

## Schweres eosinophiles Asthma

# Mepolizumab halbiert Exazerbations-Häufigkeit

Bei einigen Patienten mit schwerem Asthma bronchiale und rezidivierenden Exazerbationen ist die Erkrankung durch eine ausgeprägte eosinophile Entzündungsreaktion charakterisiert. In diesem Fall reduziert der monoklonale, gegen Interleukin-5 (IL-5) gerichtete Antikörper Mepolizumab die Zahl der Exazerbationen – nach den Ergebnissen der Phase-III-Studie DREAM um etwa 50 % gegenüber Placebo.

Lancet 2012; 380: 651–659

Die von einem Pharmaunternehmen gesponsorte randomisierte Doppelblindstudie DREAM („Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab in Severe Asthma“) hat das internationale Forscherteam um I. D. Pavord weltweit in 18 Ländern (einschließlich Deutschland) mit 621 Patienten durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien zählten schweres Asthma (2 oder mehr Exazerbationen, die mit systemischen Steroiden behandelt werden mussten, im vergangenen Jahr) und Hinweise auf eine eosinophile Entzündungsreaktion wie eine Eosinophilenzahl  $\geq 3\%$  im Sputum oder eine Stickstoffmonoxid-Konzentration  $\geq 50$  ppb in der Ausatemluft. Alle Patienten erfüllten das Kriterium eines refraktären Asthmas.

## Mepolizumab in 3 Dosierungen

Im Rahmen der 4-armigen Studie erhielten Patienten randomisiert Placebo oder Mepolizumab in der Dosierung von 75, 250 oder 750 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Nach 52 Wochen war die Zahl der Exazerbationen unter der 75 mg-Dosierung gegenüber Placebo um 48 % vermindert ( $p < 0,0001$ ). Die beiden höheren Dosierungen zeigten mit einer Reduktion um 39 % (250 mg-Dosis) bzw. 52 % (750 mg-Dosis) keine höhere Wirksamkeit. Die Zahl der Eosinophilen im Blut ging in allen 3 Verumgruppen deutlich zurück ( $p < 0,0001$ ). Die Wirksamkeit von Mepolizumab korrelierte positiv mit der Zahl der Eosinophilen und der Zahl der Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn.

Die Zahl schwerer Nebenwirkungen war in allen Gruppen vergleichbar. Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen ereigneten sich nicht. Die 3 unter Mepolizumab aufgetretenen Todesfälle standen mutmaßlich in keinem Zusammenhang mit der Medikation.

Wie die Autoren in der Diskussion schreiben, scheint die niedrigste getestete Dosierung von 75 mg Mepolizumab der oberen Grenze der Dosis-Wirkungs-Beziehung nahezukommen. Ein Ergebnis dieser und auch anderer Studien mit Substanzen, die durch Eosinophile ausgelöste Entzündungsprozesse in den Atemwegen selektiv unterbrechen: Bei deutlicher Reduktion der Exazerbationsrate zeigten sich höchstens geringe Effekte auf Lungenfunktion, Asthmakontrolle und Lebensqualität. Dies weist darauf hin, dass verschiedene Krankheitsaspekte unterschiedliche Behandlungsstrategien erfordern.

## Fazit

Einige Asthma-Patienten leiden unter wiederkehrenden Exazerbationen, die mit einer eosinophilen Entzündungsreaktion einhergehen. Letztere wird durch den gegen IL-5 gerichteten monoklonalen Antikörper Mepolizumab gezielt unterbrochen. Bei Patienten mit schwerem therapierefraktärem Asthma und Zeichen einer durch Eosinophile getriggerten Entzündungsreaktion reduzierte Mepolizumab die Zahl der Exazerbationen um etwa 50 %, so die Autoren.

Dr. Matthias Hermann, Berlin

## Forschung

## Der Fingerabdruck des Atems

Körperflüssigkeiten können Bände über die Gesundheit eines Menschen erzählen. So untersuchen Ärzte heute Blut und Urin, um anhand der darin gelösten Moleküle Hinweise auf Infektions- oder Stoffwechselkrankheiten zu finden, um Krebs oder Organversagen zu diagnostizieren oder um die Dosierung von Medikamenten zu überprüfen. Forscher von der ETH Zürich und des Universitätsspitals Zürich konnten nun zeigen, dass auch der Atem von Menschen einen charakteristischen „Fingerabdruck“ aufweist. Die Wissenschaftler nehmen damit ein Prinzip auf, das unter anderem aus der traditionellen chinesischen Medizin bekannt ist. Dort werden aus dem Geruch des Atems eines Patienten Schlüsse zu dessen Gesundheitszustand gezogen.

Das Team um Prof. Renato Zenobi wollte nun die Atemanalyse objektivieren und die einzelnen Geruchskomponenten identifizieren. Mithilfe umgebauter handelsüblicher Massenspektrometer setzten die ETH-Forscher ihr Vorhaben um wie sie in einer im April 2013 in der Fachzeitschrift PLOS ONE erschienenen Studie gezeigt haben, in der sie den Atem von 11 Versuchspersonen untersuchten. Dabei fanden sie heraus, dass sich der Atem bezüglich der darin enthaltenen flüchtigen Komponenten – in der Regel Stoffwechselprodukte – individuell unterscheidet: Jeder Mensch hat einen charakteristischen „Fingerabdruck“ des Atems, was die Forscher im Englischen auch als „Breath-Print“ bezeichnen.

Mit regelmässigen Messungen konnten die Forscher zudem zeigen, dass das individuelle Atemmuster konstant bleibt. „Wir haben zwar geringe zeitliche Schwankungen im Tagesverlauf gesehen, das individuelle Muster bleibt jedoch konstant genug, damit es für die medizinische Anwendung brauchbar ist“, erklärt Pablo Martinez-Lozano Sinues, Erstautor der Studie. Würden Messungen nämlich im zeitlichen Verlauf stark schwanken, wären sie für die Krankheitsdiagnose unbrauchbar.

Nach einer Mitteilung der Eidgenössische Technische Hochschule Zürich