

VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 3. Aufl. Version 1. 2018

- [276] Calapai G, Casciaro M, Miroddi M et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; 94: 60–70
- [277] Church MK. Allergy, histamine and antihistamines. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 241: 321–331
- [278] Gupta R, Fonacier LS. Adverse effects of nonsystemic steroids (inhaled, intranasal, and cutaneous): a review of the literature and suggested monitoring tool. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 44
- [279] Luger T, Loske KD, Elsner P et al. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – therapeutischer Index. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 629–634
- [280] Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1026–1045
- [281] Niedner R. Glukokortikosteroide in der Dermatologie. *Dt Arztebl* 1996; 93: A-2868–2872
- [282] Remitz A, De Pità O, Mota A et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 2074–2082
- [283] Tay SY, Chao SS, Mark KTT et al. Comparison of the distribution of intranasal steroid spray using different application techniques. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 1204–1210
- [284] Thangam EB, Jemima EA, Singh H et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets. *Front Immunol* 2018; 9: 1873
- [285] Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22: 74–79
- [286] Williams DM, Rubin BK. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir Care* 2018; 63: 641–654
- [287] Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urtikaria. *Allergy* 2018; 73(7): 1393–1414

25.3 Erweiterte medikamentöse Therapie allergischer Erkrankungen mit Biologika

Claus Kroegel †

Frage 820

? Was versteht man unter Biologika?

! Biologika sind meist gentechnisch hergestellte Arzneistoffe (meist monoklonale Antikörper), die spezifisch die Wirkung eines oder mehrerer Botenstoffe (Mediatoren) neutralisieren (z.B. Anti-Zytokin-Antikörper) bzw. blockieren (Rezeptorantagonisten).

Frage 821

? Für welche allergischen Erkrankungen wurden Biologika bisher zugelassen?

! Die heute zur Verfügung stehenden Biologika sind zur Behandlung des Asthmas, der atopischen Dermatitis und der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis (CRSNP) zugelassen (► Tab. 25.1).

Tab. 25.1 Allergische Erkrankungen und die jeweils für diese Indikation zugelassenen Biologika.

| Allergische Erkrankung | Biologikum |
|---|--|
| allergisches Asthma bronchiale | <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab • Mepolizumab • Benralizumab • Reslizumab • Dupilumab |
| chronische Rhinosinusitis mit Polyposis (CRSNP) | Dupilumab |
| atopische Dermatitis | Dupilumab |

25

Frage 822

? Bei welchen allergischen Erkrankungen zeigen Biologika einen günstigen Effekt, auch wenn sie für diese Indikationen bisher nicht zugelassen sind?

! Einige Biologika zeigen neben den zugelassenen Indikationen einen günstigen Effekt auch auf andere allergische Manifestationen bzw. Erkrankungen (► Tab. 25.2).

Tab. 25.2 Biologika mit einer günstigen Wirkung bei bisher nicht für allergische Erkrankungen für die in Deutschland bisher keine Zulassung besteht.

| Allergische Erkrankung | Biologikum |
|--|---------------------------------------|
| Nahrungsmittelallergie | Omalizumab |
| chronische Rhinitis | Omalizumab |
| Angioödem | Omalizumab |
| EGPA (Churg-Strauss) | Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab |
| hypereosinophiles Syndrom | Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab |
| allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) | Rituximab |

Frage 823

❓ Auf welcher Grundlage wurden die Biologika entwickelt?

❗ In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Zahl an bioaktiven Molekülen identifiziert, die an der Pathogenese der allergischen bzw. asthmatischen Entzündung beteiligt sind und daher als potenzielle Ziele einer erweiterten Behandlung schwerer allergischer Erkrankungen infrage kommen.

ℹ Hierzu gehören neben der Blockade des freien IgE durch Omalizumab auch die Unterbrechung des IL-5-Signals (Reslizumab, Mepolizumab) oder des IL-4/IL-13-Signals (Dupilumab) sowie die Antagonisierung der Anti-IL-5-Rezeptors (Benralizumab).

25

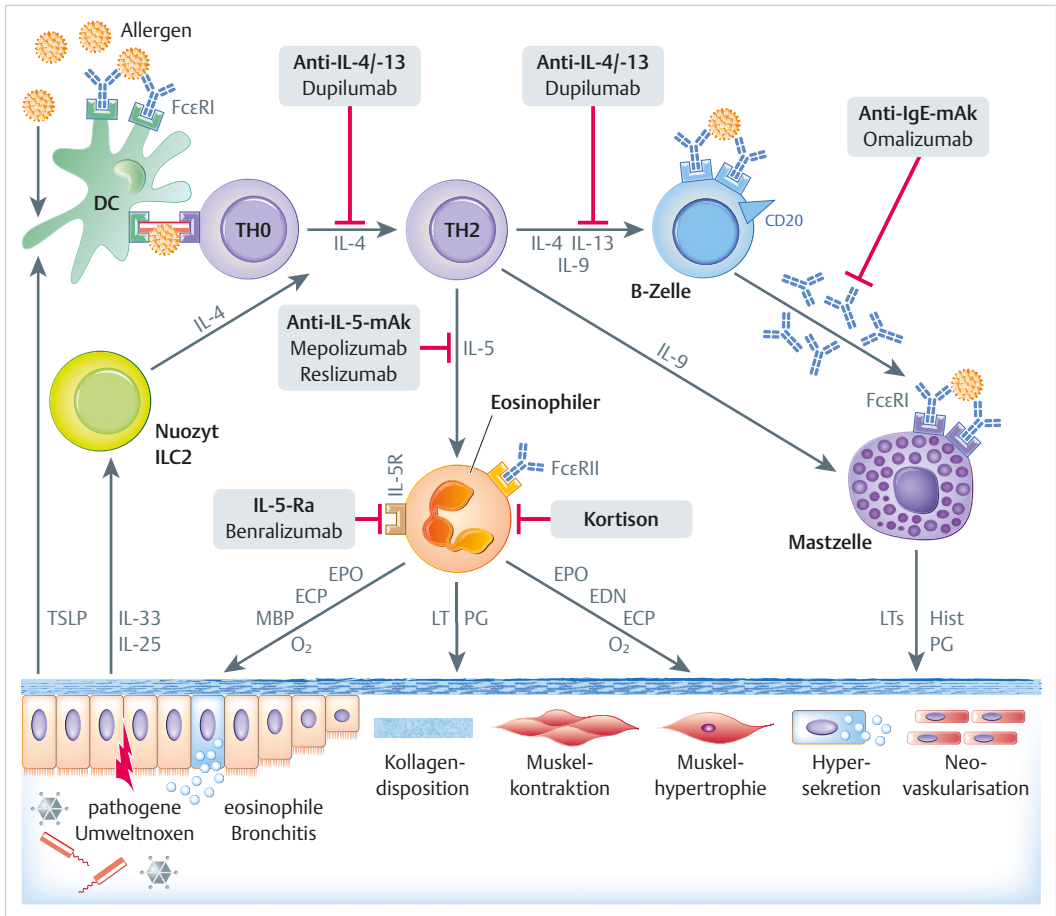


Abb. 25.1 Monoklonale Antikörper. Vereinfachte Darstellung der an der allergischen und asthmatischen Entzündung beteiligten Zellen und Zytokine sowie die Ansatzpunkte einer Auswahl antientzündlicher Biologika. Ak: Antikörper; DC: dendritische Zelle; ECP: eosinophiles kationisches Protein; EDN: von Eosinophilen abstammendes Neurotoxin; EPO: eosinophile Peroxidase; FcεR: IgE-Rezeptor; Hist: Histamin; IgE: Immunglobulin E; IL: Interleukin; ILC2: Innate lymphoid Cell, Nuozyt; mAk: monoklonaler Antikörper; MBP: Major basic Protein; PG: Prostaglandin; Ra: Rezeptorantagonist; TH0, naive T-Helferzelle; TH2: funktionelle T-Helferzelle (produziert IL-4, IL-5, IL-9, IL-13); TSLP: Thymic stromal Lymphopoietin.

Frage 824

- ? Welche Biologika stehen derzeit zu Behandlung allergischer Erkrankungen zu Verfügung?
- ! Die zur Behandlung allergischer Erkrankungen zugelassenen Biologika sind in ▶ Tab. 25.3 aufgelistet.

Frage 825

- ? Wie wirkt Omalizumab?
- ! Beim Omalizumab (Xolair) handelt es sich um einen monoklonalen Anti-IgE-Antikörper, der sich an das zirkulierende, freie Serum-IgE bindet. Das in den IgE/Anti-IgE-Komplexen gebundene IgE ist nicht biologisch aktiv und wird somit durch Omalizumab funktionell neutralisiert. Hierdurch kommt es zur
 1. Reduktion des freien Serum-IgE,
 2. Verminderung der zellulären FcεR-Expression auf Mastzellen, Basophilen und dendritischen Zellen) und der

3. Modulation zentraler immunologischer Prozesse einschließlich der Antigenpräsentation durch dendritische Zellen.

- i Omalizumab reduziert die Symptome des schwer-persistierenden Asthma bronchiale, vermindert die Zahl der Exazerbationen und verbessert die Lungenfunktion sowie die Lebensqualität. Gleichzeitig lassen sich bei erhaltener Krankheitskontrolle orale Kortikosteroide einsparen oder deren Einnahme beenden. Neben dem schwergradig persistierenden allergischen Asthma ist Omalizumab auch für die atopische Dermatitis zugelassen.

Frage 826

- ? Wie wird Omalizumab dosiert?
- ! Die Dosis für Omalizumab wird einer Dosierungstabelle entnommen, die das Gewicht und die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum berücksichtigt.
- i Das Medikament ist gut verträglich und seit 2019 auch für die Selbstapplikation zugelassen.

Tab. 25.3 Zusammenfassung der zur Behandlung allergischer Erkrankungen zugelassenen Biologika.

| Medikamentenklasse (Substanzen) | Wirkmechanismus | Indikation | Einnahmemodus |
|---|---|--|---|
| Anti-IgE-Antikörper • Omalizumab | Hemmung der allergischen bzw. asthmatischen Entzündung über die Elimination des freien Immunglobulin E (über die Wirkung auf Mastzellen, Basophile und dendritische Zellen) | schwer-persistierendes allergisches Asthma (bei einem IgE-Spiegel bis 1500 IU/l) | <ul style="list-style-type: none"> • Dosis in Abhängigkeit von IgE-Spiegel und Gewicht • Einnahme: 1- bis 2-mal monatlich (1 bis mehrere Fertigspritzen) |
| Anti-IL-5-Antikörper • Mepolizumab • Reslizumab | Neutralisation des IL-5 und damit Hemmung der Bildung und Freisetzung Eosinophiler aus dem Knochenmark sowie Reduktion der Überlebenszeit und Deaktivierung eosinophiler Granulozyten | schwer-persistierendes allergisches oder nicht allergisches Asthma | <ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig vom IgE-Spiegel und Gewicht • Applikation: Mepolizumab: 1 Injektion (100 mg) s. c. alle 4 Wochen; Reslizumab 3 mg/kg KG i. v. alle 4 Wochen |
| Anti-IL 5-Rezeptorblocker • Benralizumab | Blockade des IL-5-Rezeptors, was über einen immunologischen Mechanismus zur Zerstörung der Eosinophilen führt | schwergradig persistierendes allergisches oder nicht allergisches Asthma | <ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig vom IgE-Spiegel und Gewicht • Applikation: 1 Injektion (30 mg) s. c. alle 4 Wochen, ab der 3. Injektion alle 8 Wochen |
| Anti-IL 4/IL-13-Blocker • Dupilumab | Blockade von IL-4 und IL-13 und damit der TH2-vermittelten Reaktion mit Hemmung der Eosinophilen, Mastzellen und B-Zellen | schwergradig persistierendes allergisches Asthma und atopische Dermatitis | Applikation: 1 Injektion (200 mg oder 300 mg) s. c. alle 14 Tage |

Frage 827

? Was versteht man unter einer IL-5-Blockade?

! Aufgrund der zentralen Bedeutung des IL-5 für die Bildung, Reifung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten bildet die Blockade dieses Zytokins einen potenziellen Therapieansatz bei allergischen und anderen eosinophilenassozierten Erkrankungen. Die Blockade des IL-5-Signals erfolgt entweder durch Neutralisation des IL-5-Proteins Mepolizumab (Nucala), Reslizumab (Cinqaero) oder durch Blockade des IL-5-Rezeptors (► Tab. 25.3).

i Alle 3 Substanzen führen zu einer Depletion der eosinophilen Granulozyten im Blut und Sputum, den Atemwegen und dem Knochenmark. Der therapeutische Effekt beider Ansätze ist vergleichbar und erstreckt sich auf die Reduktion der Zahl der Exazerbationen, die Häufigkeit und Dauer von Hospitalisierungen, die Verbesserung der Symptome, der Lungenfunktion sowie der Lebensqualität. Eine Reduktion der oralen Kortikosteroiddosis ist möglich. Die Wirksamkeit der Therapie korreliert direkt mit der Eosinophilenzahl im Blut. Alle Medikamente haben ein akzeptables Nebenwirkungsprofil und werden in mehrwöchigen Abständen subkutan appliziert.

Frage 828

? Wie wirkt Dupilumab?

! Der humane monoklonale Antikörper Dupilumab hemmt die sich überlappenden Signale von IL-4 und IL-13 durch Bindung an die IL-4Ra-Untereinheit beider Rezeptoren.

IL-4 und IL-13 gelten als wichtige Zytokine für den Ablauf der allergischen Reaktion über die Ausbildung des TH2-Immunitätszelltyps. Sie induzieren u. a. die Entwicklung zu IgE-produzierenden Plasmazellen, die Funktion von Eosinophilen sowie Mastzellen und spielen beim Gewebe-Remodelling eine Rolle (► Abb. 25.1). Dupilumab verbessert die Lungenfunktion und die Asthmakontrolle. Es reduziert asthmatische Symptome, die Zahl an Exazerbationen sowie den Bedarf an kurz wirksamen β -Agonisten. Darüber hinaus verbessert es die Lungenfunktion. Der Effekt wird trotz Beendigung der Therapie mit inhalierbaren Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika (LABA) beobachtet.

i Dupilumab ist bei einer Bluteosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/ μ l und einer aktiven Atemwegsentzündung ($FeNO \geq 25$ ppb) besonders wirksam. Die Zulassung erstreckt sich auf die Behandlung des schweren Asthmas von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, auf die atopische Dermatitis sowie auf die chronische Rhinosinusitis mit Polyposis (CRSNP). Dupilumab wird 2-wöchentlich subkutan appliziert und zeigt ein akzeptables Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis.

Frage 829

? Nach welchen Kriterien wählt man ein Biologikum zur Behandlung allergischer Erkrankungen aus?

! Die Kriterien für die Auswahl eines Biologikums zur Behandlung allergischer Erkrankungen sind in ► Tab. 25.4 aufgelistet.

Tab. 25.4 Die zur Auswahl eines Biologikums heranzuziehenden Kriterien bzw. Erkrankungen.

| Kriterium/Biomarker | Wirksam | Weniger/nicht wirksam |
|---|---------------------------|---------------------------|
| IgE erhöht | Omalizumab | Mepolizumab, Benralizumab |
| Eosinophilie | Mepolizumab, Benralizumab | Omalizumab |
| multiple allergische Manifestationen | Omalizumab | Mepolizumab, Benralizumab |
| Asthma und atopische Dermatitis | Dupilumab | Mepolizumab, Benralizumab |
| chronische Rhinosinusitis mit Polyposis | Dupilumab, Omalizumab | Omalizumab |
| langjährige orale Kortisontherapie | Mepolizumab, Benralizumab | |

25.3.1 Literatur

- [288] **Brusselle** GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013; 19: 977–979
- [289] **Darveaux** J, Busse WW. Biologics in asthma – The next step toward personalized treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 152–160
- [290] **Johnson** N, Varughese B, De La Torre MA et al. A review of respiratory biologic agents in severe asthma. *Cureus* 2019; 11(9): e5690. doi:10.7759/cureus.5690
- [291] **Kroegel** C. Asthma. In: *Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Kroegel C, Costabel U, Hrsg. Stuttgart: Thieme; 2014: 145–189
- [292] **Kroegel** C. Der Stellenwert von Biologika für die Behandlung schwerer allergischer Erkrankungen. *Allergologie* 2017; 40: 160–161