

## Asthmatherapie

# Biologika ermöglichen Steroidsparen

**Bei schwerem eosinophilen Asthma gehört die schrittweise Intensivierung der inhalativen Kortikosteroide (ICS) zur Therapieroutine, obschon manche Patienten auch auf hoch dosierte ICS nicht gut ansprechen. Sprechen die Patienten auf Biologika an, wird eine Dosisreduktion empfohlen, doch gab es diesbezüglich bislang kaum Belege für die Sicherheit. Die SHAMAL-Studie liefert hierzu nun Resultate.**

Lancet

Asthma ist eine der häufigsten Atemwegserkrankungen weltweit, von der fast 300 Millionen Menschen betroffen sind. Schätzungen zufolge leiden etwa 3 bis 5 Prozent der Asthmapatienten an einer schweren Erkrankung mit schlechter Symptomkontrolle, häufigen Exazerbationen und einer hohen Kortikosteroidexposition. Die meisten dieser Patienten haben schweres eosinophiles Asthma mit unkontrollierter eosinophiler und Typ-2-Entzündung, die unterschiedlich gut auf Steroide anspricht.

Interleukin(IL)-5 wurde mehrfach mit der eosinophilen Entzündung bei Asthma in Verbindung gebracht, wobei frühe Studien mit dem IL-5-Antagonisten Mepolizumab klinische Wirksamkeit bei Patienten mit Anzeichen einer eosinophilen Entzündung zeigten.

Benralizumab ist ein monoklonaler Anti-IL-5-Rezeptor- $\alpha$ -Antikörper, der durch antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität eine direkte, schnelle und nahezu vollständige Reduktion von Eosinophilen bewirkt.

Randomisierte Studien haben gezeigt, dass dieser mechanistische Ansatz zu einer deutlichen Verringerung der Exazerbationsraten und der Steroidexposition führt, was die zentrale, schädliche Rolle der Eosinophilen bei schwerem eosinophilen Asthma bestätigt. Die Tatsache, dass diese Patienten weitgehend nicht auf hoch dosierte ICS ansprechen, lässt vermuten, dass bei Patienten, die gut auf die Benralizumabtherapie ansprechen, tiefere ICS-Dosen ausreichend sein könnten. Angesichts der Nebenwirkungen von hoch dosierten ICS bei längerer Anwendung ist diese Frage besonders wichtig.

Die Guidelines der Global Initiative for Asthma (GINA) empfehlen, die ICS-Dosis bei Patienten, die positiv auf Biologika ansprechen, zu reduzieren; allerdings wird eingeräumt, dass es keine klinischen Belege für die Sicherheit oder die beste Methode für diesen Ansatz gibt.

In der offenen, multizentrischen, aktiv kontrollierten Phase-IV-Studie SHAMAL wurde nun untersucht, inwieweit Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die auf Benralizumab ansprechen, ihre ICS-Formoterol-Erhaltungstherapie sicher und wirksam auf die kleinste Dosis reduzieren können, die zur Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle erforderlich ist.

### Dosisreduktion möglich

In der Studie wurden 168 Patienten, die vor dem Screening mindestens 3 aufeinanderfolgende Dosen Benralizumab erhalten hatten, randomisiert entweder dem Steroidreduktionsarm ( $n = 125$ ) oder dem Kontrollarm zugeteilt ( $n = 43$ ). Im Reduktionsarm verringerten wiederum randomisiert 18 Teilnehmer auf eine mittlere Dosis, 20 auf eine niedrige Dosis und 72 auf eine Bedarfsdosis. Im Kontrollarm wurde die Therapie mit der ICS-Formoterol-Dosis während 32 Wochen fortgesetzt, gefolgt von einer 16-wöchigen Erhaltungsphase. Als primärer Endpunkt galt der Anteil der Patienten, die ihre ICS-Formoterol-Dosis bis Woche 32 reduzierten.

Die Ergebnisse zeigten, dass 113 (96%) Patienten die Dosis von Woche 32 bis 48 beibehalten hatten. 114 (91%) der Patienten in der Reduktionsgruppe blieben während der Reduktion ohne Ex-

azerbationen. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war in den beiden Gruppen ähnlich. In der Reduktionsgruppe traten bei 91 (73%) Patienten unerwünschte Ereignisse auf, in der Kontrollgruppe bei 35 (83%). Bei 17 Patienten traten im Rahmen der Studie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: 12 (10%) in der Reduktionsgruppe und 5 (12%) in der Referenzgruppe. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

Diese Resultate zeigen, dass bei Patienten, die mit Benralizumab behandelt worden waren, die ICS-Dosis bedeutsam reduziert werden konnte, während die Asthmakontrolle erhalten blieb. vh ▲

Quelle: Jackson DJ et al.: Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 2024;403(10423):271-281. doi:10.1016/S0140-6736(23)02284-5.

Interessenlage: Die Studie wurde durch AstraZeneca finanziert. Einige Autoren erhalten Honorare von pharmazeutischen Unternehmen, darunter AstraZeneca.