:325-8

## Interessenkonflikt

Prof. Gillissen erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen hat leiten lassen. Er gibt folgende Tätigkeiten/Förderungen der vergangenen 5 Jahre an: Honorierte Vorträge: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Novartis, Chiesi; Advisory Boards: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie, Chiesi, MSD Sharp & Dohme; Reisekostenübernahmen: AstraZeneca, Berlin-Chemie.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags mit zwei unabhängigen Gutachten geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen  
M.Sc.

Med. Klinik III (Innere Medizin & Pneumologie)  
Klinikum am Steinberg /  
Ermstalklinik  
Stuttgarterstr. 100  
72574 Reutlingen - Bad Urach  
[www.kreisliniken-reutlingen.de](http://www.kreisliniken-reutlingen.de)  
gillissen\_a@klin-rt.de

## Biologika in der Asthmathherapie – was gibt es, was kommt?

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent\*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte\*r Abonnent\*in dieser Fachzeitschrift



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

### ? Welche Aussage ist richtig? Maus-humane monoklonale Antikörper...

- ...haben eine niedrige Spezifität.
- ...werden aus klonal veränderten Zellen in vitro produziert.
- ...sind nur in Diagnostetests nutzbar.
- ...haben bis zu 98% tierische Anteile.
- ...sind ohne unerwünschte Nebeneffekte.

### ? Welche Nomenklatur ist richtig?

- Humane monoklonale Antikörper: -umab
- Mausantikörper: -ximab
- Chimäre Antikörper: -chimab
- Humanisierte Antikörper: -omab
- Antikörper nur fürs Labor: -ratamab

### ? Welche Aussage ist richtig? Die Therapie mit Biologika (Antikörpern) beim Asthma bronchiale kommt laut Nationaler Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer 2020 infrage...

- ...bei Patienten mit schlechter Compliance bei der Kortikosteroidtherapie.
- ...beim unkontrollierten Asthma in der Therapiestufe 1 und 2.
- ...beim kontrollierten Asthma in der Therapiestufe 3 und 4.
- ...bei therapie-naiven Asthmapatienten.
- ...bei unkontrolliertem Asthma und ausgereizter Therapiestufe 4.

### ? Was stimmt? Bei Typ(Th)-2-Asthma werden Antikörper eingesetzt. Dieses wird wahrscheinlich bei Patienten mit...

- ...hohem Anteil neutrophiler Granulozyten im Blut oder im Sputum.

- ...FeNO < 5 ppb trotz hoher ICS-Dosis.
- ...zusätzlicher Typ-1-Allergie, atopischer Dermatitis oder Polyposis nasi.
- ...eitrigem Auswurf.
- ...psychischen Auffälligkeiten.

### ? Welcher Wirkmechanismus ist richtig?

- Omalizumab ist ein Anti-IL5-Antikörper
- Mepolizumab ist ein Anti-IgE-Antikörper
- Benralizumab blockt IL-33-Rezeptoren
- Reslizumab bindet an die Alphakette des IL-5-Rezeptors.
- Dupilumab bindet an den zellulären IL-13-Rezeptor alpha.

### ? Welche Aussage zu Omalizumab stimmt?

- Es wird subkutan in der Dosis von 75–600 mg alle 2 oder 4 Wochen injiziert.
- Die Dosis richtet sich nach dem Body-Mass-Index.
- Schlüsselbiomarker für seinen Einsatz sind hohe Blut-Eosinophilenzahlen.
- Es ist der dritte in der Asthmathherapie zugelassene Antikörper.
- Es ist auch zur Therapie der atopischen Dermatitis und der Urtikaria zugelassen.

### ? Was ist richtig? Welche Therapie kommt beim schweren unkontrollierten Asthma mit Bluteosinophilen $\geq 300$ Zellen/ $\mu$ l infrage?

- Omalizumab
- Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Reslizumab
- Fevipiprant

- REGN3500
- Revipiprant

### ? Woran wird der Biologikatherapieerfolg beim schweren Asthma nicht geprüft?

- Vorkommen nächtlicher Hustenanfälle
- Systemischer Kortikosteroidbedarf
- Entwicklung der FeNO-Werte
- Entwicklung des Auswurfs
- Entwicklung der FEV<sub>1</sub>

### ? Welche Aussage zu Tezepelumab bei schwerem Asthma ist richtig?

- Es wirkt nur bei einem Blut-Eosinophilenanteil von > 450 Zellen/ $\mu$ l.
- Es wirkt nur bei FeNO von > 60 ppb.
- Es wirkt auch bei niedrigen Blut-Eosinophilen-/FeNO-Werten.
- Es wirkt in Abhängigkeit von einem positiven Allergiestatus.
- Es ist ein TSLP(„thymic stromal lymphopoietin“)-Agonist.

### ? Welcher praxisrelevante Aspekt zu zugelassenen monoklonalen Antikörpern bei Asthma ist noch unklar?

- Ob sich Omalizumab in einer Dosis < 100 mg s. c. zur Therapie eignet.
- Ob der behandelnde Arzt bei vorliegender Indikation frei zwischen verschiedenen Antikörpern wählen kann.
- Ob sich der Einsatz von IL-5-Antikörpern auch bei guter Lungenfunktion eignet.
- Ob IL-5-Antikörper unspezifisch wirken.
- Welche Ergebnisse ein direkter Head-to-Head-Vergleich der Antikörper hat.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriellement unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).