

Neue Therapieoption

„Eosinophilen-Killer“ bessert schweres Asthma

Mit dem gegen eosinophile Granulozyten gerichteten Antikörper Benralizumab bessern Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma ihre Krankheit deutlich. Dies zeigen zwei beim europäischen Lungenkongress ERS 2016 vorgestellte Studien.

Bei Benralizumab handelt es sich um einen von der Firma AstraZeneca entwickelten monoklonalen IL-5-Rezeptor-alpha-Antikörper, der rasch eine nahezu vollständige Depletion der eosinophilen Granulozyten verursacht. Patienten mit unkontrolliertem eosinophilem (>300 Zellen/ μl) Asthma konnten in einer Phase IIb-Studie das Exazerbationsrisiko mehr als halbieren.

Überprüft wurde dies in den beiden parallelen Phase-3-Studien CALIMA und SIROCCO bei zusammen 2511 Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma, welches trotz hochdosierter Therapie mit ICS/LABA im Vorjahr mindestens zweimal (im Schnitt 2,7mal) akut exazerbiert war. Zwei Drittel der Patienten wiesen über 300 Eosinophile/ μl auf. Benralizumab (30 mg s.c.) wurde entweder alle 4 oder alle 8 Wochen zusätzlich zur bestehenden Therapie gegeben. Eine Vergleichsgruppe erhielt die bestehende Therapie plus Placebo. Die Behandlungszeit betrug 56 Wochen.

Die primäre Endpunktanalyse wurde bei den Patienten mit Eosinophilenzahlen $> 300/\mu\text{l}$ vorgenommen. Die Antikörpertherapie reduzierte die Exazerbationshäufigkeit in den vier Verumgruppen (zwei Studien, zwei Dosierungen) signifikant um 51%, 45%, 36% und 28%, wobei die jährliche Exazerbationsrate in der Placebogruppe etwa bei 1 und in den Verumgruppen bei 0,5 bis 0,6 lag. Sie lag somit in allen Gruppen (auch unter Placebo) deutlich niedriger als im Jahr vor der Studie.

Auch die Lungenfunktion wurde gebessert, die FEV_1 vor der Bronchodilatation stieg in den vier Verumgruppen um 106 bis 159 ml an. Die Asthma-Symptomatik (total asthma symptom score $-0,23$ bzw. $-0,25$) und die Lebensqualität besserten sich in beiden Studien nur in den Gruppen mit der weniger häufigen Medikamentengabe (alle 8 Wochen). Patienten mit >300 Eosinophile/ μl profitierten

deutlicher als Patienten mit <300 Eosinophile/ μl . Besonders häufige Exazerbationen in der Vorgeschichte erwiesen sich ebenfalls als Prädiktor für einen ausgeprägten Therapie-Effekt. Der Antikörper wurde gut vertragen.

Dr. med. Dirk Einecke

Quellen: 1. ERS-Kongress London, 3.-7. September 2016

2. FitzGerald JM et al. The Lancet 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8

3. Bleeker ER et al. The Lancet 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1



Auch ein Ort der Information und des Austausches beim ERS-Kongress: Das World Village Theater der Fachgesellschaften.

LAVOLTA-Studien: Interleukin-13-Antikörper enttäuscht bei schwerem Asthma bronchiale

Mit dem Interleukin-13-Antikörper Lebrikizumab gelang in den Phase-3-Studien LAVOLTA I und II bei Patienten mit schwerem Asthma weder eine konsistente Reduktion der Asthma-Exazerbationen noch eine nachhaltige Besserung der Krankheitssymptome.

In den gegen IL-13 gerichteten Antikörper Lebrikizumab von Hoffmann-La Roche waren einige Erwartungen gesetzt worden. IL-13 nimmt eine Schlüsselposition im asthmatischen Entzündungsgeschehen ein. In Phase-2-Studien deutete die Substanz ihr Potenzial an, bei geeigneten Patienten mit schwerem Asthma das Exazerbationsrisiko zu senken und die Lungenfunktion zu verbessern.

In die beiden prospektiven und doppelblinden parallelen Phase-3-Studien LAVOLTA I und LAVOLTA II waren zusammen 2.150 Patienten aufgenommen worden, die trotz Therapie mit inhalativen Steroiden und mindestens einem weiteren Controller-Medikament nicht beherrschtes schweres Asthma hatten. Sie wurden in drei Armen ein Jahr lang mit zwei Dosierungen Lebrikizumab (37,5 mg bzw. 125 mg, jeweils s.c. alle 4 Wochen verabreicht) oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war die Exazerbationsfrequenz im Behandlungsjahr bei Patienten mit hohen Risiko-Biomarkern. Als solche galten Periostin-Werte > 50 ng/ml bzw. Eosinophilen-Zahlen $> 300/\mu\text{l}$. 70,6% aller Studienpatienten fielen in diese Kategorie.

Tatsächlich sank das jährliche Exazerbationsrisiko in der LAVOLTA-I-Studie signifikant (um 51% unter 37,5mg und um 30% unter 125 mg), in der LAVOLTA-II-Studie jedoch nur im Trend (um jeweils 26% unter den beiden Dosierungen). Auch die Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation konnte nur in LAVOLTA I signifikant verlängert werden. Somit war der primäre Endpunkt verfehlt worden.

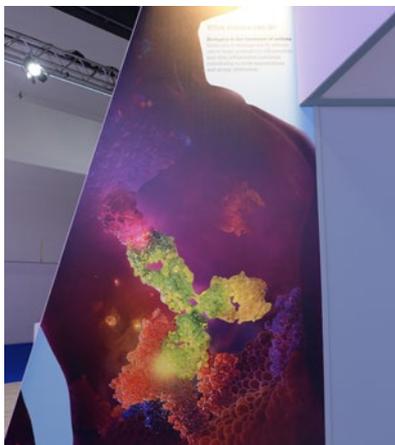
Die Lungenfunktion zeigte sich in beiden Studien gegenüber der Placebogruppe signifikant gebessert, und zwar um 103–113 ml in LAVOLTA I und um 83 bzw. 88 ml in LAVOLTA II. In beiden Studien benötigten die Patienten der Verumgruppen signifikant weniger Notfall-Bronchodilatoren (3,5 vs. 3 Hübe pro Tag).

Inkonsistent waren aber die Ergebnisse bezüglich Krankenhauseinweisungen bzw. Inanspruchnahme von notärztlichen Behandlungen. Keine klinisch relevante Verbesserung gelang bezüglich der Asthma-Symptomatik bzw. der Lebensqualität. Entsprechend wurde die Diskussion im Anschluss an die Präsentation beim ERS-Kongress 2016 mit der Frage eingeleitet: Ist dies das Ende von Lebrikizumab bei schwerem Asthma?

Tatsächlich lässt sich resümieren, dass bei schwerem Asthma bisher zwei IL-5-Antikörper in Phase 3 überzeugten, der IL-13-Antikörper indes nicht. Einen klinisch relevanten Nutzen wollen die Autoren aber nicht ausschließen. Studien bei COPD, idiopathischer Lungenfibrose und Neurodermitis laufen weiter.

de

Quelle: ERS-Kongress London, 3.–7.9. 2016; Hanania NA et al. Lancet Respiratory Medicine; doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X



Mit einem Antikörper gegen überreife Immunzellen oder -faktoren vorzugehen ist inzwischen auch Option bei Asthma.