

Neue Therapiemöglichkeiten

TH2-Immunantwort: Bedeutung und therapeutische Beeinflussung

Dr. med. Marcus Kühn^a, Dr. med. Florentia Dimitriou^b, Dr. med. Urs C. Steiner^a

Universitätsspital Zürich: ^aKlinik für Immunologie; ^bKlinik für Dermatologie

In den letzten Jahren wurden neuartige Medikamente, sogenannte Biologika, entwickelt, die gezielt Zytokine und Rezeptoren auf Zellen erkennen und so das Immunsystem beeinflussen. Der folgende Artikel geht näher auf die TH2-Immunantwort mit ihren klinischen Manifestationen ein und beleuchtet die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten und Entwicklungen betreffend Biologika.

Hintergrund

Es ist eine Hauptaufgabe des Immunsystems, das Auftreten von Infektionen im Körper zu verhindern und zu bekämpfen. Wir unterscheiden das angeborene Immunsystem bestehend aus Makrophagen, Granulozyten, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) sowie Komplementfaktoren, das innert weniger Stunden eine unspezifische Immunantwort induziert, vom adaptiven Immunsystem bestehend aus B- und T-Lymphozyten sowie Antikörpern, das über Tage eine spezifische Immunantwort entwickelt. Nach Kontakt mit einem Infektionserreger/Fremdkörper (Antigen) werden antigenpräsentierende Zellen (APZ) des angeborenen Immunsystems aktiviert. Treffen diese in den Lymphfollikeln auf spezifische naive CD4-, CD8-T-Zellen und B-Zellen, wird eine gezielte Immunantwort induziert. Während sich CD8-T-Zellen zu zytotoxischen CD8-T-Effektorzellen entwickeln, differenzieren sich CD4-T-Zellen zu CD4-T-Effektorzellen, die hauptsächlich in T-Helfer(TH)1- und TH2-Zellen unterschieden werden. B-Zellen entwickeln sich zu Plasmazellen, die spezifische Antikörper sezernieren (Abb. 1).

Je nach auslösendem Antigen werden von den aktivierten Immunzellen unterschiedliche Interleukine (IL; Zytokine) freigesetzt, um eine gezielte Entzündungsreaktion zu orchestrieren. Während sich nach Kontakt des Immunsystems mit bakteriellen und viralen Erregern eine TH1-Immunantwort ausbildet, steht bei einer allergischen oder parasitären Ursache eine TH2-vermittelte Reaktion im Vordergrund. Bei verschiedenen weiteren Krankheitsentitäten wie der atopischen Dermatitis,

dem eosinophilen Asthma bronchiale oder der chronischen polypösen Rhinosinusitis ist eine TH2-Entzündungsreaktion führend.

Allergien sind ein Paradebeispiel einer TH2-Immunantwort. Normalerweise harmlose Antigene/Allergene wie zum Beispiel Proteine aus Gräserpollen, Tierschuppen, Hymenopterengift oder Medikamentenmoleküle als Hapten-Protein-Komplexe werden von APZ wie dendritische Zellen oder Makrophagen aufgenommen, prozessiert und im Lymphknoten naiven T- und B-Zellen präsentiert, die dadurch aktiviert werden, sich differenzieren und proliferieren. Zentral in diesem Zusammenspiel der natürlichen und spezifischen Immunzellen ist die Sezernierung der für eine TH2-Immunantwort charakteristischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13. Dieses Entzündungsmilieu fördert die Generierung, Reifung und Aktivierung eosinophiler und basophiler Granulozyten sowie die Aktivierung von Mastzellen. Gleichzeitig sind vorwiegend IL-4 und IL-13 für einen B-Zell-Isotypenswitch mit der Entstehung von IgE-Antikörper produzierenden Plasmazellen verantwortlich.

In den letzten Jahren wurden neue Medikamente, sogenannte Biologika, für die therapeutische Beeinflussung verschiedener Erkrankungen entwickelt. Biologika sind Arzneimittel, die aus oder mithilfe biologischer Organismen gewonnen werden. Sie bestehen aus Proteinen, Nukleinsäuren, Zuckern oder Kombinationen dieser Substanzen. Zu ihnen gehören unter anderem monoklonale Antikörper (mAb), die beispielsweise Zytokine, Antikörper oder Rezeptoren blockieren können [1].

In diesem Artikel werden wir auf neue therapeutische Möglichkeiten eingehen, die bei TH2-induzierten entzündlichen Erkrankungen eingesetzt werden können.



Marcus Kühn

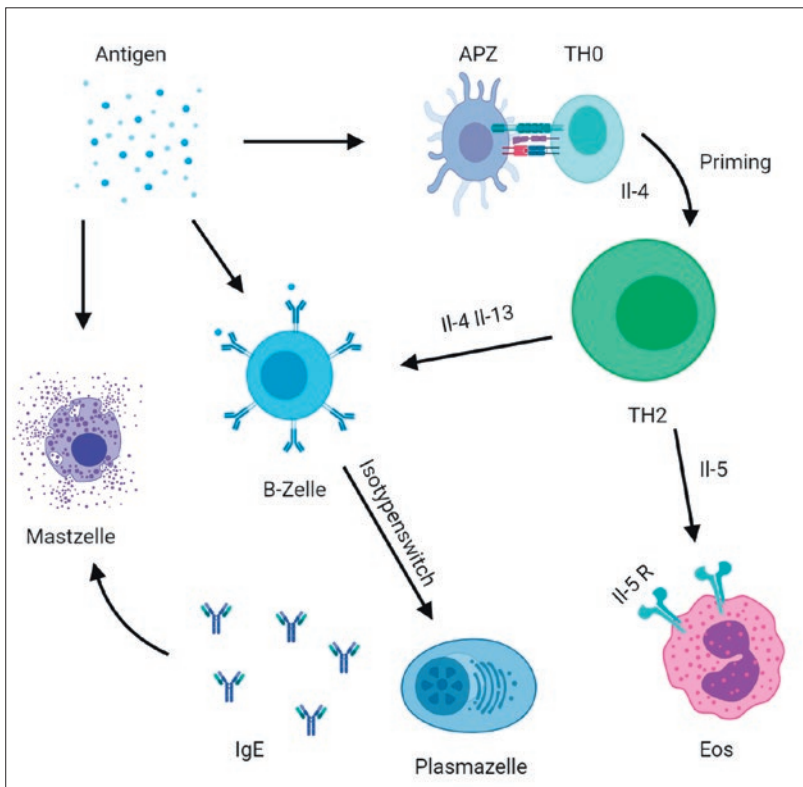


Abbildung 1: TH2-Immunantwort. Das Antigen wird von antigenpräsentierenden Zellen (APZ) phagozytiert. APZ zirkulieren in die lokalen Lymphknoten, wo sie undifferenzierte CD4- und T-Helfer-(TH0)Zellen zu TH2-Zellen induzieren. Die Freisetzung der Zytokine Interleukin-(IL-)4, IL-5 und IL-13 generieren ein TH2-Entzündungsmilieu und bewirken den Isotypenswitch spezifischer B-Zellen zu IgE-produzierenden Plasmazellen und die Rekrutierung eosinophiler Granulozyten (Eos). Spezifische IgE-Antikörper binden an den FcεR1 auf Mastzellen. Werden die gebundenen IgE-Antikörper auf den Mastzellen mit dem spezifischen Antigen quervernetzt, führt dies zur gezielten Ausschüttung von Mastzellmediatoren.

TH2-Zytokine, IgE-Antikörper

Interleukin-4

IL-4 wird hauptsächlich von TH2-Zellen, gewebeständigen angeborenen lymphoiden Zellen der Gruppe 2 («group 2 innate lymphoid cells» [ILC2]), basophilen Granulozyten, Mastzellen und NK-Zellen produziert und bindet an die Untereinheiten des IL-4-Rezeptors alpha (IL-4Rα) und gc (IL-4Rgc), die auf CD4- und CD8-T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Lungen-Epithelzellen, Atemwegsbecherzellen und glatten Muskelzellen exprimiert werden. IL-4 spielt zusammen mit IL-13 eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung von naiven T-Zellen zu spezifischen TH2-Zellen und beim Isotypenswitch der B-Zellen zur IgE-produzierenden Plasmazellen.

Der Signalweg von IL-4 kann durch den humanisierten monoklonalen IgG4-Antikörper Dupilumab gehemmt werden, der an die Rezeptoren IL-4Rα und IL-13-Rezeptor alpha (IL-13Rα) bindet. In der Schweiz ist Dupilumab

für die Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis zugelassen.

Interleukin-5

IL-5 wird hauptsächlich von TH2-Zellen, Mastzellen, NK-Zellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie ILC2 sezerniert. Dieses Zytokin induziert die Reifung, Aktivierung und Rekrutierung eosinophiler Granulozyten durch die Bindung an den IL-5-Rezeptor auf den Eosinophilen.

Für die gegen IL-5 gerichtete Therapie stehen zwei humanisierte monoklonale Antikörper zur Verfügung: Mepolizumab (vom Typ IgG1) und Reslizumab (vom Typ IgG4). Zudem wurde Benralizumab entwickelt, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an die Alpha-Untereinheit des humanen IL-5-Rezeptors (IL-5Rα) auf der Oberfläche von eosinophilen und basophilen Granulozyten bindet. Während Mepolizumab und Reslizumab mit ihrer hochspezifischen Bindung an IL-5 den Signalweg des Zytokins blockieren und damit die Bildung und das Überleben von Eosinophilen reduzieren, interagiert Benralizumab sowohl mit IL-5Rα als auch mit FcγRIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen wie beispielsweise den NK-Zellen. Dies führt zu einer verstärkten, antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und induziert die Apoptose von Eosinophilen und Basophilen.

Interleukin-13

IL-13 wird überwiegend durch TH2-Zellen, NK-Zellen, Mastzellen, basophile Granulozyten und ILC2 synthetisiert. Zusammen mit IL-4 ist IL-13 zentral für den IgE-Isotypenswitch von Plasmazellen und ist bei der Regulation der Gewebeeosinophilen und der Mastzellen involviert. In der Lunge ist IL-13 einer der zentralen Mediatoren des allergischen Asthmas und ist durch die Induktion einer Becherzellenhyperplasie für eine erhöhte Schleimproduktion und bronchiale Hyperaktivität verantwortlich [2].

IL-13 bindet an den IL-13Rα1 und den IL-13Rα2, zwei Untereinheiten des IL-13-Rezeptors. IL-13Rα1 bildet mit IL-4Rα ein für IL-13 hochaffines Heterodimer und erklärt die Synergie zwischen IL-4 und IL-13. IL-13Rα1 findet sich auf B-Zellen, eosinophilen Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, Lungen-Epithelzellen, Atemwegsbecherzellen, Endothelzellen und den glatten Muskelzellen.

Das wichtigste Biologikum gegen IL-13 ist gegenwärtig Lebrikizumab, dessen Einsatz bei der atopischen Dermatitis getestet wird. Auch Dupilumab hat einen inhibierenden Effekt auf den IL-13-Signalweg, indem es die Bindung von IL-4 und des IL-13/IL-13Rα1-Komplexes an IL-4Rα verhindert.

IgE-Antikörper

IgE-Antikörper sind für die Vermittlung von Allergien respektive Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ 1 verantwortlich. *Conditio sine qua non* für klinische Reaktionen nach Kontakt mit einem Allergen ist die sogenannte Sensibilisierungsphase, in der antigenspezifische IgE-Antikörper produziert werden. IgE kommt verglichen mit anderen Antikörperisotypen vor allem in Geweben vor und bindet an den hochaffinen Rezeptor FcεRI auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen. Bei einem zweiten Kontakt des Antikörpers mit dem Antigen kommt es zu einer Quervernetzung dieser Rezeptoren mit anschliessender Aktivierung der Mastzellen und Ausschüttung vieler verschiedener Mediatoren (u.a. Histamin, IL-4, IL-5), die allergische Symptome bis hin zur potentiell fatalen Anaphylaxie auslösen.

Der bis dato erste therapeutisch zugelassene humanisierte monoklonale Antikörper gegen IgE, Omalizumab, wirkt, indem er freie IgE-Antikörper bindet und somit zu tieferen freien Antikörperwerten und sekundär zu einer Down-Regulation des FcεRI auf Basophilen und Mastzellen führt.

Erkrankungen, bei denen die TH2-Immunantwort eine führende Rolle spielt

Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis ist eine pruriginöse, chronisch entzündliche ekzematöse Hauterkrankung, die durch eine gestörte epidermale Barriere und genetische Prädisposition gekennzeichnet ist. Die Expression von IL-4 und IL-13 korreliert mit der Krankheitsaktivität und spielt in der Pathogenese eine entscheidende Rolle [3].

Die therapeutische Wirkung von Dupilumab in der atopischen Dermatitis wurde 2017 in einer Phase-3-Studie belegt. Sampson et al. behandelten 671 respektive 708 Erwachsene in zwei identischen, parallelen, placebokontrollierten Trials mit 300 mg Dupilumab subkutan im wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Rhythmus [4]. Nach 16 Wochen Therapie zeigte sich unter Dupilumab eine wesentliche Besserung des Juckreizes, der Hautveränderungen und der Hautinfektionsrate mit entsprechender Besserung der Lebensqualität. Dupilumab wurde insgesamt gut toleriert – typisch beschriebene Nebenwirkungen der Therapie sind Konjunktivitis, orale Herpesinfektionen und Lokalreaktionen an der Einstichstelle. Bei einigen behandelten Patienten tritt eine transiente, klinisch irrelevante und selbstlimitierende periphere Eosinophilie auf. Dupilumab wurde 2017 zur Behandlung der atopischen

Dermatitis seitens der «Food and Drug Administration» (FDA) zugelassen. Im April 2019 erfolgte die Zulassung auch in der Schweiz. Die empfohlene Dosierung bei Erwachsenen ist eine Anfangsdosis von 600 mg als subkutane Injektion, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen. Langzeitstudien untermauern das sichere Nebenwirkungsprofil [5, 6].

Der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab konnte bei atopischer Dermatitis keine klinische Verbesserung zeigen [7]. Möglicherweise war das Studienprotokoll mit der nur zweimaligen Gabe von 750 mg i.v. im Abstand von einer Woche zu kurz, um den gewünschten Effekt zu erreichen. Reslizumab und Benralizumab wurden in der atopischen Dermatitis nicht untersucht.

In der 2018 veröffentlichten Phase-2-Studie TREBLE zeigte die Assoziation des IL-13-Blockers Lebrikizumab mit topischen Steroiden einen aussichtsreichen Effekt bei Patienten mit moderat bis schwer verlaufender atopischer Dermatitis. 125 mg Lebrikizumab wurden subkutan alle vier Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht mit signifikanter Reduktion der Ekzeme [8]. Gegenwärtig wird die Durchführung einer Phase-3-Studie geplant.

Die Daten zum Nutzen des IgE-Antikörpers Omalizumab bei der atopischen Dermatitis sind kontrovers. In verschiedenen Studien wurde nur bei einzelnen Patienten ein klinisches Ansprechen beschrieben [9].

Asthma bronchiale

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Jugendlichen und Erwachsenen und charakterisiert sich durch eine bronchiale Hyperreaktivität und variable Atemwegsobstruktion. Die beiden häufigsten klinischen Phänotypen sind durch eine eosinophile Entzündung gekennzeichnet. Sie werden ins primär allergische «early-onset» Asthma und ins eosinophilenlastige «adult-onset» Asthma unterteilt. Der komplexen Pathophysiologie liegt eine TH2-Immunantwort zugrunde mit oder ohne assoziiertes eosinophiles Entzündungsbild. Bei therapierefraktärem Asthma trotz ausdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) und langwirksamer Beta-Mimetika (LABA) kann der Nutzen einer steroidsparenden Behandlung mittels Biologika indiziert sein.

Dupilumab zeigte bei Patienten mit moderat bis schwerem Asthma bronchiale erstmals 2013 vielversprechende Resultate in einer placebokontrollierten Phase-2a-Studie [10]. 300 mg Dupilumab wurden 52 Patienten wöchentlich gegeben und führten zu einer signifikanten Reduktion asthmatischer Exazerbationen. Die darauffolgenden Studien konnten die positive Wirkung des Biologikums auch nach Verlängerung des Gabeintervalls (300 mg Dupilumab alle zwei Wochen)

bestätigen, wobei auch eine tiefere Dosis von 200 mg vergleichbar gute Ergebnisse zeigte [11]. Dupilumab wurde anschliessend in den USA und Europa für die Behandlung des Asthma bronchiale zugelassen. Nach einer Anfangsdosis von 600 mg respektive 400 mg ist üblicherweise eine Erhaltungstherapie bestehend aus 200–300 mg alle zwei Wochen indiziert.

Seit Juni 2016 ist Mepolizumab in der Schweiz als Zusatztherapie des schweren, therapierefraktären, eosinophilen Asthma bronchiale zugelassen. Die Zulassung wurde dank vieler Studien ermöglicht, die im Laufe der letzten Jahre den bahnbrechenden therapeutischen Erfolg des IL-5-Blockers unterstrichen [12–14]. Die Dosis beträgt normalerweise 100 mg subkutan alle vier Wochen. Mepolizumab wird gut vertragen, es sind selten allergische Reaktionen und das Auftreten vermehrter Atemwegsinfekte, Herpes-Zoster-Reaktivierungen und Kopfschmerzen beschrieben worden. Reslizumab konnte ebenfalls einen positiven Effekt beim eosinophilen Asthma vorweisen [15, 16]. Die Gabe erfolgt intravenös alle vier Wochen in einer Dosis von maximal 3,0 mg/kg Körpergewicht. Vergleichsstudien zwischen Reslizumab und Mepolizumab sind bis heute noch nicht publiziert [17].

2016 erschienen auch die SIROCCO- und die CALIMA-Studie, in denen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma mit Benralizumab behandelt wurden [18, 19]. Alle vier oder alle acht Wochen wurden 30 mg Benralizumab als subkutane Add-on-Behandlung assoziiert und sorgten für eine Besserung der Lungenfunktion und Reduktion asthmatischer Exazerbationen bei zirka $\frac{1}{3}$ der behandelten Patienten. Die Zulassung bei therapierefraktärem Asthma wurden in der Schweiz im Juni 2018 bewilligt.

Auffällig ist unter Benralizumab eine – mit Mepolizumab verglichen – intensivere Depletion peripherer Eosinophilen binnen weniger Wochen [20]. Benralizumab

wurde in beiden Studien gut vertragen; trotz der erhöht dokumentierten Inzidenz von Atemwegsinfekten unter Therapie veröffentlichte die BORA-Studie kürzlich ein sicheres Langzeitprofil des Medikamentes über eine Therapieperiode von zwei Jahren [21].

Lebrikizumab zeigte bei Patienten mit mittlerem bis schwerem Asthma und hohen Periostin Serumspiegeln einen teilweise guten Effekt [22], der jedoch im Verlauf nicht weiter verfolgt wurde.

Omaliuzumab wird als Kombinationstherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Kindern (ab sechs Jahren) mit schwerem, persistierendem allergischem Asthma angewendet. Die positive Wirkung des IgE-Blockers wurde in etlichen Trials nachgewiesen [23]. Die monatlich verabreichte subkutane Dosis wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes im Serum und des Körpergewichtes ermittelt, wofür Dosierungstabellen vorliegen. Die Therapie wird im Allgemeinen gut toleriert. Allgemeinsymptome, vor allem Müdigkeit nach Injektion, aber auch sehr seltene Anaphylaxien sind beschrieben worden.

Chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

Zu den TH2-medierten Erkrankungen gehört auch die chronische Rhinosinusitis mit Polypen (CRS_{NP}). Die Prävalenz nasaler Polypen beträgt 2,7% und steigt bei Männern, >60-jährigen und Asthmatikern auf bis zu 5% [24]. Die therapeutischen Optionen bestanden bis zum Einsatz von Biologika in der Verabreichung von topischen und/oder systemischen Glukokortikosteroiden sowie der operativen Beseitigung der nasalen Polypen. Die Rezidivrate nach erfolgter Operation beziehungsweise Beendigung der Kortikosteroidtherapie ist hoch.

Bachert et al. setzten Dupilumab in ihrem kürzlich publizierten plazebokontrollierten Liberty-SINUS-Trial

Tabelle 1: TH2-gerichtete Biologika und ihre Indikationen in der Schweiz.

Biologikum	Ziel	Indikation	Verabreichungsform
Dupilumab (Dupixent®)	IL-4α IL-13α	Atopische Dermatitis	300 mg s.c. alle 2 Wochen (Loadingdose 600 mg)
Mepolizumab (Nucala®)	IL-5	Eosinophiles Asthma bronchiale	100 mg s.c. alle 4 Wochen
		Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	300 mg s.c. alle 4 Wochen
Reslizumab (Cinqaero®)	IL-5	Eosinophiles Asthma bronchiale	Körpergewichtsadaptierte Dosis (max. 3 mg/kg) i.v. alle 4 Wochen
Benralizumab (Fasenra®)	IL-5α	Eosinophiles Asthma bronchiale	30 mg s.c. alle 8 Wochen (Loadingdose 30 mg Woche 0, 4, 8)
Omaliuzumab (Xolair®)	IgE	Allergisches Asthma bronchiale	Körpergewichts- und IgE-adaptierte Dosis (150–600 mg) s.c. alle 4 Wochen
		Chronisch spontane Urtikaria (CSU)	300 mg s.c. alle 4 Wochen

IL: Interleukin; IgE: Immunglobulin E; s.c.: subkutan; i.v.: intravenös.

1 FIP1-like-platelet-derived growth factor receptor alpha

Korrespondenz:

Dr. med. Marcus Kühn
Klinik für Immunologie
Universitätsklinik Zurich
Gloriastrasse 23
CH-8091 Zurich
Marcus.Kuehn[at]usz.ch

bei Patienten mit CRSwNP ein und konnten überzeugende Resultate vorweisen [25]. Der Einsatz von 300 mg subkutan alle zwei Wochen führte zu einem deutlichen Rückgang der endonasalen Polypen. Systemische Kortikosteroide und auch die Notwendigkeit zur operativen Sanierung konnten darunter deutlich reduziert werden. Dank der guten Datenlage wurde Dupilumab seitens FDA und EMA, aber noch nicht in der Schweiz für die Therapie der CRSwNP zugelassen.

Die IL-5 Blockade mit Mepolizumab (750 mg alle vier Wochen) in der Behandlung der CRSwNP zeigte eine überzeugende Wirkung [26]. Auch im klinischen Alltag ist eine weit niedriger dosierte Therapie mit 100 mg subkutan alle vier Wochen als Off-Label-Anwendung häufig klinisch effektiv. Während die Anwendung Reslizumabs gegenwärtig getestet wird, sind bis heute keine Studien zu Benralizumab erschienen [27].

Weitere eosinophile Erkrankungen

Wechsler et al. konnten in ihrer 2017 erschienenen multizentrischen, doppelblinden Phase-3-Studie einen erfolgversprechenden Effekt von Mepolizumab bei Patienten mit therapierefraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) zeigen. Im Intervall von vier Wochen wurden 300 mg Mepolizumab subkutan gegeben, worunter sich – verglichen mit der Placebogruppe – eine niedrigere Rezidivrate der Kleingefässvaskulitis etablierte [28]. In der Schweiz ist Mepolizumab in der Therapie der refraktären EGPA zugelassen.

Bei Patienten mit FIP1L1-PDG-FRA¹-negativem hyper-eosinophilem Syndrom (HES) zeigten sowohl Mepolizumab als auch kürzlich Benralizumab eine signifikante steroidsparende Wirkung [29–31].

Eine Übersicht über TH2-gerichtete Biologika und deren Indikationen in der Schweiz ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2021.08619>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Atopische Dermatitis, chronische Rhinosinusitis mit Polypen und Asthma sind Erkrankungen mit einer dominanten T-Helfer(TH)2-Immunantwort.
- Die Behandlung dieser idiopathischen, eosinophilen Entzündungsreaktionen gestaltet sich oft schwierig.
- Der Einsatz von Biologika eröffnet die Möglichkeit einer zielgerichteten, relativ nebenwirkungsarmen, individualisierten, immunmodulierenden Therapie.