

Chronischer Husten

Spezifische Therapie gegen chronischen Husten unklarer Ursache

Werden bei chronischem Husten alle bisher bekannten Ursachen ausgeschlossen oder die Patienten dahingehend bereits behandelt, bleibt dennoch ein Teil von Patienten, die weiterhin unter persistierendem Husten leiden. Für sie könnte es bald eine spezifische Therapie geben.

Als Ursache für eine chronisch persistierenden Husten wird eine Übererregbarkeit des über den Nervus vagus vermittelten Hustenreflexes angenommen. Durch die Blockade verschiedener Kanäle soll die Aktivierung des Reflexes in den Atemwegen, die afferente Reizleitung oder die zentralnervöse Aktivierung gehemmt beziehungsweise die zentrale inhibierende Kontrolle aktiviert werden. Wie Prof. Jaclyn Smith von der Universität von Manchester in England anlässlich des virtuellen ERS-Kongresses 2021 erläuterte, sind bereits eine ganze Reihe von entsprechenden Wirkstoffen in der klinischen Prüfung:

- ▶ P2X3-Antagonisten: Gefapixant (Phase 3), Eliapixant (Phase 2), Sivapixant (Phase 2), BLU-5937 (Phase 2)
- ▶ TRPM8-Agonist (Phase 2)
- ▶ NaV-Blocker (Phase 2)
- ▶ NMDA-Antagonist Ifenprodil (Phase 2)

Smith ist optimistisch, dass ein P2X3-Antagonist die erste zugelassene Therapie für Patienten mit chronischem Husten sein könnte.

Reduktion der Hustenfrequenz

Nach präklinischen Studien werden die heteromeren P2X3-Rezeptoren von vagalen afferenten Nerven der Atemwege exprimiert und scheinen zu der Sensibilitätssteigerung sensorischer Neuronen beizutragen. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie reduzierte der P2X3-Antagonist Gefapixant die Hustenfrequenz bei Patienten mit chronischem Husten signifikant gegenüber dem Ausgangswert und um 75 % stärker als Placebo [1]. Die Dosis von 600 mg zweimal täglich führte aber bei allen Patienten zu einer Störung des Geschmackssinns, der bei einigen Patienten zum Therapieabbruch führte. Eine Phase-2b-Studie belegte, dass auch eine Dosis von 50 mg zweimal täglich die Hustenfrequenz senkt [2]. Erstmals wurde in der zwölfwöchigen Studie ein sehr deutlicher Placeboeffekt beobachtet, berichtete Smith, dennoch senkte Gefapixant in der 50-mg-Dosis die Hustenfrequenz um 37,5 % deutlicher als Placebo. Insgesamt reduzierte sich die Hustenhäufigkeit um 58 % gegenüber der Ausgangsfrequenz. Der Geschmacksverlust wurde als häufigste Nebenwirkung auch bei dieser Dosierung beobachtet, war allerdings meist mild ausgeprägt. Zwei beim ERS-Kongress 2020 vorgestellte Phase-3-Studien zeigten einen noch ausgeprägteren Placeboeffekt, sodass die relative Reduktion der Hustenfrequenz über 24 Stunden hinweg mit –18,6 % bzw. –14,6 % gegenüber Placebo vergleichsweise gering ausfiel [3]. Smith erläuterte, dass Erwartungen der Patienten gerade auf das autonome Nervensystem einen sehr großen Einfluss haben können und so die großen Placeboeffekte auf die Hustenfrequenz

erklärt werden können. Etwa 60-70 % der Patienten gaben in diesen Studien unerwünschte Effekte auf den Geschmackssinn an.

P2X3 noch selektiver hemmen

Derzeit werden P2X3-Antagonisten untersucht, die stärker selektiv die P2X2/3-Form des heteromeren Kanals antagonisieren. In der randomisierten, placebokontrollierten Phase-2b-Studie PAGANINI zeigte sich eine dosisabhängige Wirksamkeit von Eliapixant auf die 24-Stunden-Hustenfrequenz von Patienten mit refraktärem chronischen Husten mit einer bis zu 27 % besseren Reduktion gegenüber Placebo. 24 % der mit Eliapixant behandelten Patienten berichteten spontan über unerwünschte Effekte auf den Geschmackssinn, den sie aber nie als extrem beeinträchtigend und nur in wenigen Fällen als stark beeinträchtigend beurteilten. Daher schlussfolgerte Prof. Lorcan McGarvey aus Dublin bei der Präsentation der Studienergebnisse, dass Eliapixant ein verbessertes Nutzen-Risiko-Profil gegenüber Gefapixant aufzuweisen scheint [4].

Die Phase-2-Studie RELIEF belegte eine signifikant bessere Reduktion der Hustenfrequenz von Patienten mit refraktärem chronischem Husten durch den selektiven P2X3-Antagonist BLU-5937 [5]. Über unerwünschte Effekte auf den Geschmackssinn berichtete Prof. Surinder Birring vom King's College in London bei der Vorstellung aktueller Ergebnisse der Studie nicht, wohl aber über die hustenbezogene Lebensqualität nach dem Leicester Cough Questionnaire, die in allen Dosisgruppen und unabhängig von der Schwere des Hustens zu Studienbeginn klinisch relevant im Vergleich zu Placebo verbessert war.

So könnte die Hoffnung berechtigt sein, mit selektiveren P2X3-Rezeptorantagonisten eine wirksame Therapie bei refraktärem chronischem Husten entwickeln zu können, die verträglich genug ist, dass sie von betroffenen Patienten auch dauerhaft eingenommen werden kann.

Friederike Klein

Literatur

1. Abdulqawi R et al. Lancet. 2015;385(9974):1198-205
2. Smith J et al. Lancet Respir Med. 2020;8(8):775-785
3. McGarvey L et al. ERS 2020; Late Breaking Abstract 3800
4. McGarvey L et al. ERS 2021; Late Breaking Poster Abstract 562
5. Birring S et al. ERS 2021; Late Breaking Poster Abstract 562

Quelle: State-of-the-Art-Session: „Airway diseases: Are recent clinical advances leading to controversies in airway diseases?“ am 5. September 2021 beim virtuellen ERS-Kongress 2021.