

Diplomarbeit

**Wie die individualisierte Antikörpertherapie
klassische Therapieschemata verändert**
Eine beispielhafte Darstellung anhand der Erkrankung
Asthma bronchiale

eingereicht von

Felix Innauer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Julia Katharina Kargl, PhD und

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Ákos Heinemann

Graz, am 18.6.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 18.6.2021

Felix Innauer eh

Danksagungen

Zu aller erst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Ass.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Julia Kargl, PhD bedanken, die mir stets durch ihre Anmerkungen und Hinweise konstruktiv zur Seite stand.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern Franz Josef und Iris, meinen beiden Omas Hildegard und Elisabeth und sämtlichen anderen Verwandten bedanken, ohne deren langjährige finanzielle und emotionale Unterstützung dieses Studium gar nicht möglich gewesen wäre.

Meine Dankesworte richten sich auch an meine Freundin Bea, die mir immer viel Kraft gespendet hat, wenn längere Lernphasen gemeinsame Aktivitäten sehr eingeschränkt haben.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich noch dem Universitäts-Sportinstitut (USI) aussprechen, das durch seine zahlreichen Sportangebote für den nötigen Ausgleich gesorgt hat.

Nicht zu vergessen sind auch die zahlreichen lustigen Tage wie auch Nächte, die ich mit meinen Freunden wie auch meinen Bruder Julius verbringen konnte.

Ohne euch hätte ich es nie geschafft!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	ix
1 Einleitung	1
1.1 Die individualisierte Medizin	1
1.2 Physiologische Grundlagen der Lunge	2
1.2.1 Lungenvolumina	3
1.3 Asthma bronchiale	5
1.3.1 Definition.....	5
1.3.2 Epidemiologie	5
1.3.3 Ätiologie.....	6
1.3.4 Klassifikation.....	7
1.3.5 Pathophysiologie	9
1.3.6 Klinik	12
1.3.7 Differentialdiagnosen	13
1.3.8 Diagnostik.....	15
2 Material und Methoden	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Antikörper	22
3.1.1 Omalizumab.....	23

3.1.2	IL-5 gerichtete Therapien.....	26
3.1.2.1	Mepolizumab.....	26
3.1.2.2	Reslizumab	30
3.1.2.3	Benralizumab	32
3.1.3	Dupilumab	36
3.1.4	Tezepelumab: Ein Blick in die Zukunft.....	39
3.2	Asthma-Stufentherapie	41
3.2.1	GINA-Update 2019: Das Ende einer Ära	42
3.2.2	Stufe 1	42
3.2.3	Stufe 2	43
3.2.4	Stufe 3	44
3.2.5	Stufe 4	46
3.2.6	Stufe 5	48
3.2.7	Das kontrollbasierte Asthma-Management.....	49
3.3	Asthma-Exazerbation.....	51
4	Diskussion	52
	Literaturverzeichnis	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungen

ACOS	Asthma-COPD-Overlap-Syndrom
ACQ-5	Asthma Control Questionair 5
Ak	Antikörper
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ATP	Adenosintriphosphat
CO₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
FEF	Forced expiratory flow
FENO	Fraction expiratory nitric oxide
FEV-1	Forced expiratory volume in 1 second
FVC	Forced vital capacity
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhaled corticosteroids
IgE	Immunglobulin E
LABA	Long-acting beta agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LTRA	Leukotriene receptor antagonist
NaCl	Natriumchlorid
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
O₂	Sauerstoff
OCS	Oral corticosteroids
PEF	Peak expiratory flow
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
Ppb	Parts per billion

RADS	Reactive Airway Dysfunction Syndrome
SABA	Short-acting beta-agonist
SiT	Single inhaler therapy
SMART	Single maintenance and reliever therapy
VEGF	Vascular endothelial growth factor
vs	Versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die Wahl des Antikörpers anhand des Asthmatyps Quelle: in Anlehnung an Christian Taube. Bronchial asthma: is personalized therapy on the horizon? 2014 (39)	22
Abbildung 2 Das Asthmastufenschema Quelle: in Anlehnung an Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (11).....	41

Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung der Atemwege. Klinisch zeigt sich eine Trias aus Husten, Dyspnoe und auskultatorischem Giemen bzw. Brummen. Die Prävalenz bei Erwachsenen beträgt in Österreich 5 % und hat in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen. Die genaue Ursache der bronchialen Überempfindlichkeit ist unklar. Man kann die Erkrankung in ein extrinsisches und ein intrinsisches Asthma einteilen. Pathophysiologisch wird zwischen einem T₂-High-Endotyp und einem T₂-Low-Endotyp unterschieden. Für die Diagnostik ist neben der Klinik die Spirometrie von Bedeutung. Grundlage der Asthmatherapie bildet ein fünfstufiges Therapieschema. Dabei werden seit dem GINA-2019-Update ICS in Kombination mit Formoterol als Bedarfsmedikation eingesetzt. Mittlerweile bilden ICS in steigender Dosierung in allen Stufen die Grundlage der Basistherapie. In den Stufen 1 und 3 bis 5 wird die Basistherapie um Formoterol erweitert. In der 4. Stufe kann dieser ein LAMA bzw. ein LTRA hinzugefügt werden. In der 5. Stufe kommen zusätzlich monoklonale Antikörper und orale Kortikosteroide zum Einsatz. Die individualisierte Medizin versucht für die/den jeweilige/n Patient/in/en die passende Therapie zu finden. Monoklonale Antikörper gewinnen zunehmend an Bedeutung. Bezüglich der Antikörpertherapie unterscheidet man 3 therapierelevante Endotypen: IgE-mediertes Asthma, eosinophiles Asthma, Th₂-mediertes Asthma. Omalizumab kommt als IgE-Antikörper beim IgE-medierten Asthma zum Einsatz. Um die Eosinophilie des Asthmas zu reduzieren, hemmt man mithilfe von Mepolizumab, Reslizumab bzw. Benralizumab das IL-5 bzw. den IL-5-Rezeptor. Besteht wie beim Th₂-mediertem Asthma eine Th₂-Helferzellen-Immunität, so kann Dupilumab, ein IL4/IL13-Antikörper, verabreicht werden. Alle genannten Antikörper haben sich bewährt und sind in der Klinik bei passender Indikation in Verwendung.

Abstract

Bronchial asthma is an inflammatory disease of the airways of the lungs. It is characterized by coughing, dyspnea and wheezing. 5 percent of adults in Austria have Asthma. Asthma has been increasing since decades. The exact causes are unclear. Asthma is roughly classified as extrinsic or intrinsic. Asthma may be classified based on Pathophysiology. There is a T₂-High-Endotype and a T₂-Low-Endotype. Besides clinical manifestations spirometry is used to diagnose asthma. Asthma treatment is based on a 5-step approach. Since the GINA-2019 update ICS and Formoterol are used for short term relief of symptoms at all steps. ICS is the preferred controller therapy at all steps. At each step the dose is increased. At step 1 and step 3 or higher the addition of Formoterol is required. At step 4 or higher LAMA or LTRA may be added. At step 5 patients may benefit from oral corticosteroids or monoclonal antibodies. Individualized medicine manages the health of a patient based on the individual patient's specific characteristics. Monoclonal antibodies are popular right now. There are three endotypes that can be targeted with antibodies: IgE mediated asthma, eosinophilic asthma and Th₂-mediated asthma. Omalizumab has been shown to be an effective therapy for patients with IgE mediated asthma. Mepolizumab, Reslizumab and Benralizumab reduce eosinophilia by targeting the IL-5 pathway. Dupilumab, an IL-4/IL-13 antibody, has been approved for the treatment of Th₂-mediated asthma. All mentioned antibodies are in clinical use and have shown to be effective.

1 Einleitung

1.1 Die individualisierte Medizin

Die Bezeichnungen individualisierte Medizin, personalisierte Medizin und Präzisionsmedizin können als weitgehend synonym angesehen werden (1). Neben Umwelteinflüssen und Lifestyle-Faktoren, die auch in der klassischen Medizin berücksichtigt werden, betrachtet die individualisierte Medizin die individuelle Genvariabilität. Ziel ist es gewissen Subgruppen von Patient/en/innen, welchen allen eine genetische Variante gemeinsam ist, einer spezifischen Therapie zuzuführen. Antikörper versuchen nicht jeden/e Patient/en/in anhand eines Universalkonzeptes zu therapieren. Somit wird versucht, das Therapieansprechen zu optimieren und Nebenwirkungen zu minimieren und die Effizienz des Pharmakons zu erhöhen (2, 3).

Monoklonale Antikörper gehören zu den neusten Medikamenten, die der individualisierten Medizin zuzuordnen sind (3, 4). Sie gehören mittlerweile zu den Therapiestandards vieler chronischer Erkrankungen und Tumorerkrankungen. Letztere stellen das größte Anwendungsgebiet dar (5). Insgesamt gab es im Zeitraum von 1998 bis 2018 68 Neuzulassungen für monoklonale Antikörper innerhalb der Europäischen Union. Die meisten davon im Zeitraum zwischen 2014 und 2018 (3).

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 waren monoklonale Antikörper wie folgt angeführt verteilt: 47 % humanisierte Antikörper, 33 % chimäre Antikörper, 20 % humane Antikörper (3).

Die Verteilung der zugelassenen monoklonalen Antikörper nahm im Zeitraum 2009 bis 2018 folgende Werte an: 51 % humane Antikörper, 39 % humanisierte Antikörper, 6 % chimäre Antikörper, 4 % murine Antikörper (3).

Somit stellen nun humane und humanisierte Antikörper den größten Teil der monoklonalen Antikörper dar. Dies könnte dazu führen, dass die Anzahl der allergischen Reaktionen gegenüber Antikörper in den nächsten Jahren rückläufig wird. Mit der individualisierten Medizin erhoffte man anfänglich eine Wunderwaffe gefunden zu haben. Die Euphorie war groß, die heutigen Ergebnisse sind etwas hinter den Erwartungen geblieben. Doch die Forschung bezüglich Antikörper

boomt zurzeit. Dies ist vor allem darin begründet, dass die zu erwarteten Einnahmen für einen zugelassenen Antikörper momentan enorm sind (3).

1.2 Physiologische Grundlagen der Lunge

Zentrale Aufgabe der Lunge ist es Sauerstoff(O_2) in den Körper aufzunehmen und gleichzeitig Kohlenstoffdioxid (CO_2) in die Atmosphäre abzugeben. Dies ist der sogenannte Gasaustausch (6, 7).

Die beiden Atemgase O_2 und CO_2 absolvieren 4 wesentliche Transportschritte: Bei der Ventilation strömen die Gase aus der Atmosphäre in die Alveolen und umgekehrt. Zwischen den Alveolen und den Kapillaren der Lunge findet die alveoläre Diffusion statt. Über das Blut gelangen die Gase von den Lungenkapillaren in die Peripherie bzw. zurück. In der Peripherie erfolgt die Diffusion zwischen den Kapillaren und den jeweiligen Zellen. Sauerstoff diffundiert in die Mitochondrien der Zellen. Mit seiner Hilfe können Zellen die universelle Energiequelle unseres Organismus bilden, das ATP(Adenosintriphosphat). Dabei wird auch CO_2 produziert, welches wie oben beschrieben über die Lunge den Körper verlässt (6, 8).

Die Basis für den Luftstrom bildet der Druckunterschied zwischen dem intrapulmonalen und dem atmosphärischen Druck. Zwischen den beiden Pleurablättern der Lunge herrscht subatmosphärischer Druck. Durch diesen haftet die Lunge an der Thorax-Innenwand. Somit wirkt der intrapleurale Druck dem Kollabieren der Lunge entgegen. Die Atemmuskulatur kann den Thorax vergrößern bzw. verkleinern. Dadurch verändern sich sowohl der intrapleurale als auch der intrapulmonale Druck. Damit sind die Voraussetzungen für die sich bewegenden Luftmengen gegeben. Die strömende Luft muss einen gewissen Widerstand überwinden. Dieser Widerstand setzt sich aus dem elastischen und dem viskösen Widerstand zusammen. Der elastische Widerstand(Compliance) gibt an wie dehnbar die Lunge ist. Der visköse Widerstand(Resistance) entspricht dem Atemwegswiderstand. Der Druck im Alveolarraum, auch intrapulmonaler Druck genannt, gleicht sich in Atemruhelage an den atmosphärischen Luftdruck an. Die Atemruhelage wird am Ende der Expiration erreicht und entspricht einer

Mittelstellung von Lunge und Thorax. Diese kann ohne Muskelkraft aufrechterhalten werden (6, 7).

Die physikalische Grundlage der Lungenbelüftung stellt das Boyle-Mariotte'sches Gesetz dar. Laut diesem ist das Produkt aus Volumen und Druck, bei konstanter Temperatur, konstant. Die Inspiration ist ein aktiver Vorgang, bei dem sich die inspiratorischen Atemmuskeln kontrahieren, wodurch sich das Thoraxvolumen vergrößert. Der intrapulmonale Druck sinkt und Luft strömt in die Alveolen. Bei der Expiration relaxieren die inspiratorischen Atemmuskeln und die elastische Lunge geht wieder in ihre Ausgangslage zurück, somit verkleinert sich das Thoraxvolumen. Der hohe intrapulmonale Druck lässt die Luft aus der Lunge strömen. In Ruhe handelt es sich bei der Expiration um einen passiven Vorgang. Die Expiration kann durch den zusätzlichen Einsatz der expiratorischen Atemmuskulatur gesteigert werden (8).

1.2.1 Lungenvolumina

Atemzugsvolumen: Dieses ist die Volumenänderung zwischen Inspiration und Expiration in Ruhe (physiologisch ca. 0,5 Liter).

Inspiratorisches Reservevolumen: Das Volumen, welches nach normaler Inspiration noch maximal eingeatmet werden kann (physiologisch ca. 2,5 Liter).

Expiratorisches Reservevolumen: Das Volumen, welches nach normaler Expiration noch maximal ausgeatmet werden kann (physiologisch ca. 1,5 Liter)

Inspirationskapazität: Diese ergibt sich aus der Summe aus Atemzugsvolumen und inspiratorischem Reservevolumen (physiologisch ca. 3 Liter).

Vitalkapazität: Diese ergibt sich aus der Summe aus Atemzugsvolumen, inspiratorischem und expiratorischem Reservevolumen (physiologisch ca. 4,5 Liter). Die Vitalkapazität steigt mit der Körpergröße, ist bei Frauen geringer, nimmt mit dem Alter ab und lässt sich in einem beschränkten Ausmaß durch Training vergrößern.

Residualvolumen: Das Volumen, welches nach maximaler Expiration in der Lunge zurückbleibt (physiologisch ca. 1,5 Liter). Das Residualvolumen verhindert das Kollabieren der Lunge nach maximaler Expiration.

Funktionelle Residualkapazität: Sie entspricht der Summe aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen (physiologisch ca. 3 Liter).

Totalkapazität: Diese berechnet sich aus der Summe von Vitalkapazität und dem Residualvolumen.

Die Vitalkapazität und ihre Komponenten können über die Spirometrie berechnet werden. Um das Residualvolumen und alle aus ihm errechneten Volumina zu ermitteln, ist eine Ganzkörperplethysmographie erforderlich (9, 10).

1.3 Asthma bronchiale

1.3.1 Definition

„Asthma ist eine heterogene Erkrankung, normalerweise charakterisiert durch eine chronische Atemwegsentzündung. Es ist definiert durch die Anamnese von Atemwegssymptomen wie Giemen, Dyspnoe, thorakalem Engegefühl und Husten, die im Verlauf unterschiedlich ausgeprägt sind. Die Symptome werden von variabler expiratorischer Atemflusslimitation begleitet. Dies wird unter anderem durch Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren dokumentiert. Asthma ist üblicherweise mit einer bronchialen Hyperreagibilität und Atemwegsentzündung assoziiert, auch wenn diese Phänomene fehlen können und alleine nicht ausreichend für die Diagnose sind. Demographische, klinische und/oder pathophysiologische Charakteristika bestimmen verschiedene Asthma-Phänotypen“ (11, 12).

1.3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von Asthma bronchiale unterliegt global einer starken Variabilität. Spitzenwerte von bis zu 15 % bei Erwachsenen werden in den englischsprachigen Ländern wie Australien, Neuseeland und England erreicht. Das andere Extrem bilden Asien und Osteuropa, in denen die Erwachsenenprävalenz auch unter 2 % liegen kann (13). Die Prävalenz im Erwachsenenalter ist in Österreich bei 5 % angesiedelt, bei Kindern sind es sogar 10 % (14). Die Prävalenz von allergischen Erkrankungen - sowie auch die des Asthma bronchiale - hat in den letzten 40 Jahren rasant zugenommen (13).

Weltweit sind derzeit etwa 300 Millionen Menschen betroffen. Auch in Entwicklungsländern, in denen immer eine niedrige Asthmaprävalenz bestand, waren in den letzten Jahren durch die vermehrte Urbanisierung dieser Gebiete Prävalenzanstiege erfolgt. In jedem Lebensalter ist die Manifestation von Asthma bronchiale möglich, der Spitzenwert liegt im 3. Lebensjahr. Männer sind in diesen jungen Jahren doppelt so häufig von Asthma bronchiale betroffen als Frauen. Mit zunehmendem Lebensalter dreht sich dieses Verhältnis um (15, 16). Das Geschlechtsverhältnis beträgt insgesamt: Männer: Frauen = 1 : 1,2 (13). In

zahlreichen Langzeitstudien wurde beschrieben, dass ein wesentlicher Teil der kindlichen Asthmatiker/innen im Erwachsenenalter ihre Symptome verloren hatten. Kinder, an denen sich primär ein schweres Asthma manifestiert, neigen mehr dazu als Erwachsene wieder einen Rückfall zu erleiden. Entwickelt sich Asthma erst in der Adoleszenz ist davon auszugehen, dass die permanente Symptombefreiheit nur selten erreicht wird. Es gilt die Grundregel: Patient/en/innen mit einer schweren Asthmaerstmanifestation werden auch im Verlauf eine schwere Asthmaform aufweisen. Dem gegenüber behalten Patient/en/innen mit einer milden ersten Asthma-Präsentation auch ihre mildere Verlaufsform bei. Die in absoluten Zahlen schon geringe Asthmamortalität nahm in den letzten Jahren in den Industrienationen weiter ab. Die stärkste Mortalitätsreduktion konnte in der Vergangenheit durch die breite Anwendung inhalativer Kortikosteroide erreicht werden (15, 16).

1.3.3 Ätiologie

Die genaue Ursache, die zur bronchialen Überempfindlichkeit führt, bleibt nach wie vor unklar. Im Kindesalter dominieren allergische Ursachen, wobei inhalative Allergene wie Hausstaubmilben, Federn, Tierhaare, Insektenfragmente, verschiedene Pflanzenpollen und Pilzsporen die bedeutendsten Allergene darstellen. Nahrungsmittelallergene spielen eine untergeordnete Rolle. Zu diesen werden Kuhmilch, Fische, Eier, verschiedene Nüsse, Schokolade, Schalentiere und Tomaten gezählt. Für den Anstieg der Prävalenz von allergischen Erkrankungen wird unter anderem der hohe Hygienestandard verantwortlich gemacht. Unser Organismus war es für Millionen von Jahren gewohnt dem ständigen Kontakt von Mikroorganismen ausgesetzt zu sein, sowohl in der Umwelt als auch in der Nahrung. Durch die heutigen Wohnbedingungen und die Nahrungsmittelkonservierung hat dieser Kontakt abgenommen. Auf der anderen Seite entstehen durch die Globalisierung mit dem weltweiten Warenaustausch Belastungen durch ganz neue Mikroorganismen. All dies kann letztendlich zu einer überschießenden Reaktion des Immunsystems führen. Neben dem allergisch bedingten Asthma gibt es eine ganze Reihe weiterer Auslöser. Virus-, Bakterien- und Pilzinfektionen können einen Asthmaanfall verursachen, im speziellen virale Atemwegsinfektionen. Toxine (Tabakrauch, Luftschadstoffe, Lacke) und

chemische Reizstoffe sind potenzielle Ursachen. Eine pharmakologisch ausgelöste Atemwegsobstruktion durch Acetylsalicylsäure, NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) oder Beta-Blocker kann zum Ausbruch von Asthma führen. Sowohl physischen als auch psychischen Belastungen kann ein Asthma zugrunde liegen. Zu den weiteren Triggerfaktoren eines Bronchospasmus werden kalte Luft und rasche Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen gezählt. Genetische Faktoren spielen vor allem bei allergischem Asthma eine Rolle. Bereits eine Allergie eines Elternteils reicht aus, um das Asthmarisiko eines Kindes anzuheben (13, 17, 18).

1.3.4 Klassifikation

Gemäß Ätiologie und phänotypischer Präsentation lässt sich Asthma bronchiale wie folgt einteilen:

1. Allergisches Asthma (extrinsisches Asthma)

- **durch allergisierende Stoffe in der Umwelt**
- **durch allergisierende Stoffe in der Arbeitswelt (Berufsasthma):** z. B. Bäckerasthma durch die Inhalation von Mehl bedingt.

2. Nichtallergisches Asthma (intrinsisches Asthma)

- **Asthma durch respiratorische Infekte**
- **Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease**
- **Sulfit-Asthma:** Pseudoallergie, welche durch die nahrungsbedingte Aufnahme von Sulfiten verursacht wird.
- **Asthma durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Stoffe**
- **Asthma-/Hustenbeschwerden infolge eines chronischen gastroösophagealen Refluxes:** Ursächlich hierfür sind durch den Reflux bedingte Mikroaspirationen. Reflux führt auch zu Reizung des Nervus Vagus, welcher auch Asthmasymptome bedingen kann.

- **Exercise Induced Bronchoconstriction:** Anfänglich präsentieren sich Symptome nur nach physischen Belastungszuständen. Häufigere Symptome können Remodeling bedingen, wodurch in einem fortgeschrittenen Stadium auch Symptome ohne vorherigen Trigger entstehen.

3. Mischformen aus 1. und 2.

4. **Late-onset-Asthma:** Diese Form, welche vorwiegend Frauen betrifft, manifestiert sich erst in der Adoleszenz. Klassische Kennzeichen sind eine Steroidresistenz und ein Fehlen der allergischen Komponente.

5. **Cough-Variant-Asthma:** Ein trockener chronifizierter Husten stellt das alleinige Symptom dar. Die Lungenfunktion ist nicht beeinträchtigt. Die Prognose ist günstig.

6. **Asthma mit Adipositas:** Durch spezifische Botenstoffe wie Adipokine und mechanische Aspekte ist diese Entität mit einer schweren Verlaufsform und geringer Besserung nach therapeutischen Maßnahmen assoziiert (12, 19).

1.3.5 Pathophysiologie

Pathophysiologische Klassifikation

Man ist dazu übergegangen Asthma nicht nur nach seiner klinischen Präsentation, also anhand des Phänotyps, zu klassifizieren sondern auch anhand des Endotyps. Dieser gibt den jeweiligen Entzündungspfad des Endotyps wieder. Heute kann zwischen einem T₂-High-Endotyp und einem T₂-Low-Endotyp differenziert werden. Der T₂-High-Endotyp ist durch den Effekt von IL-4, IL-5, IL-13 und erhöhte Biomarker wie FENO (fraction expiratory nitric oxide), Serum-IgE (Immunglobulin E), Bluteosinophilie und Sputumeosinophilie charakterisiert. Dem gegenüber spielen beim T₂-Low-Endotyp von neutrophilen Granulozyten oder Pauci-Granulozyten vermittelte Atemwegsentzündungen ohne Eosinophilie eine bedeutende Rolle (20, 21).

Das Konzept zur Einteilung in Typ-2-High- und Typ-2-Low-Asthma ist jedoch umstritten. Einerseits kann man zwar bei einem Typ-2-High-Asthma gewisse Antikörper therapeutisch anwenden, doch es ist nach wie vor unklar anhand welches Markers man ein Typ-2-High-Asthma am zuverlässigsten diagnostizieren kann und welche genetischen Gemeinsamkeiten diese Asthmaform haben. Ob Typ-2-Low-Asthma überhaupt einem Asthma entspricht oder ob es einer eigenen Krankheitsentität entspricht ist ebenfalls noch unklar (22).

Pathogenese des allergischen Bronchialasthmas

Ein vorheriger Allergenkontakt mit erfolgter Sensibilisierung geht der allergischen Reaktion voraus. Entscheidend ist die Interaktion zwischen T-Helferzellen und Makrophagen, welche zu den antigenpräsentierenden Zellen gezählt wird. Es folgt die Vermehrung des T_{H2}-Subtyps der T-Helferzellen. Diese T_{H2}-Dominanz, gegenüber der T_{H1}-Helferzelle, ist charakteristisch für die Pathogenese von Asthma. Dieser Subtyp setzt ganz spezifische Botenstoffe (u. a. Interleukin 5) frei, welche die Inversion von Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten ins respiratorische System fördern. Die Zytokine der T_{H2}-Helferzellen führen außerdem zur IgE-Produktion gegen jenes exponierte Antigen in den Plasmazellen (20, 23). Bei 10-20 % aller Menschen löst eine harmlose Antigenexposition die beschriebene überproportionale IgE-Produktion aus. Menschen mit dieser Veranlagung werden Atopiker/innen genannt. Auf diese

Weise prädisponierte Menschen zeigen jene Überreaktion oft nicht nur in den unteren Atemwegen, sondern auch in den oberen Atemwegen, in der Nase, in den Augen oder auf der Haut. Die sezernierten IgE-Antikörper besitzen einen Fc-Rezeptor, mit dem sie an der Zellmembran von Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten andocken und binden können. Kommt es nun zum erneuten Allergenkontakt, können die Mastzellen degranulieren wodurch Botenstoffe freigesetzt werden. Die hier beschriebene Typ-1-Reaktion läuft zu Beginn an der luminalen Bronchialschleimhaut ab. Die sezernierten Botenstoffe führen zur Lockerung der tight junctions, welche den mechanischen epithelialen Zusammenhalt gewährleisten. Allergene dringen nun in tiefere Schleimhautschichten ein. Auf die Degranulation der oberflächlichen Mastzellen folgt die Degranulation der tieferen Mastzellen. Ebenfalls führen die sezernierten Botenstoffe zur Einwanderung zahlreicher Entzündungszellen (20, 23, 24).

Pathogenese des intrinsischen Bronchialasthmas

Die pathophysiologische Grundlage bildet hierbei die genetisch prädisponierte bronchiale Hyperreaktivität. Verschiedenste Stimuli (wie Staub) werden an der Bronchialschleimhaut registriert und setzen eine unangemessene Reaktion in Gang. Reflektorisch reagiert der Nervus Vagus, welcher aus seinen Fasern Acetylcholin ausschüttet. Darauf folgt eine Bronchokonstriktion, eine Mastzelldegranulation. Auch psychische Faktoren können einen Asthmaanfall auslösen. Dabei wird angenommen, dass subkortikale Zentren involviert sind, welche wiederum die efferenten Vagusfasern stimulieren. Das Endergebnis bildet wie oben beschrieben die Acetylcholinfreisetzung. Pathophysiologisch erklärt man sich durch Medikamenteneinnahme initiierte Asthmasymptome folgendermaßen: Durch die Hemmung der Cyclooxygenasen steigt die Konzentration der Arachidonsäure. Diese bildet ein wichtigstes Substrat für die Lipoxygenase. Die Lipoxygenase ist ein wichtiger Biokatalysator für die Biosynthese von Leukotrienen (20, 24).

Auswirkungen der Entzündungsreaktion

Die Pathophysiologie des Bronchialasthmas zeichnet sich durch eine Kombination der chronischen Entzündungsreaktion und der synchron ablaufenden körpereigenen Reparatur aus. Im Folgenden werden die Auswirkungen dieser Prozesse genannt (16):

Schaden am Atemwegsepithel: Es kommt zur Abschilferung der Bronchialschleimhaut. Viele Stimuli wie Virusinfekte und chemische Substanzen können dazu beitragen. Die Abschilferung bildet die Grundlage für die bronchiale Hyperreagibilität. Denn durch sie wird die Barrierefunktion vermindert, wodurch Antigene besser in die Schleimhaut eindringen können, antientzündliche Enzyme gehen verloren. Faktoren, die zur bronchialen Relaxation beitragen, werden reduziert und afferente Nervenfasern werden ungeschützt dargelegt, was neuronale Auswirkungen auf das Atmungssystem hat (16, 20).

Fibrose: Die Kollagentypen III und V vermehren sich in der Basalmembran. Dies hat eine fibrotische Veränderung der Basalmembran zur Folge. Bei einem ausgeprägten Asthma bronchiale kann sich diese Fibrose weiter ausdehnen bis sie die Bronchialwände betrifft. Nun ist die bronchiale Obstruktion irreversibel (16, 20).

Glatte Muskelzellen: Es wird angenommen, dass verschiedenste Wachstumsfaktoren auf die glatten Muskelzellen einwirken, wodurch das klassische Bild aus Hypertrophie und Hyperplasie entsteht. Es wird auch eine Übererregbarkeit der glatten Muskelzellen beschrieben, welche auf ein durch Entzündungsmediatoren verändertes Ruhemembranpotenzial zurückgeführt wird (16, 20).

Vaskuläre Reaktionen: Angiogenesefördernde Faktoren v.a. VEGF (vascular endothelial growth factors) werden sezerniert, wodurch es zu einer Gefäßneubildung kommt. Diese bewirkt eine verstärkte Durchblutung der Schleimhaut, was zur Verengung der Atemwege beiträgt. Außerdem erhöhen Entzündungsmediatoren die Durchlässigkeit der Venolen, wodurch Ödeme entstehen können (16, 20).

Hyper- und Dyskrinie: Die submukösen Drüsen vergrößern sich und die Anzahl der Becherzellen nimmt zu. Diese Drüsen produzieren vermehrt Schleim, welcher die Atemwege verstopfen kann, wie es bei einem tödlichen Asthmaanfall geschieht. Die Interleukine 4 und 13 werden für die Hyper- und Dyskrinie verantwortlich gemacht (16, 20). Die Rezeptoren dieser beiden Interleukine sind der Angriffspunkt des Antikörpers Dupilumab (25).

Veränderte neurale Steuerung: Entzündungsmediatoren sensibilisieren die freigelegten Enden sensorischer Nervenfasern und fördern eine Proliferation der Nervenzellen. Es entsteht eine Hyperalgesie. Über den Parasympathikus wird Acetylcholin sezerniert, welches am Muskarinrezeptor andockt und somit eine Bronchokonstriktion bedingt. Auch Nervenzellen schütten proinflammatorische Zytokine aus (16).

Remodeling: Histopathologische Veränderungen des Respirationstraktes sind prinzipiell reversibel. Entsteht durch strukturelle Veränderungen eine irreversible Atemwegsobstruktion spricht man von Remodeling. Zu diesen strukturellen Veränderungen zählen: Fibrose, Hyperplasie und Hypertrophie der glatten Muskulatur, Angiogenese und Hyperplasie der Schleimdrüsen (16, 20).

1.3.6 Klinik

Klinisch manifestiert sich eine Trias aus Dyspnoe, Husten und auskultatorischem Giemen bzw. Brummen. Die Trias unterliegt einer hohen Variabilität. Beim extrinsischen Asthma treten die Symptome im Zusammenhang mit der jeweiligen Allergenexposition auf: Patient/en/innen mit intrinsischen Asthma klagen eher über Beschwerden in der späten Nacht bzw. in den frühen Morgenstunden. Die Lunge ist oftmals stark überbläht und somit das Zwerchfell abgesenkt. Durch den erhöhten Atemwegswiderstand neigen Asthmapatient/en/innen dazu diesen mit ihrer Atemhilfsmuskulatur zu überwinden. Im Extremfall wird der/die Asthmatiker/in dazu gezwungen seinen/ihren Oberkörper aufzustützen. Die Expiration ist verlängert. Typischerweise wird ein glasig-zäher Schleim abgehustet. Das Abhusten des zähen Schleimes kann sich als schwierig erweisen. Prodromalerscheinungen wie Engegefühl der Brust, Juckreiz oder Ängstlichkeit können vor einem Asthmaanfall auftreten. Aus der variablen Bronchokonstriktion im Anfall resultiert eine Störung der Sauerstoffverteilung. Somit sind die arteriellen pO_2 (Sauerstoffpartialdruck)-Werte häufig leicht erniedrigt. Ein solcher Anfall verursacht Angst bei dem/der Betroffenen, sodass dieser/e zu hyperventilieren beginnt. Folglich sinkt der pCO_2 (Kohlendioxidpartialdruck)-Wert ab. Ist die Konstriktion der Bronchien stark ausgeprägt, führt dies zu einer insuffizienten

Ventilation. In solch einer Situation steigt der pCO₂-Wert an. Das Leben des/der Asthmatik/ers/in ist gefährdet. Es ist kein suffizienter Luftstrom mehr vorhanden. Die Atmung beginnt sich zunehmend abzuflachen. Dadurch wird das Giemen des/der Patient/en/in immer leiser. Man spricht von einer „leisen Brust“ („silence chest“). Der Sympathikus beginnt zu reagieren. Der/Die Patient/in beginnt zu schwitzen und seine Herzfrequenz steigt. Bleibt die Besserung der Anfallssymptome für über 24 Stunden aus, unabhängig davon ob therapeutische Interventionen gesetzt wurden, spricht man von einem Status asthmaticus. Zusätzlich zum schon Beschriebenen können sich Zyanose, Pulsus paradoxus, sinkender Blutdruck, zunehmende Bewusstseinsstörung und Tachykardie bzw. Bradykardie manifestieren. Vor der Etablierung der ICS (inhaled corticosteroids) als wertvolles Therapeutikum wurde der Asthmaanfall zu den häufigsten internistischen Notfällen gezählt (16, 23, 26).

1.3.7 Differentialdiagnosen

Stimmbanddysfunktion

Ursache der Stimmbanddysfunktion ist eine paradoxe Adduktion der Stimmbänder vor allem beim Einatmen, wodurch ein inspiratorischer Stridor entsteht. Bei Asthma handelt es sich um ein expiratorisches Problem. Weitere Kennzeichen der Stimmbanddysfunktion sind: anfallsartiges Auftreten, Dyspnoe, Husten und das Auftreten nach physischer Betätigung. Charakteristisch sind physiologische Sauerstoffsättigung während des Anfalls sowie eine Lungenfunktion, die fast Normalwerte erreicht. Trotzdem werden die Anfälle oft als lebensbedrohlich beschrieben. Die Differentialdiagnose kann durch eine direkte Laryngoskopie gesichert werden (13, 27).

COPD

Die COPD (chronic obstructive pulmonary disease) stellt in der klinischen Praxis die häufigste Differentialdiagnose dar und gestaltet sich nicht immer einfach. Für eine COPD sprechen: Beginn über Jahre, Alter über 40 Jahre, keine allergische Komponente, Nikotinabusus, produktiver Husten, Fehlen von symptomfreien Intervallen, keine vollständige Reversibilität durch Bronchospasmolyse, dauerhafte

Lungenüberblähung, beschränkte Symptombesserung nach Kortikosteroidgabe und durch Emphyseme verringerte Diffusionskapazität (27-29).

Asthma cardiale

Dem Asthma bronchiale gemeinsam sind die Symptome Dyspnoe und Giemen. Die Ursache ist jedoch eine andere, nämlich eine manifeste Linksherzinsuffizienz. Diese führt durch eine Blutstauung zu einem Mukosa- bzw. Submukosaödem, welches hier die Obstruktion bedingt (29). Differentialdiagnostisch ist auf die typische (kardiale) Anamnese und feuchte Rasselgeräusche zu achten (13).

Eosinophilieassoziierte Erkrankungen

Zu diesen werden Löffler-Syndrom, chronisch eosinophile Pneumonie, trophische Eosinophilie, allergisch-bronchopulmonale Aspergillose und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis gezählt. Allen gemeinsam ist die Atemwegsobstruktion mit Blut- bzw. Atemwegseosinophilie (29).

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Entzündung, bei der in bis zu 70 % die Atemwege mitbetroffen sind. Im Verlauf der Sarkoidose kommt bei bis zu 50 % der Betroffenen zu einer Atemwegsobstruktion mit bronchialer Hyperreagibilität und Husten (29).

RADS (Reactive Airway Dysfunction Syndrom)

Ursächlich hierfür ist eine meist kurze, aber dafür starke Exposition mit gewissen inhalativen Noxen wie beispielsweise starker Rauch bei einem Brand. Obstruktion und bronchiale Hyperreagibilität können als Symptome auftreten und über Jahre bestehen bleiben. Für die Diagnose RADS sprechen ein Auftreten nach einem singulären Ereignis, bei dem große Mengen der Noxe inhaliert wurden, und eine negative Familienanamnese bezüglich Asthma (29).

1.3.8 Diagnostik

Die Diagnose Asthma bronchiale wird in der Regel klinisch gestellt, also anhand der Beschwerden des/der Betroffenen. Gängige Praxis ist es, diese Beschwerden zusätzlich zu objektivieren. Dafür ist die Lungenfunktionsdiagnostik das Mittel der Wahl, falls notwendig auch in Verbindung mit einer gezielten Provokation (16).

Lungenfunktionsdiagnostik

Grundlagen der Lungenfunktionsdiagnostik

Mittels Spirometer wird die Geschwindigkeit des Atemflusses durch ein Mundstück aufgezeichnet. Zu Beginn wird der/die Patient/in aufgefordert, normal zu atmen, um die Atmung in Ruhe aufzuzeichnen. Gefolgt vom Tiffeneau-Manöver, womit der FEV-1 (Forced expiratory pressure in 1 second)-Wert und der PEF (peak expiratory flow) bestimmt werden können. Der/Die Patient/in erhält die Aufforderung, maximal zu expirieren gefolgt von einer raschen maximalen Inspiration. Wiederum sollte der/die Patient/in schnellstmöglich expirieren. Die gemessenen Werte schwanken abhängig von der Compliance und der adäquaten Ausführung (30, 31).

Die wichtigste Darstellungsform der Spirometrie ist die Flussvolumenkurve, welche die zeitliche Volumenänderung beschreibt. Physiologisch steigt diese vom Nullpunkt ausgehend stark an bis zu ihrer Spitze. Nun sinkt sie kontinuierlich ab, bis die x-Achse geschnitten wird. Durch diesen ersten Abschnitt wird die Expiration beschrieben. Der Kurvenverlauf der Inspiration sieht halbkreisförmig aus. Er startet am Ende der Expiration und verläuft wieder in den Nullpunkt. Die Kurve ist somit nie unterbrochen. Wichtige Parameter wie die FVC (forced vital capacity) und die FEF (Forced expiratory flow) sind aus der Kurve ablesbar. Die FEF beschreibt den maximalen expiratorischen Fluss. Er wird in Bezug zum prozentuellen bereits expirierten FVC angegeben (18, 30).

Prinzipiell kann man in der Spirometrie zwischen statischen und dynamischen Messverfahren differenzieren. Bei statischen Messungen ist nur das bewegte Volumen von Bedeutung. Dynamische Messungen berücksichtigen die Zeit, in der ein gewisses Volumen bewegt wird. Die bedeutendste statische Größe ist die forcierte Vitalkapazität. Dabei handelt es sich um die Vitalkapazität, welche in

maximaler Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann. Das forcierte expiratorische Volumen (FEV-1) entspricht jenen Volumen, das innerhalb einer Sekunde nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Sie ist eine dynamische Größe. Große Menschen besitzen größere Lungen und können somit mehr Volumen bewegen. Ihre FEV-1 ist verhältnismäßig größer. Um keine verfälschten Werte zu erhalten, wird das FEV-1 meist im Verhältnis zur FVC angegeben. Physiologisch sollte jeder in der Lage sein, 70 % seiner FVC in einer Sekunde zu expirieren (30, 32).

Der Peak Expiratory Flow (PEF), auch expiratorischer Spitzenfluss genannt, ist der maximale Atemstrom bei Expiration. Das Peak-Flow-Meter ist ein einfaches Gerät, bei dem der/die zu Untersuchende gegen einen beweglichen Widerstand bläst. Das Ergebnis wird in Liter pro Sekunde angegeben. Das Peak-Flow-Meter liefert zwar nicht den akkuratesten Wert, jedoch besitzt diese Methode den Vorteil von dem/der Patient/en/in direkt zu Hause durchgeführt werden zu können. Die Ganzkörperplethysmographie ist ein Untersuchungsverfahren, bei dem der/die Patient/in in einer luftdicht verschlossenen Kabine sitzt. Von Bedeutung sind hierbei das größere eingeschlossene Volumen der Kabine und das kleinere ebenfalls eingeschlossene Volumen der Lunge. Durch die Einatmung wird die Luft der Kammer komprimiert. Während die Ausatmung die Kammer dekomprimiert. Der/Die Patient/in atmet in ein Mundstück. So können gleichzeitig die Druckänderungen des Mundraumes, welche denen der Alveolen entsprechen, und der Kammer gemessen werden. Da die physikalischen Größen Druck, Temperatur, Volumen und Gasmenge über die Gasgleichungen miteinander in Beziehung gebracht werden können, lassen sich die funktionelle Residualkapazität und das Residualvolumen berechnen. Auch der Atemwegwiderstand kann über die Ganzkörperplethysmographie ermittelt werden (32).

Lungenfunktion bei Asthma bronchiale

Bei Asthma bronchiale sind FEV-1-Wert als auch das Verhältnis von FEV-1-Wert zur FVC reduziert. Dem FEV-1-Wert wird eine gute Korrelation bezüglich der Evaluierung des Fortschreitens der Krankheit und der Verbesserung unter Therapie nachgesagt. Der PEF ist ebenfalls reduziert. Der Peak Flow weist, wie es

für Asthma typisch ist, eine starke Variabilität auf (16). Die Messungen sollten zweimal täglich erfolgen (morgens und abends). Die Werte werden in einem „Asthmatagebuch“ notiert. Durch das Protokollieren lässt sich oftmals eine Ursache identifizieren z. B. Tierhaare. Charakteristisch für Asthma bronchiale sind folgende Beobachtungen: Die morgendliche Messung ergibt geringere Werte, als die der abendlichen Messung. Nach einer SABA (Short-acting beta-agonist)-Inhalation werden höhere PEF-Werte gemessen als zuvor. Inhalative Beta-2-Mimetika führen mindestens zu einer PEF Verbesserung von 15 % (29).

Eine obstruktive Ventilationsstörung, wie sie bei Asthma bronchiale vorliegt, zeigt sich in der Flussvolumenkurve folgendermaßen: Expiratorische wie auch inspiratorisch Flussgeschwindigkeiten sind reduziert. Die Kurve präsentiert sich kleiner und zeigt während der Expiration eine konkave Delle (14).

Wird in der Spirometrie eine Obstruktion beschrieben, muss ein Reversibilitätstest durchgeführt werden. Dabei wird zuerst eine Spirometrie durchgeführt. Dann wird ein SABA inhaliert und 15 Minuten später die Spirometrie wiederholt. Auch die maximale Akut-Reversibilitätstestung kann angewandt werden. Dabei werden zusätzlich zum SABA vier Hübe eines Anticholinergikums verabreicht, hierbei erfolgt die wiederholte Testung erst nach 45 Minuten. Von Bedeutung ist die Verwendung eines Spacersystems, da der/die Patient/in oftmals noch nicht auf einen Inhalator geschult worden ist. Kann durch die Reversibilitätstestung der FEV-1-Wert um über 20 % verbessert werden, so kann mit einer hohen Treffsicherheit die Diagnose Asthma bronchiale gestellt werden. Jedoch zeigen nicht alle Asthmatiker/innen diese charakteristische Akut-Reversibilität. Falls keine Akut-Reversibilität eintritt, sollte eine Langzeit-Reversibilitätstestung durchgeführt werden. Dafür erhält der/die Patient/in über 7-10 Tage oral 20-30 mg Prednisolon zusätzlich zu den SABA. Besteht eine Reversibilität, kann von Asthma bronchiale gesprochen werden. Besteht kaum Reversibilität, kann bei entsprechender Symptomkonstellation von einer COPD ausgegangen werden. Ist die Obstruktion reversibel, aber bleibt die Normalisierung der Lungenfunktion aus, ist die Diagnose Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS) wahrscheinlich (18, 33).

Allergologische Diagnostik

Steht die Diagnose allergisches Asthma bronchiale im Raum, so kann durch den Prick-Test (Intrakutantest) das ursächliche Allergen erkannt werden (18). Dieser wird wie folgt durchgeführt: An der Volarseite des Unterarms werden mit einem geeigneten Stift Zahlen aufgetragen, dabei ist auf einen ausreichenden Abstand zu achten. Die zu testenden Allergene werden jeweils neben einer der Zahlen aufgebracht. Durch den Zusatz von Glycerin verrinnen diese Tropfen nicht. Auch Histamin als sogenannte Positiv-Kontrolle und NaCl (Natriumchlorid) als Negativ-Kontrolle werden aufgetragen. Die Positiv-Kontrolle sollte bei jedem/r Patient/en/in eine Reaktion ausgelöst, anderenfalls ist die erforderliche Reaktivität nicht gegeben und der Test kann nicht gewertet werden. Dem gegenüber darf die Negativ-Kontrolle nicht zu einer Reaktion führen. In diesem Fall wäre die Haut hyperreagibel und der Test ist ebenfalls nicht verwertbar. Mit Hilfe einer Prick-Lanzette wird in die Haut eingestochen, wodurch ein Kontakt zu den subkutan liegenden Mastzellen hergestellt wird. Dabei wird empfohlen für jedes Allergen eine neue Prick-Lanzette zu verwenden. Im Falle einer Sofortreaktion degranulieren subkutane Mastzellen und es kommt zu Rötung, Quaddelbildung und Juckreiz. Nach 15 bis 20 Minuten Allergenkontakt kann der Test ausgewertet werden. Bei der Beurteilung ist die Quaddelgröße der wichtigste Parameter. Kleine Quaddeln (Durchmesser von 1-2 mm) haben nur eine beschränkte Aussagekraft. Ihren Ursprung kann auch in einer mechanischen Irritation begründet liegen. Das Ausmaß der Reaktion auf die applizierten Allergene unterliegt einer starken individuellen Schwankung. Das macht die Positiv- und Negativ-Kontrolle besonders wichtig. Der Prick-Test darf nur beurteilt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Die Histaminquaddel muss mindestens eine Größe von 3 mm erreichen. Es darf sich kein NaCl-Quaddel bilden. Der Allergenquaddel muss mindestens die Größe des Histaminquaddels erreichen (34, 35). Der Prick-Test kann jedoch nie eine Allergie beweisen. Er zeigt nur, dass eine Sensibilisierung vorliegt. Bei Gräserpollen ist beschrieben, dass jeder 3. bis 4. Prick-Test ein positives Ergebnis liefert, obwohl gar keine Gräserpollenallergie vorliegt.

Die Relevanz im Alltag kann am besten mit einem Provokationstest ermittelt werden. Es wird hierbei die nasale Provokation bevorzugt. Ein inhalativer Provokationstest ist in folgenden Situationen indiziert: Bei Verdacht auf einen

falsch negativen nasalen Provokationstest, bei nicht Durchführbarkeit des nasalen Provokationstestes aufgrund starker nasaler Obstruktion, wenn im Zuge eines Gutachtens eine Kausalität bestätigt werden muss und bei fraglichem Berufsasthma (18).

Exhalierendes NO

Das fraktionierte exhalierendes Stickstoffmonoxid korreliert nicht besonders gut mit der Sputum- und Bluteosinophilie. Vor allem bei Asthmatypen, bei denen die Typ-2-Atemwegsinflammation überwiegt, ist FENO erhöht (11).

Bei einigen Asthmaphänotypen bleibt der FENO-Wert im Normalbereich, während auch eine Reihe von anderen Erkrankungen wie eosinophile Bronchitis und allergische Rhinitis erhöhte FENO-Werte aufweisen. Des Weiteren sind einige Faktoren beschrieben, die den FENO-Wert modifizieren können. Während einer Bronchokonstriktion, in der frühen Phase der allergischen Reaktion und bei Rauchern werden niedrigere Werte erzielt. FENO kann durch eine virale Atemwegsinfektion sowohl höhere als auch niedrigere Werte annehmen (11, 36).

All dies führt dazu, dass sich die FENO-Messung nicht als wertvolles Werkzeug zur Asthmadignosestellung etabliert hat. Bei Erwachsenen, welche zuvor keine Kortikosteroidbehandlung erhalten hatten, war ein FENO von über 50 Teile pro Milliarde (ppb) mit einem guten Kurzzeitansprechen der ICS-Therapie assoziiert. Über den Langzeitnutzen gibt es derzeit noch keine ausreichenden Daten. Somit kann aufgrund eines niedrigen FENO-Wertes nicht von der Standardtherapie mittels ICS abgeraten werden (11).

Diagnose der bronchialen Hyperreagibilität

In manchen Fällen deuten Symptome und Anamnese auf Asthma bronchiale hin, aber der Normalbefund der Lungenfunktion spricht dagegen. Hier ist eine Provokation zur Erfassung der bronchialen Hyperreagibilität indiziert. Bei milden Asthmaformen kann die bronchiale Obstruktion nicht durch die Spirometrie erfasst werden. Manifestiert sich durch die bronchiale Provokation keine Hyperreagibilität, ist die Diagnose Asthma bronchiale sehr unwahrscheinlich. Es können

unterschiedliche Arten von Provokationstests zur Anwendung kommen. Zu diesen zählen: Eine Provokation durch inhalative Pharmaka, eine physische Provokation auf einem Laufband oder mittels „Free-Running-Test“, welcher bei Kleinkindern zum Einsatz kommen kann, und die Kaltluftprovokation (37, 38).

Am gängigsten ist die medikamentöse Provokation mittels Methacholin oder Histamin. Dabei wird die Konzentration des Pharmakons ermittelt, bei der das FEV-1 um 20 % absinkt. Des Weiteren kann Mannitol verwendet werden, um ein Belastungsasthma nachzuweisen (16, 37). Für die Auswertung der bronchialen Provokation sollte die Ganzkörperplethysmographie verwendet werden (38).

2 Material und Methoden

Um die Neuerungen, welche die individualisierten auf Antikörper basierenden Therapien mit sich bringen, darzustellen, wurde auf Basis einer kritischen Literaturrecherche diese systematische Übersichtsarbeit erstellt. Begründet in den Neuzulassungen von zahlreichen Antikörpern und der Menge an aktuellen Studien wurde die Erkrankung Asthma bronchiale als beispielhafte Darstellung der Möglichkeiten einer antikörperbasierten Therapie ausgewählt.

Für diese umfangreiche Recherche wurden auf den Fachbuch- und E-Journalbestand der Bibliothek der medizinischen Universität Graz, Onlinedatenbanken wie Pubmed und Google Scholar, Therapieleitlinien der Global Initiative for Asthma, die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie und ClinicalTrials.gov zugegriffen, um zu den erforderlichen Informationen zu gelangen. Angesichts der Gewährleistung einer hohen Qualität dieser Arbeit wurden Artikel bevorzugt aus renommierten Fachzeitschriften wie dem „The New England Journal of Medicine“ und „The Lancet“ entnommen. In Bezug auf Aktualität habe ich mich vor allem im antikörperbezogenen Teil, sofern möglich, auf Literatur mit einem Publikationsdatum innerhalb der letzten 5 Jahre beschränkt. Zitiert wurde im Vancouver-Stil, dafür wurde EndNote X9 als Zitationsprogramm herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Antikörper

Wie in vielen Bereichen der Medizin hat die personalisierte Therapie auch in der Behandlung von Asthma an Bedeutung gewonnen. Ausschlaggebend war unter anderem das bessere pathophysiologische Verständnis der Erkrankung. Trotz der allgemeinen Diagnose Asthma bronchiale ist die damit beschriebene Gruppe von Patient/en/innen heterogen. Somit konnte Asthma in therapeutisch relevante Phänotypen bzw. Endotypen eingeteilt werden. Eine möglichst genaue Zuteilung in Subgruppen ist hier von Vorteil, spezifische Marker erleichtern dies (vergl. Abbildung 1) (39).

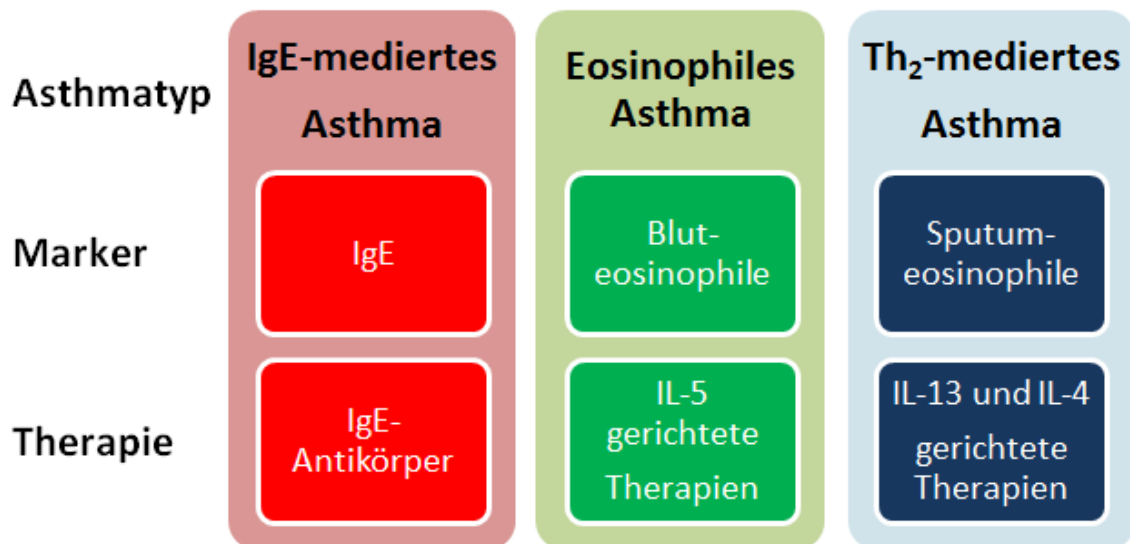


Abbildung 1 Die Wahl des Antikörpers anhand des Asthmatyps

Quelle: in Anlehnung an Christian Taube. Bronchial asthma: is personalized therapy on the horizon? 2014 (39)

3.1.1 Omalizumab

Omalizumab war der erste und lange Zeit auch der einzige monoklonale Antikörper, der in der Therapie von Asthma bronchiale zugelassen wurde (40). Es ist ein Immunglobulin-E-Antikörper (IgE-Ak), der mit dem Fc-Teil des IgEs in Interaktion tritt und somit die Bindung des Immunglobulins an die Fc-Rezeptoren von basophilen Granulozyten und Mastzellen verhindert (41).

Omalizumab repräsentiert eine „targeted therapy“, die sich gegen den Phänotyp des allergischen Asthma bronchiale richtet (40). Omalizumab ist ab einem Alter von 6 Jahren bei erhöhten IgE-Spiegeln erprobt. Doch die absolute Höhe der IgE-Spiegel korreliert nicht gut mit dem Therapieansprechen. Der wichtigste Faktor scheint ein Vorliegen eines T₂-High-Endotyps in der Entzündungsreaktion zu sein. Dieser ist durch erhöhte FENO-Werte und eine Bluteosinophilie gekennzeichnet (21). Doch hier zeigen sich Widersprüche in der Literatur. Gemäß einer prospektiven multizentrischen Studie mit 806 Proband/en/innen konnte Omalizumab unabhängig vom Biomarkerstatus die Exazerbationsrate, die Hospitalisierungsrate und den Asthmakontrolltest-Score verbessern (42). Omalizumab hat sich mittlerweile in über 10 Jahre klinischer Praxis bewährt und repräsentiert noch immer den einzigen zugelassenen Antikörper gegen IgE (40).

Wirkmechanismus

Die beiden Cε3-Domänen des IgEs werden selektiv von Omalizumab gebunden, auf welche Weise dreiteilige oder sechsteilige Immunkomplexe entstehen. Diese kleinen Immunkomplexe sind gut löslich und können schließlich durch das mononukleäre Phagozytensystem abtransportiert werden (43, 44). Omalizumab verhindert die Degranulation von Mastzellen, die Synthese von Zytokinen und die Freisetzung von Eicosanoiden (45, 46). Über die Interaktion mit gewissen Schlüsselzytokinen und Wachstumsfaktoren leitet der Antikörper auch den apoptotischen Tod der Mastzelle ein. Gemäß einem ähnlichen Prinzip werden auch eosinophile Granulozyten in die Apoptose geschickt (47).

Die Interaktion mit den B-Lymphozyten wird verhindert, wodurch die IgE-Synthese vermindert ist. Omalizumab führt zu einer Bindung der IgE im Blut. Demzufolge sinkt der IgE-Serumspiegel um 96-99 %. Aufgrund des kompetitiven Charakters der IgE-Bindung muss die Konzentration von Omalizumab die IgE-Konzentration um das 7 bis 15-fache übertreffen. Die korrekte Dosierung sollte auf Basis des

Serum-IgE und des Körpergewichts ermittelt werden. Die korrekte Dosierung lässt sich ebenfalls nach einer subkutanen Verabreichung des Medikamentes aus dem Serumspiegel des IgE bestimmen. Die IgE-Konzentration sollte um 84 bis 99 % abgesunken sein (40).

Effizienz

In einem systematischen Review wurden Daten von insgesamt 25 Studien zusammengefasst, in denen Patient/en/innen Omalizumab sowohl subkutan als auch inhalativ und intravenös verabreicht bekamen. In 19 Studien davon wurde der Nutzen von subkutanem Omalizumab zusätzlich zur Kortikosteroid-Therapie betrachtet. Patient/en/innen mit mittlerem bis schwerem Asthma erlitten unter Omalizumab um 26 % weniger Exazerbationen, unter Placebo waren es nur 16 %. Subkutanes Omalizumab konnte die Hospitalisierungsrate um 3 % senken, Placebos nur um 0,5 %. Proband/en/innen, welche subkutanes Omalizumab erhielten, konnten ihre tägliche ICS-Dosierung signifikant reduzieren und konnten auch häufiger ihre ICS komplett absetzen als die Placebogruppe. Orale Kortikosteroide konnten jedoch nicht signifikant reduziert werden. Des Weiteren ist der Gebrauch von SABA unter ICS-Basistherapie durch Omalizumab zurückgegangen. Kein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen den beiden Gruppen, wenn beide sowohl ICS als auch OCS (oral corticosteroids) als Controller erhielten (48).

Medikamentensicherheit

Omalizumab gilt als gut toleriertes Pharmakon mit einem günstigen Sicherheitsprofil. Das häufigste unerwünschte Ereignis stellen lokale Reaktionen an der Einstichstelle dar. Gelegentlich berichten Patient/en/innen von Kopfschmerzen, Übelkeit und Abgeschlagenheit. Obwohl Omalizumab als nicht anaphylaktisch gilt, werden sehr selten allergische Reaktionen beschrieben. Selten wurde ein Churg-Strauss-Syndrom in Zusammenhang mit der Omalizumab-Behandlung beobachtet (49-51).

Das Churg-Strauss-Syndrom, auch Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, ist eine chronisch entzündliche Kleingefäßvaskulitis, die in erster Linie die oberen Atemwege und die Lunge betrifft (52).

Es bestehen aber erhebliche Zweifel bezüglich eines kausalen Zusammenhangs. Derzeit vermutet man, dass Omalizumab ein Churg-Strauss-Syndrom demaskiert, welches ursächlich mit einer hohen Dosis an systemischen Kortikosteroiden in Verbindung steht. Paradoxe Weise wird Omalizumab sogar als mögliche Therapie des Churg-Strauss-Syndromes ins Spiel gebracht (53).

IgE spielen eine wichtige Rolle in der Immunantwort gegenüber Parasiten. Trotzdem wird nur ein geringer Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Wurmerkrankungen beschrieben (54). Aus diesem Grund sollten Patient/en/innen, die in Ländern leben, in denen parasitäre Erkrankungen endemisch sind, darüber aufgeklärt werden. In Bezug auf kardiovaskuläre Risiken wird Omalizumab als unbedenklich eingestuft. Während der Schwangerschaft kam es durch die Einnahme des Antikörpers zu keiner erhöhten Spontanabortrate. Zusätzlich wurden durch die Medikation in der Schwangerschaft keine Zunahme von schweren kongenitalen Anomalien oder Small-for-Gestational-Age-Neugeborenen beobachtet (40).

3.1.2 IL-5 gerichtete Therapien

Eosinophile Granulozyten benötigen für deren Differenzierung, Migration und Aktivierung IL-5. Physiologisch befindet sich nur eine geringe Zahl an eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen. Eine erhöhte Anzahl, wie sie bei Asthma bronchiale vorkommen kann, führt zu Remodeling, Bronchokonstriktion und Angiogenese (21, 55). Laut Studien wirkt sich eine reduzierte Eosinophilie der Atemwege positiv auf den Krankheitsverlauf aus. Eine Sputumeosinophilie ist mit einem Kontrollverlust assoziiert (56). Derzeit sind 3 monoklonale Antikörper mit Wirkung gegen IL-5 auf dem Markt erhältlich: Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab (21).

3.1.2.1 Mepolizumab

Wirkmechanismus

Mepolizumab bindet direkt an IL-5, wodurch der Bindung an den IL-5-Rezeptor auf eosinophilen und basophilen Granulozyten entgegengewirkt wird. Demzufolge wird die Migration, Differenzierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen gebremst. Zusätzlich exprimieren eosinophile und basophile Granulozyten reduzierte Mengen an IL-5-Rezeptoren. Blut- und Gewebseosinophilie werden somit gesenkt (21).

Indikation

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat seit 2005 eine monatliche Dosis von 100 mg Mepolizumab für die Therapie des schweren eosinophilen Asthmas ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Eine Grenze von mindestens 300 Zellen/ μ L wird oftmals als Grenzwert für die Therapie herangezogen (21). In einer retrospektiven Analyse von 2 randomisierten kontrollierten Studien wurden die Proband/en/innen, welche Mepolizumab bekamen, nach ihrer Bluteosinophilie in Gruppen eingeteilt. Dabei ergab sich, dass es bereits ab 150 Zellen/ μ L zu einer klinisch relevanten Besserung der Exazerbationsrate kam (57).

Effizienz

Die ersten Studien zu Mepolizumab konnten keinen Rückgang der Symptomatik unter Therapie beschreiben. Die Proband/en/innen der ersten Studie litten an

mildem Asthma bronchiale und wurden zusätzlich nur mit einem Beta-2-Mimetikum behandelt (58-60). In der zweiten Studie wurden Proband/en/innen mit persistierendem Asthma unter ICS-Therapie eingeschlossen. Keiner dieser Studien bezog sich auf die Bluteosinophilie (58, 61). Es konnte aber eine Reduktion der Sputum- und Bluteosinophilie beschrieben werden (58, 62). Für nachfolgende Studien erfolgte die Rekrutierung von Patient/en/innen mit erhöhter Blut- (≥ 300 Zellen/ μL) oder Sputumeosinophilie ($\geq 3\%$). Nun war eine niedrigere Exazerbationsfrequenz und reduzierter Bedarf an systemischen Kortikosteroiden zu beobachten (58, 63-65). Nach diesem Erfolg wurde die DREAM-Studie durchgeführt (58). Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, welche an insgesamt 81 Zentren in 13 Ländern zwischen November 2009 und Dezember 2011 durchgeführt worden ist. 621 Patient/en/innen im Alter von 12 bis 74 Jahren, mit einer Vorgeschichte von schwerem rezidivierendem Asthma und einer eosinophilen Entzündungsreaktion wurden beinahe gleichmäßig einer von 4 Gruppen zugewiesen. Eine Gruppe erhielt ein Placebo (100 ml 0,9 % NaCl), während die anderen Gruppen intravenös Mepolizumab in folgenden Dosierungen verabreicht bekamen: 75 mg, 250 mg und 750 mg. Betrachtet wurden klinisch relevante Asthmaexazerbationen, zu welchen stationäre Aufnahmen, Aufsuchen der Notaufnahme und die Behandlung mit oralen Kortikosteroiden gezählt wurden. Die Placebogruppe erlitt 2,4 Exazerbationen pro Jahr, die 75-mg-Gruppe 1,24 Exazerbationen pro Jahr, die 250-mg-Gruppe 1,46 Exazerbationen pro Jahr und die 750-mg-Gruppe

1,15 Exazerbationen pro Jahr und Patient/in. Somit konnte Mepolizumab die Exazerbationsfrequenz bei Patient/en/innen mit schwerem eosinophilen Asthma senken. Die höchste Dosierung konnte die Exazerbationsfrequenz zwar am stärksten senken, doch es ist davon auszugehen, dass sich die 75 mg-Dosierung nahe an der Spitze der Dosis-Wirkungskurve befindet (58, 66). Daraufhin wurde in der randomisierten und doppelblinden SIRIUS-Studie der glukokortikoidsparende Effekt von Mepolizumab ermittelt. Dabei erhielten 135 Patient/en/innen entweder alle 4 Wochen für insgesamt 20 Wochen 100 mg Mepolizumab oder ein Placebo. Exazerbationsfrequenz, Asthmakontrolle und Medikamentensicherheit waren weitere Zielgrößen der Studie. Der Median der Glukokortikoid-Dosisreduktion lag bei 50 % in der Mepolizumab-Gruppe verglichen mit der Anfangsdosierung. Die Dosierung in der Placebogruppe konnte nicht reduziert werden. Trotz der

niedrigeren Dosierung von Glukokortikoiden widerfuhren der Mepolizumab-Gruppe jährlich 32 % weniger Exazerbationen. Außerdem konnte im Vergleich zur Placebogruppe der Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ-5), welcher die Schwere der Asthmasymptomatik beschreibt, um 0,52 Punkte reduziert werden. Bezüglich der Sicherheit lieferten Mepolizumab und das Placebo ähnliche Ergebnisse (58, 67). In der MENSA-Studie wurden 576 Patient/en/innen, die trotz hoher ICS-Dosierung an rezidivierenden Exazerbationen und eosinophilen Entzündungsreaktionen litten, in 3 Gruppen eingeteilt. Alle 4 Wochen für 32 Wochen bekamen die Proband/en/innen 75 mg intravenöses Mepolizumab, 100 mg subkutanes Mepolizumab oder ein Placebo verabreicht. Neben der Exazerbationsfrequenz als primäre Zielgröße wurden auch FEV-1 und ACQ-5 als Zielgrößen herangezogen. Im Vergleich zur Placebogruppe konnte die Exazerbationsfrequenz um 47 % (intravenöses Mepolizumab) bzw. 53 % (subkutanes Mepolizumab) gesenkt werden. Verglichen mit der Messung am Anfang der Studie wurde am Ende der 32. Woche ein um 100 ml (intravenöses Mepolizumab) bzw. 98 ml (subkutanes Mepolizumab) vergrößertes FEV-1 gemessen. Im Gegensatz zur Placebogruppe konnten im ACQ-5 ein um 0,42 (intravenöses Mepolizumab) bzw. 0,44 (subkutanes Mepolizumab) höherer Wert erzielt werden. In Bezug auf die Sicherheit ergaben sich - wie schon in der SIRIUS-Studie - keine wesentlichen Unterschiede. Somit stellt sowohl die intravenöse als auch die subkutane Applikation von Mepolizumab eine effektive Therapieform für Asthma mit einer hohen eosinophilen Komponente dar (58, 68). Hinsichtlich der Therapiedauer bzw. der Therapiebeendigung gab es noch kein etabliertes Vorgehen. Deshalb wurde im Anschluss an eine 12-monatige placebokontrollierte Mepolizumab-Studie mit 56 Patient/en/innen eine Follow-up-Studie durchgeführt. Die Proband/en/innen wurden für ein Jahr alle 3 Monate einbestellt. In den ersten 3 Monaten gab es einen Anstieg der Eosinophilen im Blut von 45 Zellen/ μ L auf 125 Zellen/ μ L. In den nächsten 3 Monaten stieg dieser Wert auf 295 Zellen/ μ L an. Auch die Asthmaexazerbationen erhöhten sich in den ersten 3 Monaten nach Absetzen der Therapie um 0,56 Exazerbationen pro Patient/in. Am Ende des 6. Monats war die Exazerbationsfrequenz um den Faktor 1,2 angestiegen. Diese Studie zeigt einen möglichen Nutzen einer kontinuierlichen Mepolizumab-Therapie auf (58, 69).

Medikamentensicherheit

Sowohl in der MENSA-Studie (20 % gegenüber 16 %) als auch in der SIRIUS-Studie (30 % gegenüber 18 %) traten mehr unerwünschte Ereignisse in der Mepolizumab-Gruppe als in der Placebogruppe auf. Studienabbrüche gab es in beiden Gruppen wenige. Bei allen häufigen unerwünschten Ereignissen handelte es sich um nicht asthmatische Ereignisse. Kopfschmerz war das am häufigsten beschriebene unerwünschte Ereignis, gefolgt von einer lokalen Reaktion an der Einstichstelle, Rückenschmerzen und Abgeschlagenheit. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle stellen am Beginn der Behandlung das häufigste unerwünschte Ereignis dar und werden mit zunehmender Therapiedauer immer rarer. Insgesamt waren diese Reaktionen milde bis moderat und meistens in wenigen Tagen verschwunden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien in der Mepolizumab-Gruppe sogar seltener beschrieben, als in der Placebogruppe. Systemische Reaktionen inklusive Hypersensitivitätsreaktionen werden in DREAM, MENSA und SIRIUS in 10 % der Fälle in der Mepolizumab-Gruppe beobachtet (7 % in der Placebogruppe). Meistens traten diese Reaktionen akut auf, doch auch verspätete Reaktionen sind beschrieben. Im Falle einer Hypersensitivitätsreaktion ist das Absetzen des Medikaments empfohlen. Bei der gemeinsamen Auswertung von MENSA und SIRIUS zeigte sich, dass sich 2 Personen mit Herpes Zoster infizierten (gegenüber keinem/r Betroffenen in der Placebogruppe). Somit sollte eine Impfung gegen Varizella-Zoster-Virus vor der Therapie mit Mepolizumab in Erwägung gezogen werden. In der COSMOS-Studie konnte gezeigt werden, dass auch die Langzeitverträglichkeit von Mepolizumab weitgehend der ermittelten Verträglichkeit der MENSA und SIRIUS-Studie entspricht (67, 68, 70).

3.1.2.2 Reslizumab

Wirkmechanismus

Reslizumab ist ein IL-5-Antagonist mit einer hohen Affinität zum IL-5 (71). Er bindet das Zytokin an der Stelle, welche für die Interaktion mit dem IL-5-Rezeptor-Komplex auf der Oberfläche der eosinophilen Granulozyten verantwortlich ist (72). Im Labor wird eine Konzentration von 0,5 nmol/L benötigt, um die Hälfte der Rezeptoren zu binden (71). Endresultat ist eine verringerte Produktion, Aktivität und ein verringertes Überleben der eosinophilen Granulozyten. Insgesamt ist der Wirkmechanismus jedoch noch nicht vollständig geklärt (71, 73). In mehreren randomisierten Studien konnte Reslizumab die Eosinophilie des Blutes senken. Dabei korrelierten hohe Reslizumab-Spiegel mit einer niedrigen Eosinophilie des Blutes. Innerhalb von 120 Tagen nach der Beendigung der Reslizumab-Therapie glichen sich die Blutspiegel der eosinophilen Granulozyten wieder den Anfangswerten an. Des Weiteren wurde ein signifikanter Abfall der Sputumeosinophilie unter Reslizumab beobachtet (73).

Effizienz

In 2 multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Phase-III-Studien, welche beide von 2011 bis 2014 stattfanden, wurden insgesamt 953 Proband/en/innen gleichmäßig entweder der Reslizumab- oder der Placebogruppe zugewiesen. Dabei waren Proband/en/innen aller 5 Kontinente involviert. Um in die Studie eingeschlossen zu werden mussten sich die Patient/en/innen im Alter von 12 bis 75 Jahren befinden, trotz einem mittel bis hoch dosierten ICS an unkontrolliertem Asthma leiden, mindestens eine Exazerbation im letzten Jahr aufweisen, sowie mindestens 400 eosinophile Granulozyten pro μL Blut besitzen. Verabreicht wurden 3 mg Reslizumab pro Kilogramm Körpergewicht bzw. Placebo intravenös alle 4 Wochen für die Dauer eines Jahres. In beiden Studien konnte die Exazerbationsfrequenz signifikant gesenkt werden. Das relative Risiko der ersten Studie betrug 0,5 und das der zweiten nur 0,41 (74).

In einer weiteren Studie erfüllten 315 Patient/en/innen die Einschlusskriterien und wurden zufällig auf 3 Gruppen aufgeteilt. Eine Mindestanzahl von Exazerbationen war bei dieser Studie nicht Teil der Einschlusskriterien, die restlichen Kriterien

waren ident mit den beiden zuvor genannten Phase-III-Studien. 2 Gruppen erhielten Reslizumab (mit einer Dosierung von 0,3 mg/kg bzw. 3 mg/kg) und die andere ein Placebo. Alle 4 Wochen für 16 Wochen wurde die Medikation verabreicht. Das FEV-1 konnte sich signifikant um 115 ml (0,3 mg/kg Dosierung) bzw. 130 ml (3 mg/kg Dosierung) vergrößern. Die höhere Reslizumab-Dosierung reichte aus, um sowohl die FVC (Steigerung um 130 ml) als auch die FEF₂₅ %-₇₅ % (Steigerung um 233 ml/s) in einem klinisch relevanten Maß zu erhöhen. Reslizumab konnte den Asthma Control Questionnaire (ACQ) und den Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) verbessern (75).

Jedoch nur in dem zuletzt genannten Score konnte mit der 3-mg/kg-Dosierung ein relevanter Unterschied erreicht werden. Asthmasymptome gemessen am „Asthma Symptom Utility Index“ konnten gelindert werden. Der bedarfsorientierte Gebrauch von SABA konnte reduziert werden. Insgesamt führte Reslizumab zu einem Vorteil bei ausgewähltem Kollektiv, wobei die 3-mg/kg-Dosierung der niedrigeren Dosierung in den ermittelten Ergebnissen, bei ähnlichem Sicherheitsprofil, überlegen war (75).

Medikamentensicherheit

Durch die gemeinsame Auswertung von mehreren placebokontrollierten Studien, die den Antikörper Reslizumab untersucht haben, zeigte sich, dass das Sicherheitsprofil der Reslizumab-Gruppen ziemlich genau dem der Placebogruppe entspricht. Prozentuell gesehen wurden in den Placebogruppen sogar mehr unerwünschte Ereignisse beschrieben (12 % gegenüber 13 %). Zu einem durch unerwünschte Ereignisse bedingten Therapieabbruch kam es in beiden Gruppen jeweils in 5 % der Fälle. Mit 2 % in beiden Gruppen waren Kopfschmerzen das häufigste unerwünschte Ereignis (73). Zu den weiteren beschriebenen unerwünschten Ereignissen werden eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik, obere Atemwegsinfektionen und Nasopharyngitis gezählt (74). Bei 0,58 % der Patient/en/innen, welchen Reslizumab verabreicht wurde, wurden erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte im Blut gemessen (gegenüber 0,27 % in der Vergleichsgruppe). Diese Enzymerhöhung blieb jedoch stets asymptomatisch, war nur vorübergehend und führte zu keinem Therapieabbruch. In dieser gemeinsamen Auswertung kam es in 0,3 % der Fälle zu einer therapiebedingten allergischen Reaktion. In der Placebogruppe kam es zu keinem

Zwischenfall diesbezüglich. Die allergischen Reaktionen erfolgten jeweils während bis spätestens 20 Minuten nach der Infusion von Reslizumab. Da eine allergische Reaktion ein potenziell lebensbedrohliches Ereignis darstellt, sollten Patient/en/innen für die entsprechende Zeitspanne nach der Infusion überwacht werden. Sollte diese anaphylaktische Reaktion eintreten, ist die Infusion sofort zu beenden. Von nun an besteht eine Kontraindikation für den/die Patienten/in für Reslizumab (73).

Indikation

Innerhalb der Europäischen Union ist Reslizumab als Therapieerweiterung für Erwachsene mit schwerem eosinophilen Asthma bronchiale, bei welchen trotz hoch dosiertem ICS und einem weiteren Pharmakon, welches als Dauertherapeutikum Anwendung hat, keine Symptomkontrolle erreicht wird, indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg/kg. Diese sollte intravenös über einen Zeitraum von 20 bis 50 Minuten verabreicht werden. Sofern durch die Einnahme von Reslizumab die Dosis an ICS reduziert werden kann, sollte dies nur schrittweise und keinesfalls abrupt geschehen. Nicht indiziert ist Reslizumab für akute Asthmasymptome, Exazerbationen, akuten Bronchospasmus, den Status asthmaticus und sonstige eosinophile Zustände (73).

3.1.2.3 Benralizumab

Wirkmechanismus

Benralizumab besitzt einen anderen Wirkmechanismus als die beiden anderen IL-5-gerichteten Therapieformen, Reslizumab und Mepolizumab. Diese beiden Antikörper binden an das IL-5, um somit seine Bindung an den IL-5-Rezeptor zu verhindern. Benralizumab hingegen bindet an den IL-5 Rezeptor (76, 77).

Dieser Weg ist nicht nur der direktere Weg, sondern führt auch in kürzerer Zeit zu einem beinahe gänzlichen Verschwinden der eosinophilen Granulozyten aus dem Blut. Gerade bei Mepolizumab kann trotz sehr guter klinischer Wirksamkeit ein nicht unerheblicher Anteil von eosinophilen Granulozyten im Sputum bestehen bleiben. Reslizumab, welches in der Dosierung an das Körpergewicht des/der Patient/en/in angepasst wird, ist mit einem Abfall der Sputumeosinophilie auf etwa 5 % des Ausgangswertes wesentlich effizienter. Des Weiteren werden durch

Mepolizumab natürliche Killerzellen mobilisiert, die die Apoptose der eosinophilen Granulozyten begünstigen (76).

Effizienz

Für die Zulassung von Benralizumab gab es 3 ausschlaggebende Studien: SIROCCO, CALIMA und ZONDA (76). Bei SIROCCO handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Patient/en/innen mussten sich für die Teilnahme im Alter zwischen 12 und 75 Jahren befinden, die Diagnose Asthma bronchiale musste vor mindestens einem Jahr gestellt worden sein und es musste trotz hoher Dosis an ICS und einem LABA (Long-acting beta agonist) in vergangen Jahr zu mindestens 2 Exazerbationen gekommen sein. Alle Teilnehmer/innen wurden einer von 3 verschiedenen Gruppen randomisiert zugeteilt. 2 Gruppen bekamen zusätzlich zur Standardmedikation über 48 Wochen 30 mg Benralizumab verabreicht, entweder alle 4 Wochen (Q4W) oder alle 8 Wochen (Q8W). Wobei die Q8W-Gruppe ihre ersten 3 Dosen auch im 4-Wochentakt bekam. Die 3. Gruppe bekam neben ihrer üblichen Medikation nur ein Placebo. In Bezug auf die Vergleichsgruppe sank das relative Risiko auf 0,55 (Q4W) bzw. 0,49 (Q8W). Signifikant änderte sich das präbronchodilatorische FEV-1 bei Q4W (Vergrößerung um 0,106 Liter) und Q8W (Vergrößerung um 0,159 Liter). Im Verhältnis zur Placebogruppe konnte nur das Q8W-Therapieschema die Symptomatik des Asthmas signifikant positiv beeinflussen. Somit erreichte das Q8W-Schema in den meisten gemessenen Parametern bessere Werte. Eine Subanalyse ergab, dass Benralizumab eine größere Wirkung zeigte, sofern der/die Patient/in häufige Exazerbationen erlitt und eine höhere Bluteosinophilie aufwies (76, 78).

Die CALIMA-Studie war der SIROCCO-Studie sehr ähnlich. Für das Alter und die Mindestanzahl an jährlichen Exazerbationen galten dieselben Einschlusskriterien. Zusätzlich wurde ein unkontrolliertes Asthma, welches mit einem mittel bis hoch dosierten ICS und einem LABA behandelt wird, gefordert. Die Proband/en/innen wurden in die gleichen 3 Gruppen aufgeteilt. Das relative Risiko einer Exazerbation konnte auf 0,64 (Q4W) bzw. auf 0,72 (Q8W) gesenkt werden. Das präbronchodilatorische FEV-1 konnte in beiden Benralizumab-Gruppen signifikant gesenkt werden. Wiederum konnte der Asthma-Symptom-Score nur im Q8W-Regime relevant abgesenkt werden (79). Das Ziel der ZONDA-Studie bestand vor

allem daran den möglichen Einsparungseffekt an oralen Kortikosteroiden durch Benralizumab zu zeigen. Dafür wurden in einer 28-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten Studie 220 Proband/en/innen eingeschlossen. Die Gruppeneinteilung und das Therapieregime erfolgten nach denselben Prinzipien wie auch schon in den beiden anderen Zulassungsstudien. Mit beiden Therapieregimen konnte der Median der OCS-Dosierung um 75 % gesenkt werden. Dem gegenüber konnte der Median in der Placebogruppe nur um 25 % gesenkt werden. Es war mehr als viermal so wahrscheinlich die Dosis an OCS in den Benralizumab-Gruppen zu senken als in der Placebogruppe. Wie schon in den anderen Studien konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der Exazerbationsrate in dem Q8W-Regime mit 70 % höher war als der des Q4W-Regimes mit 55 %. Bezüglich des FEV-1 konnte mit keinem Therapieregime eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo erreicht werden. Die Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der Asthmasymptomatik waren uneinheitlich. In gewissen Bereichen konnte eine signifikante Verbesserung von Benralizumab nachgewiesen werden, in anderen konnte jedoch kein Unterschied gefunden werden. Hier zeigen sich Widersprüche in der Literatur bezogen auf die Verbesserung vom FEV-1 (80).

Medikamentensicherheit

Für eine gemeinsame Auswertung wurden mehrere doppelblinde, placebokontrollierte Studien, die eine Gesamtanzahl von 3788 Patient/en/innen beinhalteten, herangezogen. Wobei für die einzelnen Auswertungen nicht immer die Daten von allen diesen Studien herangezogen werden konnten. Folgende Ergebnisse wurden gefunden: Für die Auswertung von schweren unerwünschten Ereignissen wurden 3677 Patient/en/innen betrachtet. Bei 252 von 2393 Patient/en/innen (10,53 %), welche mit Benralizumab behandelt wurden und bei 159 von 1284 Patient/en/innen (12,38 %) in der Placebogruppe traten schwere unerwünschte Ereignisse auf. Somit hatten Patient/en/innen, die mit Benralizumab therapiert wurden, ein niedrigeres Risiko für ein solches Ereignis. Die Verschlechterung der Asthmasymptomatik war eines der häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse. 13,1 % der Benralizumab-Gruppe und 17,53 % der Placebogruppe waren von dieser Verschlechterung betroffen. 7,61 % der Benralizumab-Patient/en/innen und 10,04 % der Vergleichsgruppe erlitten eine

Bronchitis. Eine Sinusitis trat bei 5,21 % der Patient/en/innen, welche den Antikörper erhielten auf, gegenüber 7,91 % in der Placebogruppe. Vom Symptom Kopfschmerzen berichteten 8,32 % der Patient/en/innen der Benralizumab-Gruppe gegenüber 5,63 % der Patient/en/innen, die ein Placebo verabreicht bekamen. Übelkeit überkam 4,14 % der Benralizumab-Patient/en/innen und 1,76 % der Patient/en/innen der anderen Gruppe. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass viele unerwünschten Ereignisse in der Interventionsgruppe seltener vorkamen, als in der Placebogruppe und somit der Verdacht nahe liegt, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und dem Pharmakon besteht. Angesichts des Zusammenhanges mit lokalen Reaktionen an der Einstichstelle ergaben sich je nach der Dosierung des Medikamentes unterschiedliche Ergebnisse. Wurde eine Dosierung von 30 mg pro Injektion gewählt, so ergab sich keine signifikante Abweichung. Bei anderen Dosierungen (In dieser Analyse wurden die Dosierungen 2 mg, 20 mg und 100 mg gemeinsam ausgewertet.) betrug die Wahrscheinlichkeit der lokalen Reaktion 17,53 % gegenüber 3,38 % in der Placebogruppe (81).

Indikation

Benralizumab ist als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patient/en/innen, die trotz einer hohen Dosis an ICS und der Einnahme eines oder mehreren zusätzlichen Controllern (z. B. LABA) noch immer an einem schweren unkontrollierten eosinophilen Asthma leiden, indiziert, falls zusätzlich der Blutspiegel an eosinophilen Granulozyten ≥ 300 Zellen/ μ L beträgt und es in dem vergangenen Jahr zu mindestens 2 klinisch signifikanten Exazerbationen gekommen ist. Sollte die Anzahl der eosinophilen Granulozyten nur ≥ 150 Zellen/ μ L betragen, ist Benralizumab auch indiziert, falls die Erkrankung durchgehend mit OCS behandelt wird (82).

3.1.3 Dupilumab

Wirkmechanismus

Asthma bronchiale manifestiert anhand verschiedener Phänotypen (83). Bei etwa 50 % der Erkrankten wird eine Entzündung beobachtet, die mit einer T_{H2}-Helferzellen-Immunität in Verbindung steht (84, 85). Klinische Studien, die an den von T_{H2}-Helferzellen vermittelten Entzündungswegen ansetzen, zeigen zunehmend vielversprechende Ergebnisse. Im speziellen Asthmatiker/innen, die erhöhte Eosinophiliespiegel oder erhöhte Blutspiegel eines anderen Biomarkers, der mit der von T_{H2}-Helferzellen vermittelten Entzündungsreaktion assoziiert ist, aufweisen, liefern besonders überzeugende Ergebnisse (63, 64, 84, 86).

Für diese Entzündungsreaktion sind vor allem die Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 von Bedeutung und bilden somit einen Angriffspunkt in der therapeutischen Intervention von Asthma bronchiale und atopischen Erkrankungen. Diese Interleukine entfalten ihre Wirkung zwar über unterschiedliche Rezeptoren, doch jeder dieser Rezeptoren enthält die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors (66, 84, 87, 88). Dabei gibt es 2 Rezeptortypen, den Typ-1-IL-4-Rezeptor und den Typ-2-IL-4-Rezeptor. Der Typ-1-IL-4-Rezeptor, welcher nur durch IL-4 stimuliert werden kann, befindet sich vorwiegend an der Oberfläche von Lymphozyten und reguliert die Differenzierung von T_{H2}-Helferzellen. Der Typ-2-IL-4-Rezeptor, welcher sich auf ortsständigen und myeloiden Zellen befindet, kann von beiden genannten Interleukinen aktiviert werden (84, 89). Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors blockiert. Somit wird der Signalweg von IL-4 und IL-13 gehemmt (84).

Effizienz

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-IIa-Studie, welche von 2011 bis 2012 stattfand, wurden in den USA insgesamt 104 Patient/en/innen eingeschlossen und zu gleichen Teilen auf die Dupilumab- und Placebogruppe aufgeteilt. Die Teilnehmer/innen der Studie mussten dafür an einem persistierenden, mittel bis schwerem Asthma leiden, einen Blutspiegel von ≥ 300 eosinophile Granulozyten/ μ L oder einen Sputumeosinophiliespiegel von mindestens 3 % aufweisen. Zusätzlich war die Einnahme eines mittel bis hoch

dosierten ICS und eines LABAs erforderlich. Die Proband/en/innen erhielten wöchentlich Dupilumab (300 mg) bzw. ein Placebo subkutan für 12 Wochen. Es sei denn eine genau definierte Asthmaexazerbation fand statt. Zusätzlich wurde das LABA der Patient/en/innen in der 4. Woche abgesetzt und das ICS während der 6. bis 9. Woche reduziert oder abgesetzt. Bei 3 Proband/en/innen in der Interventionsgruppe (6 %) und 23 (44 %) in der Placebogruppe manifestierte sich eine Exazerbation. Signifikante Verbesserungen konnten im Bereich der Asthmasymptome und in den meisten Messwerten bezüglich der Lungenfunktion erzielt werden. Des Weiteren konnten Marker, welche mit der T_{H2}-Helferzellen vermittelten Entzündungsreaktion in Verbindung stehen, reduziert werden (84).

Eine anschließend durchgeführte randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie fand an insgesamt 174 Studienorten in 16 Ländern bzw. Regionen statt. Die Teilnehmer/innen mussten sich mindestens im Alter von 18 Jahren befinden, die Diagnose Asthma musste mindestens seit einem Jahr bestehen und als Medikation mussten sie ein mittel bis hoch dosiertes ICS und einen LABA erhalten. Die Studienteilnehmer/innen bekamen entweder 200 mg subkutanes Dupilumab alle 2 bzw. alle 4 Wochen oder 300 mg subkutanes Dupilumab alle 2 bzw. 4 Wochen oder ein Placebo. In der Subgruppe mit Patient/en/innen, die mindestens 300 eosinophile Granulozyten/ μ L im Blut aufwiesen, und ihre Medikation alle 2 Wochen einnahmen, war die Verbesserung des FEV-1 am stärksten ausgeprägt. Die mittlere Änderung des FEV-1 betrug in der 12. Woche gemessen in der 300 mg Gruppe 0,39 Liter und in der 200 mg Gruppe 0,43 Liter, in der Placebogruppe vergleichsweise 0,19 Liter. Doch auch Subgruppen, mit einer Konzentration von <300 eosinophile Granulozyten/ μ L, konnten ihr FEV-1 in ähnlichem Ausmaß verbessern. Die Reduktion der Exazerbationsrate bei Einnahme von Dupilumab alle 2 Wochen betrug 70-70,5 %, in der Subgruppe von \geq 300 Eosinophile/ μ L 71,2-80,7 % und in der Subgruppe von <300 Eosinophile/ μ L 59,9-67,6 % (90).

46 % der Patient/en/innen mit schwerem Asthma sind auf die ständige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden angewiesen. Aus diesem Grunde ist die mögliche Reduktion der OCS ein wesentliches Therapieziel. In den Phase-III-Studien hat man dies untersucht (91).

In einer von 2015 bis 2017 durchgeführten randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden insgesamt 210 Patient/en/innen, welche an einem mit OCS behandelten Asthma litten, eingeschlossen. Die Proband/en/innen erhielten als zusätzliche Therapie 300 mg Dupilumab bzw. ein Placebo alle 2 Wochen für eine Dauer von 24 Wochen. Die Dosierung an Kortikosteroiden wurde von der 4. bis zur 20. Woche, sofern möglich, reduziert. Diese reduzierte Dosis wurde dann für mindestens 4 Wochen beibehalten. Die Dosisreduktion der OCS betrug 70,1 % in der Dupilumab-Gruppe, verglichen mit 41,9 % in der Placebogruppe. 80 % der Teilnehmer/innen der Interventionsgruppe konnten die OCS-Dosierung um mindestens 50 % senken, gegenüber 50 % der anderen Gruppe. 48 % gegenüber 25 % konnten ihre OCS komplett absetzen. Die Exazerbationsrate war in der Dupilumab-Gruppe um 59 % niedriger als in der Placebogruppe und die Differenz in der FEV-1-Verbesserung betrug ebenfalls 0,22 Liter mehr (92).

Medikamentensicherheit

Folgende Daten ergaben sich aus der zuvor beschriebenen Phase-IIa-Studie: 77 % der Teilnehmer/innen der Placebogruppe und 81 % der Teilnehmer/innen der Dupilumab-Gruppe berichteten von unerwünschten Ereignissen. Insgesamt waren diese Ereignisse von milder bis moderater Intensität und recht unspezifisch. In 4 Fällen kam es zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (3 Vorfälle in der Placebogruppe gegenüber einem Vorfall in der Dupilumab-Gruppe). Unter den häufigsten unerwünschten Ereignissen, an denen zumindest 3 Personen in einer Gruppe litten, kamen lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Nasopharyngitis, Übelkeit und Kopfschmerzen häufiger in der Dupilumab-Gruppe als in der Placebogruppe vor (84).

Aus der danach durchgeführten Phase-IIb-Studie (siehe oben) ergab sich folgendes: Die Rate der unerwünschten Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (75-83 % bei Dupilumab gegenüber 75 % beim Placebo). Zu den unerwünschten Ereignissen mit einer Inzidenz von 10 % oder mehr zählen: obere Atemwegsinfektionen (14 % vs (versus) 18 % für Placebo), lokale Erythema an der Einstichstelle (13 % vs 8 % für Placebo), Kopfschmerzen (10 % vs 13 % für Placebo) und lokale Reaktionen an der Einstichstelle (18 % vs 13 % für Placebo). In der Dupilumab-Gruppe waren die lokalen Reaktionen an der Einstichstelle in 15 % von milder, in 3 % von moderater und in <1 % von schwerer Ausprägung. In

der Placebogruppe waren die lokalen Reaktionen an der Einstichstelle in 13 % der Fälle von milder und in 1 % von moderater Qualität. Eine Dosisabhängigkeit der lokalen Reaktionen an der Einstichstelle ergab sich aus der Studie. Wurde der Antikörper alle 4 Wochen verabreicht, betrug der Prozentsatz an lokalen Reaktionen an der Einstichstelle bei 200 mg und 300 mg 13 % (vs 13 % für Placebo). Bekamen die Patient/en/innen Dupilumab jedoch alle 2 Wochen so kam es in 20 % (bei 200 mg) bzw. in 26 % (bei 300 mg) zu einer lokalen Reaktion an der Einstichstelle. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es nicht zu einer Häufung von bakteriellen Infektionen oder Infektionen mit opportunistischen Herpes-Viren kam. Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kam es in 7 % der Fälle in der Dupilumab-Gruppe gegenüber 6 % in der Placebogruppe. Es kam zu 2 Todesfällen innerhalb der Dupilumab-Gruppe, die jedoch laut den Studienautoren in keinem Zusammenhang zur Studie standen (akutes Herzversagen und metastasierender Magenkrebs) (90).

3.1.4 Tezepelumab: Ein Blick in die Zukunft

Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der das Zytokin „thymic stromal lymphopietin“ bindet. Dieses Zytokin fördert über verschiedene Wege eine Entzündungsreaktion, unter anderen über dendritische Zellen und Mastzellen (93). Die Zulassung von Tezepelumab könnte noch 2021 erfolgen. Die Medikamentensicherheit und Effizienz des Antikörpers wurden durch zwei Phase-III-Studien evaluiert. Diese beiden Studien, NAVIGATOR und SOURCE, wurden im September 2020 beendet. Die vollständigen Studienergebnisse sind noch nicht vorliegend (94).

Im Dezember 2020 veröffentlichte AstraZeneca auf ihrer Webseite ein Informationsupdate zur placebokontrollierten Phase-III-Studie SOURCE mit 150 Teilnehmer/innen. Die Proband/en/innen litten an schwerem Asthma bronchiale, welches den Einsatz von oralen Kortikosteroiden neben der Standardtherapie erforderte. Die statistisch signifikante Reduktion von oralen Kortikosteroiden ohne einen Symptomkontrollverlust – der primäre Endpunkt der Studie – konnte nicht erreicht werden (95, 96).

Ende Februar 2021 veröffentlichte AstraZeneca weitere Ergebnisse, diesmal zur NAVIGATOR Studie. In der NAVIGATOR-Studie erhielt eine Gruppe von Proband/en/innen zusätzlich zur Standardtherapie Tezepelumab während die andere Gruppe neben der Standardtherapie nur ein Placebo erhielt. Es konnte gezeigt werden, dass in der Tezepelumab-Gruppe die jährliche Exazerbationsrate um 56% verglichen mit der Placebogruppe gesenkt wurde. Die Standardtherapie bildeten ICS mit zumindest einem zusätzlichen Controller mit oder ohne oraler Kortikosteroide. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Reduktion der Exazerbationsfrequenz auch in der Subgruppe mit niedriger Bluteosinophilie (<150 Zellen/ μ L) mit einer Reduktion von 39 % statistisch signifikant gewesen ist. In der Gruppe mit hoher Bluteosinophilie (>150 Zellen/ μ L) betrug die Reduktion der Exazerbationsfrequenz 70 %. Ebenso konnte eine signifikante Reduktion der Exazerbationsfrequenz unabhängig vom Allergiestatus und vom FENO beobachtet werden. Auch in folgenden sekundären Endpunkten zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe: Lungenfunktion, Asthmasymptomkontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Somit besteht die Möglichkeit, dass mit Tezepelumab ein Antikörper auf den Markt kommt, welcher der breiten Masse von schweren Asthmatiker/n/innen in der Stufe 5 zur Verfügung steht und nicht an weitere Indikationsbedingungen wie z. B. der Bluteosinophilie geknüpft ist. Sowohl die SOURCE- als auch die NAVIGATOR-Studie wurde von AstraZeneca in Kooperation mit Amgen gesponsert (97, 98).

3.2 Asthma-Stufentherapie

Sowohl die GINA (Global Initiative for Asthma) als auch die deutsche Leitlinie empfehlen ein 5-Stufenschema (vergl. Abbildung 2). Je nach Symptomkontrolle kommt es zur Therapiereduktion oder Therapieintensivierung. Die ICS bilden als sogenannte Controller die Basistherapie. Diese Basistherapie wird meistens durch langwirksame Beta-2-Sympathomimetika erweitert, vor allem durch Formoterol. Mit jeder Stufe steigt die Dosis vom ICS und Formoterol. Wurde die inhalative Therapie bis zum Maximum ausgereizt, werden Biologika empfohlen. Führen auch Biologika nicht zum gewünschten Ergebnis, muss man auf eine Dauertherapie durch orale Kortikosteroide zurückgreifen. Bei Versagen jeglicher Therapie stellt die bronchiale Thermoplastie die letzte Therapieoption dar. Während aller Stufen bilden ICS in Kombination mit Formoterol als Reliever, das Mittel der Wahl zur Bedarfsmedikation (99).

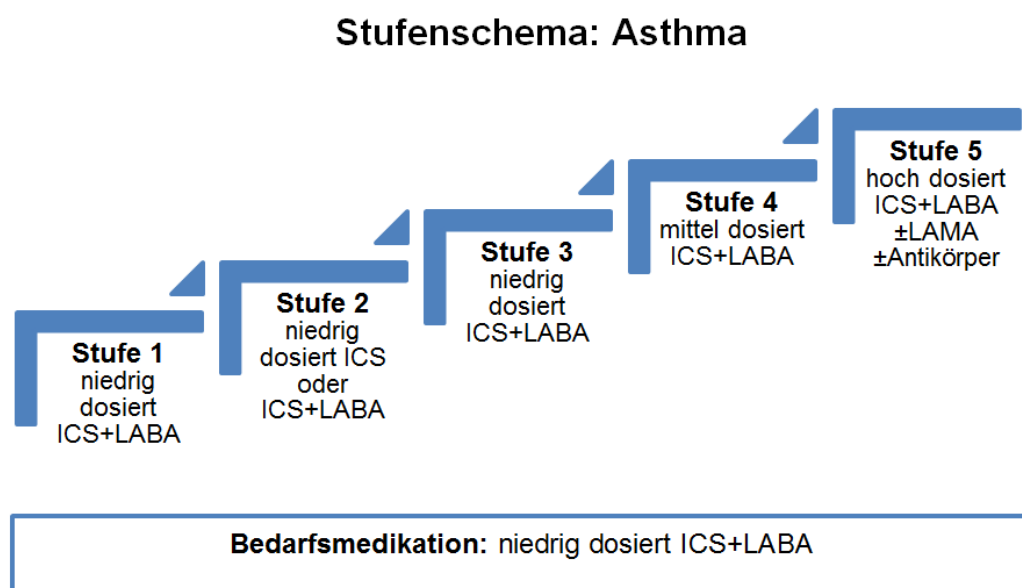


Abbildung 2 Das Asthmastufenschema

Quelle: in Anlehnung an Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (11)

3.2.1 GINA-Update 2019: Das Ende einer Ära

Inhalative SABA bildeten für ein halbes Jahrhundert die Erstlinientherapie für Asthma bronchiale. Nun wird von einer alleinigen Verwendung von SABA abgeraten. Um Exazerbationen der Erkrankung zu verhindern, werden eine symptom-basierte und/oder eine tägliche Verwendung von ICS empfohlen. Da Asthma bronchiale in Vergangenheit vor allem als Erkrankung aufgrund der Bronchokonstriktion verstanden wurde, – und nicht die chronische Atemwegsinflammation als primäre Ursache angesehen wurde–stellten SABA als Bedarfsmedikation das Mittel der Wahl dar. Unterstützt wurde dies von der Überzeugung von Patient/en/innen mittels SABA die Kontrolle über ihre Erkrankung inne zu haben und vom günstigen Preis (11). Studien zeigten jedoch, dass der häufige Gebrauch von SABA mit unerwünschten Wirkungen und einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind (100, 101). Somit empfiehlt die GINA nicht länger die alleinige Behandlung mittels SABA in der Stufe 1. Grundsätzlich sollte jeder/e Asthmatiker/in eine Basistherapie mit ICS erhalten, um das Risiko für schwere Exazerbationen der Erkrankung zu reduzieren. Dieses präventive Konzept wird von Seiten der GINA mit der Behandlung der Hyperlipidämie mit Statinen verglichen (11).

3.2.2 Stufe 1

Mit der Asthmatherapie in Stufe 1 sollte begonnen werden, wenn der/die Patient/in seltener als zweimal monatlich Symptome aufweist und keine weiteren Risikofaktoren für eine Exazerbation bestehen. Sollte sich der/die Betroffene öfters symptomatisch präsentieren, kann auch auf einer höheren Stufe begonnen werden. Die Behandlungsmethode der Wahl stellt in der Stufe 1 eine Basistherapie und eine bedarfsorientierte Therapie von niedrig dosierten ICS in Kombination mit Formoterol dar. Auch niedrig symptomatische Patient/en/innen haben ein Risiko für eine Exazerbation der Erkrankung (11).

In einer 2018 publizierten Doppelblindstudie wurden 3826 Proband/en/innen mit mildem Asthma auf 3 Gruppen verteilt: Die erste Gruppe erhielt zweimal täglich Placebo und bei Bedarf Terbutalin (SABA). Die zweite Gruppe erhielt zweimal täglich Placebo und bei Bedarf Budesonid und Formoterol (ICS+LABA). Die dritte Gruppe erhielt zweimal täglich Budesonid (ICS) und Terbutalin (SABA) bei

Bedarf. Die Anzahl der jährlichen Exazerbationen in der ersten Gruppe war mehr als doppelt so hoch (Rate von 0,2) als in der zweiten (0,07) und dritten (0,09) Gruppe. Auch gemessen an der Symptomkontrolle schnitt die Gruppe, die ausschließlich Terbutalin inhalierte, am schlechtesten ab. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die zweite Gruppe (ICS+LABA) im Vergleich zur ersten (SABA) zwei Drittel weniger schwere Exazerbationen hatte, obwohl nur 17% der Dosis von Budesonid verglichen mit der dritten Gruppe zum Einsatz kam (101).

Durch diese Studie begründet wird von einer alleinigen Therapie mit SABA als Bedarfsmedikation abgeraten.

Eine weitere Therapieoption für Stufe 1 wäre zusätzlich zum SABA als Bedarfsmedikation nieder dosierte ICS zu inhalieren. Für Patient/en/innen mit Symptomen, die seltener als zweimal monatlich auftreten, kann eine tägliche Inhalation nur mit niedrig dosierten ICS angeboten werden. Bei wenig symptomatischen Patient/en/innen ist jedoch mit einer schlechten Compliance zu rechnen (11).

3.2.3 Stufe 2

Gemäß der Leitlinie ist in Stufe 2 nieder dosiertes ICS als Basistherapie etabliert (11). In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 7241 Patient/en/innen aus 32 Ländern eingeschlossen, welche seit weniger als 2 Jahre an mildem Asthma litten und in ihrer bisherigen Therapie nicht regelmäßig Kortikosteroide einnahmen. Die Patient/en/innen, welche sich in einem Alter von 5 bis 66 Jahren befanden, bekamen einmal täglich entweder ein ICS (Budesonid) oder ein Placebo. In den fast gleich großen Gruppen hatten 198 Personen aus der Placebogruppe und nur 117 aus der Budesonid-Gruppe Exazerbationen. Die Budesonid-Gruppe hatte des Weiteren einen geringeren Bedarf an oralen Kortikosteroiden und mehr symptomfreie Tage. Das FEV-1 der ICS-Gruppe verbesserte sich im Vergleich zur Placebogruppe, bei Messungen vor und nach der Gabe von Bronchodilatoren. Bei Kindern unter 11 Jahren wurde durch die Kortisolgabe ein Wachstumsrückstand von 1,34 cm auf 3 Jahre in Bezug auf die Vergleichsgruppe festgestellt (102).

Leukotrien Antagonisten sind den ICS unterlegen. Unter bestimmten Bedingungen könnten sie zur initialen Basistherapie herangezogen werden. Zu den vertretbaren Gründen zählen: die Unfähigkeit oder das Nichtwollen ein ICS einzunehmen, das Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen und eine begleitende allergische Rhinitis (11). Eine systematischer Review zu dieser Thematik bezog Daten aus 56 verschiedenen Studien (10.005 Erwachsene und 3.333 Kinder). In den Studien bekam eine Gruppe eine ICS-Monotherapie und die andere eine Leukotrien-Antagonisten-Monotherapie. Die Länge der Studien variierte von 4 bis 52 Wochen. In der Leukotrien-Antagonisten-Gruppe war es wahrscheinlicher eine Exazerbation, die den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden erforderte, zu erleiden. Pro 28 mit Leukotrien-Antagonisten Behandelten kam es zu einer zusätzlichen Exazerbation, welche systemische Kortikosteroide benötigte, im Vergleich zur ICS-Gruppe. Signifikante Unterschiede, welche ICS favorisieren, ergaben sich auch bei den meisten sekundären Zielgrößen wie Symptomkontrolle und Lungenfunktion. Die ICS-Gruppe verzeichnete weniger Studienabbrüche wegen schlechter Symptomkontrolle. Bezüglich des Risikos auf Nebenwirkungen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden (103).

3.2.4 Stufe 3

Die Langzeittherapie sollte in Stufe 3 mit einem nieder dosierten ICS in Kombination mit einem LABA erfolgen. Eine Alternative bildet eine alleinige ICS Medikation in mittlerer Dosierung (38). Ein systematischer Review verglich den Nutzen einer zusätzlichen LABA-Therapie unter laufender ICS-Basistherapie. Dabei wurden 77 Studien eingeschlossen, in denen die erste Gruppe LABA zusätzlich zu den ICS erhielten, wohingegen die zweite Gruppe ein Placebo zusätzlich zur gleichen ICS Dosierung einnahm. Insgesamt erfüllten 21.248 Teilnehmer/innen, welche sich aus 16.623 Erwachsenen und 4625 Kindern zusammensetzten, die Kriterien. Die Teilnehmer/innen litten großteils trotz ihrer ICS-Basistherapie an einer moderaten Atemwegsobstruktion. Bei Erwachsenen mit zusätzlicher LABA Therapie wurden eine verbesserte Lungenfunktion, geringere Symptome, weniger Exazerbationen, die orale Kortikosteroide benötigten, ein geringerer Gebrauch von SABA und eine geringere Anzahl von Studienabbrüchen, aufgrund schlechter Symptomkontrolle, registriert. Bei Kindern

waren die beschriebenen Effekte viel unklarer. Bezüglich schwerer Nebenwirkungen gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied, was auf die Sicherheit der LABA-Therapie hindeuten kann (104). Eine 2002 publizierte Studie beschreibt den verhältnismäßig niedrigeren Effekt von höher dosierten ICS-Basistherapien. Im Rahmen einer 24-wöchigen, multizentrischen Open-Label-Studie erhielten insgesamt 30 Proband/en/innen zwei verschiedene ICS-Wirkstoffe in drei verschiedenen Dosierungen. Dabei wurde die Verbesserung des FEV-1-Wertes als Maß für den Nutzen der Therapie und die nächtliche Suppression des Plasmakortisols als Maß für die Therapierisiken herangezogen. Die fast maximale FEV-1-Verbesserung wurde mit niedrig bis mittel dosierten ICS erreicht. Es konnte nicht bewiesen werden, dass die hoch dosierte ICS-Therapie mit einer signifikanten FEV-1-Verbesserung assoziiert ist, aber die nächtliche Kortisolausschüttung wurde vermehrt supprimiert. Insgesamt bestand eine hohe interindividuelle Variabilität in Bezug auf das Therapieansprechen beider getesteten Pharmaka. Gemäß der Studienautoren ist es möglich, dass eine höhere ICS Dosierung dennoch bei Patient/en/innen mit schwererem Asthma bronchiale sinnvoll sein könnte (105).

Verschiedene ICS, SABA und LABA sind als eigener Inhalator verfügbar und können so entweder alleine oder in Kombination eingenommen werden. Die beiden Wirkstoffe Budesonid und Formoterol sind als Fixkombination in einem einzigen Inhalator erhältlich. Dies wird „singel inhaler therapy“ (SiT) oder „Single maintenance and reliever therapy“ (SMART) genannt. Dieser eine Inhalator wird sowohl als Controller für die Langzeittherapie als auch als Reliever für die Bedarfsmedikation verwendet. Die Dosierung von Kortisol ist in SiT-Inhalatoren geringer als sie es in der gleichen Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Inhalatoren wäre, da die zeitweise höher benötigte Kortisol-Dosis in diesem Fall durch den Reliever zugeführt wird. In einem systematischen Review wurden 4 Studien mit einer Gesamtanzahl von 9.130 Proband/en/innen betrachtet. Die eingeschlossenen Studien beinhalteten zwei Vergleichsgruppen. Die erste Gruppe erhielt Budesonid und Formoterol als SiT. Die Medikation in der zweiten Gruppe entsprach auch einer Kombination von ICS und LABA, wobei die ICS eine höhere Dosierung als in der Vergleichsgruppe aufwies. Die erste Gruppe griff auf ihre Basistherapie als Reliever zurück, während die zweite Gruppe von SABA Gebrauch machte. Keine Kinder unter 12 Jahren waren in den Studien

eingeschlossen. Insgesamt war die SiT-Gruppe einer niedrigeren Kortisol-Dosis ausgesetzt auch unter Miteinbezug der Kortisol-Dosis durch den Reliever. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass SiT das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht. Die Unterschiede bezüglich vieler sekundärer Zielgrößen wie morgendlicher und abendlicher PEF waren entweder nicht signifikant oder wurden nicht als klinisch relevant eingestuft. Jedoch konnte SiT Exazerbationen, die orale Kortikosteroide benötigen, die Anzahl der Krankenhausaufenthalte sowie die Anzahl der Notaufnahmen senken. Dies lässt sich möglicherweise auf die einfachere Handhabung und somit gesteigerte Adhärenz und auf die flexiblere ICS-Dosierung zurückführen (106).

3.2.5 Stufe 4

Die präferierte Therapieoption in der Stufe 4 bildet die Kombinationstherapie aus einem mittel bis hoch dosierten ICS und einem LABA (38). Wie schon in Stufe 3 erwähnt, hat diese Medikamentenkombination einen Vorteil gegenüber der ICS-Monotherapie. Ebenfalls schon angesprochen wurde der relativ geringe Effekt einer Dosiserhöhung der ICS. Darum hat eine hoch dosierte ICS-Therapie nur probeweise auf eine Dauer von 3-6 Monaten, wenn keine suffiziente Asthmakontrolle mit einem mittel dosierten ICS in Kombination mit einem LABA oder einem dritten Controller erzielt werden konnte, zu erfolgen (11).

LAMA (Long-acting muscarinic antagonist), welche erfolgreich schon in der Therapie von COPD zum Einsatz kommen, stellen eine weitere Therapieoption dar. Diese können ergänzend zu ICS und LABA als Dreierkombination eingenommen werden. In einem systematischen Review wurden 4 Studien gefunden mit einer Gesamtzahl von 1197 Proband/en/innen. Um eingeschlossen zu werden, mussten diese randomisierten kontrollierten Studien eine ergänzende Therapie von LAMA zur Kombination von ICS mit LABA vergleichen mit einer alleinigen ICS-LABA-Kombination und eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen aufweisen. Eine der Studien wurde nicht durchgeführt, somit wurden in diesem Review Daten von 3 randomisierten kontrollierten Studien erfasst, welche alle den Wirkstoff Tiotropium betrachteten. Gemäß der schlechten FEV₁-Werte litten die Eingeschlossenen an einem schweren Asthma bronchiale. Patient/en/innen, welche Tiotropium erhielten, hatten weniger Exazerbationen, die

orale Kortikosteroide erforderten. Dieser Effekt war jedoch nicht signifikant. In einem Zeitraum von 48 Wochen kam es in der Tiotropium-Gruppe zu 271 Exazerbationen pro 1000 Proband/en/innen, während es in der Vergleichsgruppe 328 waren. Auch hier konnte keine Signifikanz gezeigt werden. Bezüglich Lebensqualität gemessen nach dem Asthma Quality of Life Questionnaire ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Es konnte gezeigt werden, dass der Tiotropiumzusatz gegenüber der alleinigen ICS-LABA-Kombination zu einer verbesserten Lungenfunktion beiträgt gemessen an der forcierten Vitalkapazität und dem FEV-1. In Hinsicht auf Nebenwirkungen der beiden Gruppen kann keine Aussage gemacht werden. Tiotropium könnte somit durchaus seine Berechtigung in der Therapie von schwerem Asthma bronchiale haben (107).

Bestehen Kontraindikationen oder treten nicht tolerable Nebenwirkungen bei den bisher beschriebenen Pharmaka auf, so kann auf eine Dreifachkombination aus ICS, LABA und LTRA (Leukotriene receptor antagonist) zurückgegriffen werden (38). ICS supprimieren eine Menge an verschiedensten Entzündungsmediatoren. Sie haben jedoch nur eine beschränkte Wirkung auf die von Cysteinyleukotriene vermittelte Entzündung. LTRA wirken diesem Entzündungspfad entgegen (108). In einer doppelblinden, randomisierten Studie erhielt eine Gruppe zusätzlich zum ICS auch 10 mg Montelukast täglich, während die Vergleichsgruppe zusätzlich zum ICS ein Placebo bekam. Die 226 eingeschlossenen Patient/en/innen wurden gleichmäßig auf beide Gruppen aufgeteilt. Alle 2 Wochen wurde anhand eines standardisierten klinischen Scores die ICS-Dosierung erniedrigt, beibehalten oder erhöht. Montelukast erlaubt eine signifikante Dosisreduktion der ICS im Vergleich zum Placebo (109). In einer weiteren Studie wurden nach einer Einlaufphase von einem Monat mit 800 mg inhalativen Budesonid pro Tag inadäquat kontrollierte Proband/en/innen zufällig in 2 Gruppen aufgeteilt. Die eine erhielt zusätzlich zu den 800 mg Budesonid täglich 10 mg Montelukast für 12 Wochen, die andere 1.600 mg Budesonid. Der morgendliche PEF verbesserte sich innerhalb der letzten 10 Beobachtungswochen in beiden Gruppen ähnlich. In den ersten 3 Tagen nach Therapiebeginn waren in der Montelukast-Gruppe signifikant höhere morgendliche PEF-Werte beschrieben. Dies deutet auf einen schnelleren Wirkungseintritt von Montelukast hin. Hinsichtlich vieler weiterer Messgrößen wie Nebenwirkungen, mittleren täglichen Symptomscore, Exazerbationen erzielten

beide Gruppen ähnliche Werte. Folglich stellen LTRA eine Möglichkeit dar, um die ICS-Dosierung reduzieren zu können (109).

3.2.6 Stufe 5

Monoklonale Antikörper, orale Kortikosteroide, Asthmatherapie anhand eosinophilen Markern und Thermoplastie sind die primären Therapieoptionen der Stufe 5 (11). Derzeitige Biologika greifen vor allem in die TH₂-zellvermittelte Entzündungsreaktion ein und sind daher auch im T₂-High-Endotyp am effektivsten (vergl. Kapitel Antikörper) (21).

Monoklonale Antikörper

Erst bei vorhergegangener maximaler Therapie von höchst dosierten ICS, LABA und LAMA, bei der keine suffiziente Symptomkontrolle erzielt werden konnte, sind monoklonale Antikörper indiziert (38).

3.2.7 Das kontrollbasierte Asthma-Management

Dieses basiert auf einem sich ständig wiederholenden Kreislauf, bestehend aus Beurteilung, Therapieanpassung und der Überprüfung des Ansprechens. Zur Beurteilung gehören folgende Punkte: Diagnose, Symptomkontrolle, Risikofaktoren, Adhärenz und Präferenzen von Patient/en/innen. Bei der Therapieanpassung werden gegebenenfalls medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie und die Therapie der Risikofaktoren abgeändert. Das Überprüfen des Ansprechens wird anhand der Faktoren: Symptome, Exazerbationen, Nebenwirkungen, Zufriedenheit von Patient/en/innen und Lungenfunktion bemessen. Durch die Einführung dieses Kontrollbasierten-Asthma-Management verbesserte sich auch die Prognose (11).

Das Überprüfen des Ansprechens kann zu den Ergebnissen kontrolliertes Asthma, teilweise kontrolliertes Asthma oder unkontrolliertes Asthma führen. Bei kontrolliertem Asthma ist eine Therapiereduktion gemäß des Stufenschemas zu erwägen (38). Gemäß zahlreicher Übersichtsarbeiten werden folgende Maßnahmen des „Down-stepping“ empfohlen: Inhalative Kortikosteroide optimieren, um orale Kortikosteroide zu reduzieren, inhalative Kortikosteroide von einer höheren Dosis auf eine niedrigere zu reduzieren, die ICS-LABA-Dosis reduzieren und gleichzeitig eine ICS-LABA Bedarfsmedikation hinzufügen, LTRA hinzufügen, während man die inhalativen Kortikosteroide reduziert und eine Immuntherapie anwenden, während man die Dosis der inhalativen Kortikosteroide reduziert. Sollte die Einnahme von inhalativen Kortikosteroiden oder lang wirksamen Bronchodilatoren ganz gestoppt werden, führt dies zu einem erhöhten Risiko für eine Exazerbation der Erkrankung. Bei Therapiereduktion wird eine regelmäßige Wiedervorstellung empfohlen (110). Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte man eine Therapieintensivierung erwägen und bei unkontrolliertem Asthma ist eine Therapieintensivierung laut Stufenschema empfohlen (38). Für das „Up-stepping“ gibt es 3 verschiedene Strategien. Die „Step-up long-term-Strategie“ wird beim permanenten Symptomkontrollverlust verwendet und sollte nach 3 bis 6 Monaten reevaluiert werden. Die „Step-up short-term-Strategie“ sollte bei einem kurzfristigen Symptomkontrollverlust wie einem Infekt angewandt werden. Die erneute Adaption wird nach 3-10 Tagen empfohlen. Für von Tag zu

Tag variierende Symptome wird die „Step-up intermittent-Strategie“ empfohlen, bei der inhalative Kortikosteroide mit Beta-Agonisten kombiniert werden (111).

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 23 Studien auf den Zusammenhang zwischen medizinischer Adhärenz und schwerer Exazerbationen überprüft. Dabei fiel allgemein eine schlechte Adhärenz der Patient/en/innen auf. In der Mehrzahl der hochqualitativen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen schlechter Adhärenz und einem erhöhten Exazerbationsrisiko beschrieben (112).

3.3 Asthma-Exazerbation

Ziel der Basistherapie ist es, akute Exazerbationen zu vermeiden. Trotz optimaler Basistherapie kann es jedoch zu einem Symptomkontrollverlust kommen. Den häufigsten Trigger der akuten Exazerbation stellt ein viraler Atemwegsinfekt dar, im Speziellen ausgelöst durch den humanen Rhinovirus. Somit korrelierten die Exazerbationen auch mit dem saisonalen Anstieg der Rhinovirus-Infektionen von September bis Dezember und im Frühling. Über 80 % der Kinder mit Asthma sind gegenüber Allergenexposition sensibilisiert. Auch diese Exposition kann eine Exazerbation hervorrufen oder eine virale Atemwegsinfektion begünstigen, welche wiederum das Risiko einer Exazerbation erhöht. Präventiv sind 4 Aspekte des Asthmamanagements von Bedeutung, zu welchem eine gute Schulung von Patient/en/innen, Überwachung von Symptomen und Lungenfunktion, Kontrolle der Triggerfaktoren und Begleiterkrankungen, und eine gute pharmakologische Basistherapie zählen (113). SABA haben zwar ihre Stellung als Reliever der Wahl verloren, erleidet der/die Patient/in jedoch eine akute Exazerbation, so haben sie noch immer einen hohen Stellenwert (11). Die Einnahme erfolgt inhalativ oder vernebelt und wird alle 15-20 Minuten für die erste Stunde empfohlen. Systemische Kortikosteroide bleiben die primäre Therapieoption, wenn die Bronchodilatoren versagen (113). Es gibt jedoch auch widersprüchliche Literatur, die ihren Einsatz nicht rechtfertigen (114). Der positive Effekt der systemischen Kortikosteroide präsentiert sich jedoch erst nach etwa 4 Stunden. Bezüglich der optimalen Dosis gibt es bisher noch keine Empfehlungen, jedoch sollten Dosen über 2 mg/kg bzw. 60-80 mg/Tag vermieden werden, da Lungenfunktion und die Länge des Krankenhausaufenthaltes dadurch negativ beeinflusst werden (113).

4 Diskussion

Die Bedeutung von Asthma bronchiale nimmt derzeit weltweit zu. Denn immer mehr Menschen sind von allergisch bedingten Erkrankungen betroffen. Asthma bronchiale weist häufig eine allergische Komponente auf. Es wird vermutet, dass unser Körper an den immerwährenden Kontakt zu Mikroorganismen gewöhnt ist, welcher sich durch höhere Hygienestandards reduziert hat. Zudem wird die Globalisierung für den Kontakt unseres Körpers mit Mikroorganismen, die dieser vorher gar nicht kannte, verantwortlich gemacht. Beides führt zu einer überschießenden Reaktion unseres Immunsystems (13, 17, 18). Auch in Entwicklungsländern, also Gebieten in denen Asthma klassischerweise eine niedrige Prävalenz aufgewiesen hat, wird durch die zunehmende Urbanisierung ein Prävalenzanstieg bemerkt (15, 16).

Die individualisierte Medizin nimmt Abstand vom alten Paradigma, nach dem jede Erkrankung ein Therapieuniversalkonzept besitzt. Sie versucht das richtige Therapieschema für den/die richtigen/e Patient/en/in zu finden. Durch die Antikörpertherapie wird ein neuer Ansatz verfolgt. Oft werden Antikörper als „Anti-Tumor-Medikation“ gesehen, was ihrer Hauptindikation entspricht, aber sie erwirken auch bei vielen chronischen Erkrankungen eine Verbesserung der Lebensqualität. Monoklonale Antikörper boomen. In der Europäischen Union kam es im Zeitraum von 1998 bis 2018 zu insgesamt 68 Neuzulassungen, Tendenz steigend (3).

Für die Fortschritte, die die antikörperbasierte Therapie mit sich brachte, war ein besseres pathophysiologisches Verständnis der jeweiligen Erkrankung von Nöten. Derzeit kann man alle für die Therapie von Asthma bronchiale zugelassenen Antikörper in 3 Gruppen einteilen. Jeder dieser Gruppen hat einen spezifischen pathophysiologischen Angriffspunkt. Das IgE-medierte Asthma kann durch Omalizumab, einen IgE-Antikörper, therapiert werden. Beim eosinophilen Asthma stehen mit Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab gleich 3 Antikörper zur Verfügung, die mit IL-5 bzw. dem IL-5-Rezeptor interagieren. Beim Th₂-medierten Asthma bietet sich die Therapie mit Dupilumab an, welches über eine Blockierung von IL-4 und IL-13, der von TH₂-Helferzellen vermittelten Entzündungsreaktion entgegenwirkt.

Man muss jedoch hervorheben, dass die individualisierte Antikörpertherapie nur Patient/en/innen in der Stufe 5 des Stufenschemas zu Gute kommen. Vorher sind diese laut der GINA und der deutschen Leitlinie nicht indiziert (11, 33). Zuvor wird das Stufenschema, welches beim Erwachsenen aus 5 Stufen besteht, durchlaufen. Als Reliever führen SABA dazu, dass sich die Symptome kurzzeitig bessern. Aufgrund schlechter Wirkung auf den Langzeitverlauf sollte diese nicht mehr als alleinige Therapie zum Einsatz kommen. Als Reliever kommt nun in allen Stufen vorwiegend ICS und LABA zum Einsatz. Als Controller kommt in erster Linie auch ICS mit LABA zum Einsatz, um der dem Asthma zugrunde liegenden Atemwegsentzündung entgegen zu wirken. Bevor in die Stufe 5 eskaliert wird, sollten zuvor alle Therapiemöglichkeiten der Stufe 4 ausgeschöpft werden. Dabei sollte mit hohen Dosen oder mit einer Dreierkombination (ICS+LABA+LTRA bzw. ICS+LABA+LAMA) versucht werden eine Symptomkontrolle zu erzielen.

Leider ist die antikörperbasierte Therapie nicht auf alle Stufe-5-Patient/en/innen anwendbar, was einen erheblichen Nachteil darstellt. Liegt kein IgE mediiertes Asthma, kein eosinophiles Asthma und auch kein Th₂-mediertes Asthma vor, besteht auch keine Indikation. Dies könnte sich jedoch mit der Zulassung des Antikörpers Tezepelumab ändern. Dieser Antikörper könnte auch zur Anwendung kommen, wenn die genannten Kriterien nicht zutreffen (98).

Einen wesentlichen Nachteil stellen natürlich die Preise der verabreichten Antikörper dar. Es entsteht eine nicht unerhebliche finanzielle Belastung für unser Gesundheitssystem (115). Es ist fraglich, ob man sich immer teurer werdende Therapien auf Dauer leisten können wird. Gemäß den Prinzipien der Gleichheit und Solidarität sollte jeder ein Anrecht darauf haben. Mit diesem Dilemma wird sich die Medizinethik in den nächsten Jahren befassen müssen.

Alle 5 für die Asthmatherapie zugelassenen Antikörper (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab) liefern gute Daten, die ihre Verwendung bei gegebener Indikation auf jeden Fall rechtfertigen. Die Dosierung von ICS, OCS und die Exazerbationsfrequenz konnten somit reduziert werden (48, 58, 66-69, 74-76, 78-80, 84, 90-92). Weniger Exazerbationen haben wiederum zur Folge, dass weniger OCS verabreicht werden müssen. Somit können die nicht unerheblichen Nebenwirkungen, welche eine dauerhafte OCS-Hochdosistherapie mit sich bringt, reduziert werden. Insgesamt werden Symptome

gemildert und die Lebensqualität erhöht. Alle 5 Antikörper punkten ebenso durch ihr günstiges Nebenwirkungsprofil. Schwere Nebenwirkungen sind sehr selten. Das Spektrum an unerwünschten Ereignissen entsprach in Studien weitgehend dem der Placebogruppe. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen lokale Reaktionen an der Einstichstelle und Kopfschmerzen. Das Risiko auf beides kann angesichts der guten Wirkung auf jeden Fall gerechtfertigt werden. (40, 49-54, 67, 68, 70, 73, 74, 81, 84, 90).

Literaturverzeichnis

1. Leiner P. Präzisionsmedizin Zukunft der Krebsmedizin. 2015(17.9.2019).
2. Evans JP, Meslin EM, Marteau TM, Caulfield T. Genomics. Deflating the genomic bubble. *Science (New York, NY)*. 2011;331(6019):861-2.
3. Garattini L, Padula A. Precision medicine and monoclonal antibodies: breach of promise? *Croat Med J*. 2019;60(3):284-9.
4. Yan L, Beckman RA. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in oncology therapeutic antibody development. *BioTechniques*. 2005;39(4):565-8.
5. Godman B, Finlayson AE, Cheema PK, Zebedin-Brandl E, Gutiérrez-Ibarluzea I, Jones J, et al. Personalizing health care: feasibility and future implications. *BMC medicine*. 2013;11:179.
6. Haddad M, Sharma S. *Physiology, Lung*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2019.
7. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4. ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
8. Fahlke C, Linke WA, Raßler B, Wiesner RJ. *Taschenatlas Physiologie*. 2. ed. München: Urban & Fischer; 2015.
9. Lutfi MF. The physiological basis and clinical significance of lung volume measurements. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:3-.
10. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. *Physiologie*. 7. ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
11. Asthma Gf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018/2019 [Available from: <https://ginasthma.org>].
12. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2019.
13. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. ed. München: Elsevier; 2018.
14. Eber E. Schweres Asthma – oft nicht richtig behandelt? o. J. [Available from: <https://www.ogp.at/schweres-asthma-oft-nicht-richtig-behandelt/>].
15. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246-.
16. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrison Innere Medizin*. 19. ed. Stuttgart: Thieme; 2016.
17. Weinmann T, Gerlich J, Heinrich S, Nowak D, Gerdes J, Schlichtiger J, et al. Establishing a birth cohort to investigate the course and aetiology of asthma

and allergies across three generations - rationale, design, and methods of the ACROSSOLAR study. BMC public health. 2015;15:1210.

18. Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T. Pneumologie Ein Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis. 2. ed. Stuttgart: Thieme; 2014.

19. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Current opinion in pulmonary medicine. 2004;10(1):44-50.

20. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. Respirology (Carlton, Vic). 2018;23(3):262-71.

21. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;7(5):1379-92.

22. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutschen Atemwegliga, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF online. 2017.

23. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 6. ed. München: Elsevier; 2009.

24. Vaupel P, Schaible H-G, Mutschler E, Thews G. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7. ed: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2015.

25. Santini G, Mores N, Malerba M, Mondino C, Anzivino R, Macis G, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. Expert opinion on investigational drugs. 2017;26(3):357-66.

26. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG)¹ document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP)² and Education for Health³ 1 www.gpiag.org 2 www.artp.org 3 www.educationforhealth.org.uk. Prim Care Respir J. 2009;18(3):130-47.

27. Ullmann N, Mirra V, Di Marco A, Pavone M, Porcaro F, Negro V, et al. Asthma: Differential Diagnosis and Comorbidities. Front Pediatr. 2018;6:276-.

28. Buffels J, Degryse J, Liistro G, Decramer M. Differential diagnosis in a primary care population with presumed airway obstruction: a real-life study. Respiration; international review of thoracic diseases. 2012;84(1):44-54.

29. Kroegel C. Klinische Pneumologie Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme; 2014.

30. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
31. Bösch D, Steffel J, Lüscher T. *Lunge und Atemwege*: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
32. Davies A, Moores C. *Organsysteme verstehen Atmungssystem Integrative Grundlagen und Fälle*. 1. ed. München: Elsevier; 2017.
33. Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), (DGAUM) DGfAuU. 2k-Leitlinie Spirometrie. Leitlinie 020-017. 2015.
34. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, et al. The skin prick test. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2018;32(1 Suppl. 1):19-24.
35. Schwarz S, Lehnigk B, Schwittai W. *Lungenfunktionsdiagnostik und Spiroergometrie Aus der Praxis für die Praxis*. Stuttgart: Thieme; 2018.
36. American Thoracic Society ERS. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(8):912-30.
37. Mihalache A, Fitting JW. [Bronchial hyperresponsiveness and its importance for the clinician]. *Revue medicale suisse*. 2014;10(451):2190-2, 4-5.
38. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage 2018 [Available from: www.asthma.versorgungsleitlinien.de].
39. Taube C. Bronchial asthma: is personalized therapy on the horizon? *Allergo journal international*. 2014;23(7):246-51.
40. Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2018;12:1753466618810192.
41. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie & Toxikologie Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 1. ed. Heidelberg: Springer; 2012.
42. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M, et al. Omalizumab Effectiveness by Biomarker Status in Patients with Asthma: Evidence From PROSPERO, A Prospective Real-World Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(1):156-64.e1.

43. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1996;279(2):1000-8.
44. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Current medical research and opinion*. 2003;19(6):491-8.
45. Domingo C. Omalizumab for severe asthma: efficacy beyond the atopic patient? *Drugs*. 2014;74(5):521-33.
46. Kalesnikoff J, Huber M, Lam V, Damen JE, Zhang J, Siraganian RP, et al. Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival. *Immunity*. 2001;14(6):801-11.
47. Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1493-9.
48. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(1).
49. Bargagli E, Madioni C, Olivieri C, Penza F, Rottoli P. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2008;45(2):115-6.
50. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *European journal of internal medicine*. 2008;19(5):364-6.
51. Winchester DE, Jacob A, Murphy T. Omalizumab for asthma. *The New England journal of medicine*. 2006;355(12):1281-2.
52. Arasteh K, Baenkler H, Bieber C. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4. ed. Stuttgart: Thieme; 2018.
53. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(1):24-30.
54. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2007;37(2):197-207.
55. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;126(1):16-25; quiz 6-7.

56. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;9(9):Cd010834.
57. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(7):549-56.
58. Patel SS, Casale TB, Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(7):747-54.
59. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9248):2144-8.
60. Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2013;22(129):251-7.
61. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(11):1062-71.
62. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):199-204.
63. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2009;360(10):973-84.
64. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *The New England journal of medicine*. 2009;360(10):985-93.
65. Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *The World Allergy Organization journal*. 2014;7(1):32.
66. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9842):651-9.
67. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(13):1189-97.
68. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine*. 2014;371(13):1198-207.

69. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(3):921-3.
70. Deeks ED. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs*. 2016;30(4):361-70.
71. Egan RW, Athwal D, Bodmer MW, Carter JM, Chapman RW, Chou CC, et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittel-Forschung*. 1999;49(9):779-90.
72. Zhang J, Kuvelkar R, Murgolo NJ, Taremi SS, Chou C-C, Wang P, et al. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *International Immunology*. 1999;11(12):1935-44.
73. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs*. 2017;77(7):777-84.
74. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(5):355-66.
75. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789-98.
76. Leuppi JD, Schmid-Grendelmeier P, Rothe T, von Garnier C, Simon HU, Schuoler C, et al. [Benralizumab: Targeting the IL-5 Receptor in Severe Eosinophilic Asthma]. *Praxis*. 2019;108(7):469-76.
77. Hein L, Fischer JW. *Taschenatlas Pharmakologie*. 8. ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
78. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10056):2128-41.
79. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
80. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(25):2448-58.

81. Liu W, Ma X, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(22):e15868.
82. CADTH Common Drug Reviews. Pharmacoeconomic Review Report: Benralizumab (Fasenra): (AstraZeneca Canada Inc): Indication: An add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
- Copyright (c) 2018 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2018.
83. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012;18(5):716-25.
84. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *The New England journal of medicine*. 2013;368(26):2455-66.
85. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(5):388-95.
86. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4/alpha antagonist, in patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(8):788-96.
87. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Current drug targets Inflammation and allergy*. 2002;1(3):263-9.
88. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *The European respiratory journal*. 2013;41(2):330-8.
89. Wills-Karp M, Finkelman FD. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Science signaling*. 2008;1(51):pe55.
90. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10039):31-44.
91. Barranco P, Phillips-Angles E, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:1139-49.
92. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(26):2475-85.

93. Parnes JR, Sullivan JT, Chen L, Dias C. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Tezepelumab (AMG 157) in Healthy and Atopic Dermatitis Adult Subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;106(2):441-9.
94. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *mAbs*. 2021;13(1):1860476.
95. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SOURCE): <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406078>; [cited 2021 10.03.]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406078>.
96. AstraZenecaPlc. Update on SOURCE Phase III trial for tezepelumab in patients with severe, oral corticosteroid-dependent asthma 2020 [cited 2021 08.03]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/update-on-source-phase-iii-trial-for-tezepelumab-in-patients-with-severe-oral-corticosteroid-dependent-asthma.html>.
97. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Tezepelumab in Adults & Adolescents With Severe Uncontrolled Asthma (NAVIGATOR) [cited 2021 10.03.]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03347279>.
98. AstraZeneca Plc. Tezepelumab is the first biologic to consistently and significantly reduce exacerbations in broad population of severe asthma patients 2021 [cited 2021 10.03.]. Available from: <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2021/tezepelumab-is-the-first-biologic-to-consistently-and-significantly-reduce-exacerbations-in-broad-population-of-severe-asthma-patients-02262021.html>.
99. Lommatzsch M. [Current Asthma Treatment in Light of New Asthma Guidelines]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2018;143(11):806-10.
100. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respiratory medicine*. 2000;94(8):767-71.
101. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England journal of medicine*. 2018;378(20):1865-76.
102. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9363):1071-6.
103. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(5):Cd002314.
104. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled

corticosteroids for chronic asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(5):Cd005535.

105. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002;109(3):410-8.

106. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(12):Cd009019.

107. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(1):Cd011721.

108. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax. 2003;58(3):211-6.

109. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. BMJ (Clinical research ed). 1999;319(7202):87-90.

110. Gionfriddo MR, Hagan JB, Rank MA. Why and how to step down chronic asthma drugs. BMJ (Clinical research ed). 2017;359:j4438.

111. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011;128(5):915-24; quiz 25-6.

112. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. The European respiratory journal. 2015;45(2):396-407.

113. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017;5(4):918-27.

114. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: an evidence-based evaluation. Chest. 1999;116(2):285-95.

115. Ecker DM, Jones SD, Levine HL. The therapeutic monoclonal antibody market. mAbs. 2015;7(1):9-14.