Neue Studien mit monoklonalen Antikörpern

„Eosinophilen-Killer“ bessert schweres Asthma

Spezifische Antikörper bieten Patienten mit schwerem Asthma neue Therapieoptionen. Beim europäischen Lungenkongress wartete jüngst ein gegen eosinophile Granulozyten gerichteter IL-5-Rezeptor-Antikörper mit positiven Studienergebnissen auf.

— Wenn Asthmapatienten mit gebräuchlichen Medikamentenkombinationen ihre Symptomatik nicht kontrollieren, ist laut aktueller Leitlinie die Indikation für eine Antikörpertherapie zu prüfen, bevor man über längere Zeit orale Steroide einsetzt.

Schon seit zehn Jahren gibt es für das schwere allergische Asthma den IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) von No-

IL-5-Rezeptor-Antikörper überzeugt

Bei Benralizumab handelt es sich um einen monoklonalen IL-5-Rezeptor-alpha-Antikörper, der rasch eine nahezu vollständige Depletion der eosinophilen Granulozyten verursacht. Untersucht wurde er in den Studien CALIMA und SIROCCO bei zusammen 2.511 Patienten mit schwerem Asthma, welches trotz hoch dosierter Therapie mit ICS/LABA im Vorjahr im Schnitt 2,7-mal akut exazerbierte. Benralizumab (30 mg s.c.) wurde alle 4 oder alle 8 Wochen gegeben. Eine Vergleichsgruppe erhielt die bestehende Therapie plus Placebo. Die Behandlungszeit betrug 56 Wochen.

Die primäre Endpunktanalyse wurde bei zwei Drittel der Patienten vorgenommen, die Eosinophilenzahlen $> 300/\mu\text{l}$ aufwiesen. Die Antikörpertherapie reduzierte die Exazerbationshäufigkeit in den vier Verumgruppen signifikant um 51%, 45%, 36% und 28%. Auch die Lungenfunktion wurde gebessert, die FEV₁ vor Bronchodilatation stieg gegenüber Placebo um 106 bis 159 ml an. Die Asthma-Symptomatik (total asthma symptom score $-0,23$ bzw. $-0,25$) und die Lebensqualität besserten sich nur in zwei der vier Verumgruppen. Besonders hohe Eosinophilenzahlen sowie häufige Exazerbationen in der Vorgeschichte erwiesen sich als Prädiktoren für einen ausgeprägten Therapieeffekt. Der Antikörper wurde gut vertragen.

IL-13-Antikörper mit inkonsistenten Ergebnissen

Weniger konsistent fielen die Ergebnisse des Interleukin-13-Antikörpers Lebrikizumab in den Studien LAVOLTA I und II bei zusammen 2.150 schweren Asthmatikern aus. Behandelt wurde ein Jahr

lang in drei Armen mit zwei Dosierungen Lebrikizumab (37,5 mg bzw. 125 mg, jeweils s.c. alle 4 Wochen verabreicht) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Exazerbationsfrequenz bei Patienten mit hohen Risiko-Biomarkern. Als solche galten Periostin-Werte $> 50 \text{ ng/ml}$ bzw. Eosinophilen-Zahlen $> 300/\mu\text{l}$. 70,6% aller Studienpatienten fielen in diese Kategorie.

Das jährliche Exazerbationsrisiko sank nur in der einen Studie signifikant (um 51% unter 37,5 mg und um 30% unter 125 mg), in der anderen Studie aber nur im Trend (um jeweils 26%). Somit war der primäre Endpunkt verfehlt worden.

Die Lungenfunktion zeigte sich in beiden Studien gegenüber Placebo signifikant gebessert. Inkonsistent waren aber die Ergebnisse bezüglich Krankenhaus-einweisungen bzw. Inanspruchnahme von notärztlichen Behandlungen. Keine Verbesserung gelang bezüglich der Asthma-Symptomatik bzw. der Lebensqualität. Einen klinisch relevanten Nutzen wollten die Autoren aber nicht ausschließen. IL-13 nimmt eine Schlüsselposition im asthmatischen Entzündungsgeschehen ein.

Dr. med. Dirk Einecke

■ Quellen:

1. International Congress 2016 der European Respiratory Society ERS, London, 3.–7. September 2016
2. FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8
3. Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1
4. Hanania NA, 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 Respiratory Medicine*; doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30265-X

vartis. Bei schwerem eosinophilen Asthma kann seit knapp einem Jahr der Interleukin-5-Antikörper Mepolizumab (Nucala®) von GSK eingesetzt werden.

Studien mit zwei neuen Antikörpern

Beim europäischen Lungenkongress ERS 2016 in London sind Ergebnisse von je zwei Phase-3-Studien mit einem weiteren IL-5-Antikörper (Benralizumab von AstraZeneca) und einem IL-13-Antikörper (Lebrikizumab von Roche) publiziert worden.