

Diplomarbeit

**Stellenwert der Biologika-Therapie bei
Patient*innen mit schwerem Asthma (Stufe 5)**

eingereicht von

Oliver Gumpenberger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto-Loewi-Forschungszentrum, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Petra Luschnig

Graz, am 19.02.2023

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 19.02.2023

Oliver Gumpenberger eh

Danksagungen

Hier an dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen, insbesondere meinen Eltern und nahestehenden Freunden und Studienkolleg*innen, bedanken, die mich während des Studiums und der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Petra Luschnig, die mich ausgezeichnet bei der Umsetzung dieses Themas unterstützt und mit produktiven Anregungen die Durchführung erleichtert hat.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
INHALTSVERZEICHNIS	II
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VIII
TABELLENVERZEICHNIS	IX
ZUSAMMENFASSUNG	X
ABSTRACT	XII
1 EINLEITUNG	1
1.1 DEFINITION	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE	1
1.3 RISIKOFAKTOREN UND TRIGGER	2
1.4 ASTHMAFORMEN	4
1.4.1 EXTRINSISCHES ASTHMA.....	4
1.4.2 INTRINSISCHES ASTHMA.....	4
1.4.3 TH ₂ -HIGH ASTHMA UND TH ₂ -LOW ASTHMA.....	5
1.5 ALLERGISCHE REAKTION UND PATHOPHYSIOLOGIE.....	6
1.6 SCHWERES ASTHMA BRONCHIALE	7
1.7 ASTHMAKONTROLLE.....	8
1.8 MEDIKAMENTÖSE KATEGORIEN	8
1.8.1 β ₂ -ADRENOZEPTOR-AGONISTEN.....	9
1.8.2 MUSKARINREZEPTOR-ANTAGONISTEN	10
1.8.3 THEOPHYLLIN.....	11
1.8.4 INHALATIVE KORTIKOSTEROIDE	12
1.8.5 ORALE GLUKOKORTIKOIDE	15
1.8.6 LEUKOTRIEN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN/MONTELUKAST	16
1.9 STUFENTHERAPIESHEMA	18
1.10 BIOLOGIKA	19

1.10.1	ANTIKÖRPER UND DEREN STRUKTUR	19
1.10.2	MONOKLONALE ANTIKÖRPER.....	20
1.10.3	BIOLOGIKA BEI ASTHMA BRONCHIALE	26
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>30</u>
3	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>31</u>
3.1	ANTI-IL-4/IL-13 REZEPTOR ANTIKÖRPER.....	31
3.2	ANTI-IGE REZEPTOR ANTIKÖRPER.....	36
3.3	ANTI-IL-5 THERAPIE	40
3.3.1	ANTI-IL-5 ANTIKÖRPER	40
3.3.2	ANTI-IL-5-REZEPTOR ANTIKÖRPER.....	52
3.4	ANTI-TSLP ANTIKÖRPER.....	58
3.4.1	TEZEPELUMAB	58
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>63</u>
4.1	ASTHMAEXAZERBATIONSRATE.....	63
4.2	PRÄBRONCHODILATORISCHES FEV ₁	66
4.3	GLUKOKORTIKOIDSPARENENDER EFFEKT	68
4.4	ASTHMAKONTROLLE.....	70
4.5	LEBENSQUALITÄT	72
4.6	SICHERHEIT	74
4.7	LIMITATIONEN	77
4.8	BLICK IN DIE ZUKUNFT AUF NEUE ANGRIFFPUNKTE.....	77
4.9	CONCLUSIO	79
5	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>80</u>

Glossar und Abkürzungen

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AQLQ(S)	Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire
AP-1	Aktivator Protein-1
β_c	Beta common
BAL	Bronchoalveolar Lavage
BHK	Baby hamster kidney
BMI	Body Mass Index
cDNA	komplementäre Desoxyribonukleinsäure
CD	Cluster of Differentiation
CDR	Complementary-determining region
CGRP	Calcitonin-Gene-Related-Peptid
CHO	Chines hamster ovary
CI	Konfidenzintervall
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPI	Dry powder inhaler
E.	Escherichia
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
Fc ϵ RI	FC ϵ Rezeptor I
Fc	Fragment-cystallizable
FDA	Food and Drug Administration
FEF	Forcierter expiratorischer Fluss
FE _{NO}	Fraction of Exhaled Nitric Oxide
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	Forcierten Vitalkapazität
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HAT	Hypoxanthin, Aminopterin, Thymidin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HFA	Hydrofluoroalkan
HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
HVEM	Herpesvirus entry mediator

i.v.	intravenös
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
IFN	Interferon
IG	Immunglobulin
IL	Interleukin
INN	International Nonproprietary Names
IRR	Inzidenzraten Ratio
ITT	Intention-to-Treat
kDA	Kilodalton
LABA	Langwirksame Beta2-Agonisten
LIGHT	Lymphotoxin-like, exhibits inducible expression, and competes with Herpes simplex Virus Glycoprotein D for Herpesvirus Entry Mediator
LS	Least-Squares
LT	Leukotrien
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
mAB	Monoklonaler Antikörper
M CID	Minimal clinically important difference
NF-κB	Nuclear Faktor Kappa B
NNT	Number-needed-to-treat
NSAR	Nicht-steroidales-Antirheumatikum
OCS	Orales Kortikosteroid
OR	Odds Ratio
PDE	Phosphodiesterase
PEF	Peak Expiratory Flow
PEFR	Peak Expiratory Flow Rate
PEG	Polyethylenglykol
PG	Prostaglandin
PMDI	pressurized metered dose inhaler
PPB	Parts per billion
PY	Pack-Years
RCT	Randomisiert, kontrollierte Studie
RR	Rate Ratio
RSV	Respiratory-syncytial virus

Th ₂	T-Helfer 2
s.c.	subkutan
TSLP	Thymic stromal lymphopoetin
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufentherapieschema des Asthma bronchiale bei Erwachsenen modifiziert nach GINA 2022 (27).	18
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Immunglobulins G modifiziert nach Dübel et al. (81).	20
Abbildung 3: Humanisierung monoklonaler Antikörper modifiziert nach Singh et al. (89).	22
Abbildung 4: Hybridom Technologie modifiziert nach Parry et al. (101); Maus: © Nagetier Icons erstellt von Freepik - Flaticon; Spritze: © Spritze Icons erstellt von Freepik - Flaticon; Antikörper: © Antikörper Icons erstellt von Jesus Chavarria - Flaticon.	25
Abbildung 5: Forrest Plot, Effekte von Biologika auf die Asthmaexazerbationsrate (Rate Ratio).	65
Abbildung 6: Forrest Plot, Effekte von Biologika auf die Lungenfunktion (FEV ₁). .	68
Abbildung 7: Forrest Plot, Glukokortikoidsparender Effekt von Biologika.	70
Abbildung 8: Forrest Plot, Effekte von Biologika auf die Asthmakontrolle (ACQ)..	72
Abbildung 9: Forrest Plot, Effekt von Biologika auf die Lebensqualität (AQLQ)..	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICS Äquivalentdosis modifiziert nach GINA 2022 (27), Dosisangaben in µg. Abkürzungen: DPI, dry powder inhaler; HFA, Hydrofluoroalkane; pDMI, pressurized metered dose inhaler.	15
Tabelle 2: Worstamm A mABs modifiziert nach WHO General policies for antibodies (88).	21
Tabelle 3: Übersicht der in den GINA-Leitlinien von 2022 etablierten Biologika modifiziert nach GINA 2022 (27).	29

Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege. Weltweit sind in etwa 300 Millionen Menschen von Asthma bronchiale betroffen. In Europa leiden 20% der Patient*innen mit Asthma bronchiale an moderatem bis schwerem, unkontrolliertem Asthma bronchiale. Diese Gruppe ist unter anderem durch eine Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) sowie oralen Kortikosteroiden (OCS) gekennzeichnet, welche mit teils schweren Nebenwirkungen (wie Osteoporose, Katarakte und Herz-Kreislaufkrankungen) assoziiert sind. Die Global Initiative National for Asthma (GINA) Leitlinien aus 2022 empfehlen die Anwendung von Biologika als Add-on Therapie in der Stufe 5. Derzeit sind sechs Biologika in den GINA-Leitlinien etabliert: Dupilumab, Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab und Tezepelumab. Diese Biologika weisen einen entscheidend therapeutischen Stellenwert beim T-Helfer 2 (Th₂)-high Asthma, welches sich durch folgende Charakteristika vom Th₂-low Asthma unterscheidet: Erhöhte Expression der Interleukine (IL) 4, 5, und 13, höhere eosinophile Granulozyten und Serum-IgE Spiegel. Das thymic stromal Lymphopoetin (TSLP) stellte einen Hauptregulator der Typ2 Entzündung dar. IL-4, IL-5, IL-13, Immunglobulin (Ig)-E und TSLP sind die Angriffspunkte der derzeit in den GINA-Leitlinien etablierten Biologika.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die Datenbank "Pubmed" zu Studien dieser Biologika durchsucht. Insgesamt wurden die Daten aus 15 randomisiert kontrollierten Studien (RCT) und eine retrospektive Studie herangezogen und nach den Endpunkten Exazerbationsrate, dem glukokortikoidsparenden Effekt, der Lungenfunktion (FEV₁), Asthmascores (Asthma Control Questionnaire (ACQ), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)) und Sicherheit analysiert.

Es konnte gezeigt werden, dass Biologika im Vergleich zur Standardtherapie die Asthmaexazerbationsrate senken. Dupilumab, Mepolizumab und Benralizumab reduzieren die täglich OCS-Dosis. Zudem verbessern die meisten die Lungenfunktion, den ACQ-Score und AQLQ-Score, wobei hier Großteils die minimal clinically important difference (MCID) nicht erreicht wurde. Alle Biologika zeichnen sich zudem durch ein mit dem Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil aus. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) wie Anaphylaxie im Zusammenhang mit Biologika treten selten auf. Um in Zukunft denjenigen

monoklonalen Antikörper (mAB) mit der größten Effektivität beim Th₂-Asthma zu evaluieren, sind head-to-head Analysen der verschiedenen mABs notwendig.

Stichwörter: Asthma, Biologika, monoklonale Antikörper, Anti-IL4, Anti-IL5, Anti-IgE, Anti-TSLP

Abstract

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract. About 300 million people worldwide are affected by bronchial asthma. In Europe, 20% of patients with bronchial asthma suffer from moderate to severe, uncontrolled bronchial asthma. This group is characterized by therapy with high-dose inhaled corticosteroids (ICS) and oral corticosteroids (OCS), which are associated with severe side effects (such as osteoporosis, cataracts and cardiovascular diseases). The 2022 Global Initiative National for Asthma (GINA) guidelines recommend the use of biologics as add-on therapy in stage 5. Currently, six biologics are established in the GINA guidelines: Dupilumab, Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab and Tezepelumab. These biologics have a critical therapeutic role in T-helper 2 (Th₂)-high asthma, which is distinguished from Th₂-low asthma by the following characteristics: increased expression of interleukins (IL) 4, 5, and 13, higher eosinophil granulocytes and serum-immunglobulin (Ig)E-levels. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) plays a major regulatory role of the type2 inflammation. IL-4, IL-5, IL-13, IgE and TSLP are the targets of the biologics currently established in the GINA guidelines.

For this thesis, the database "pubmed" was searched for studies of these biologics. Data from 15 randomized controlled trials (RCT) and one retrospective study were analyzed for endpoints including exacerbation rate, glucocorticoid sparing effect, lung function (FEV₁), asthma scores (asthma control questionnaire (ACQ), asthma quality of life Questionnaire (AQLQ)) and safety.

Biologics were shown to reduce asthma exacerbation rates compared with standard therapy. Dupilumab, mepolizumab, and benralizumab have shown to reduce the daily OCS dose. In addition, most biologics improve lung function, ACQ score, and AQLQ score, although the minimal clinically important difference (MCID) was not reached in most studies. All biologics are also characterized by a safety profile compared to placebo. Severe drug reaction such as anaphylaxis associated with biologics occur rarely. Last but not least, in order to evaluate the monoclonal antibody (mAB) with the greatest efficacy in Th₂ asthma in the future, head-to-head analyses of the different antibodies are necessary.

Keywords: asthma, biological, monoclonal antibodies, anti-IL4, anti-IL5, anti-IgE, anti-TSLP

1 Einleitung

1.1 Definition

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege mit heterogener sowie multifaktorieller Komponente. Die variable Atemwegsobstruktion, die entweder vollständig oder zumindest teilweise reversibel ist, und die bronchiale Hyperreagibilität kennzeichnen diese Erkrankung. Klinisch manifestiert sich dieses Krankheitsbild durch Dyspnoe, Giemen, Brustenge und Husten, die einerseits in ihrer Häufigkeit, andererseits auch in ihrer Schwere variieren (1). Asthma gehört weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen, wobei etwa 300 Millionen Menschen davon betroffen sind und 250.000 Todesfälle durch die Erkrankung verursacht werden. In den letzten 30 Jahren stieg die Prävalenz in vielen Ländern an und hat sich bis heute bei Werten von 10-12% bei Erwachsenen bzw. 15% bei Kindern stabilisiert (2). Ungefähr 20% der Asthmapatient*innen in Europa leiden an moderatem bis schwerem, unkontrolliertem Asthma bronchiale (3).

1.2 Epidemiologie

Asthma bronchiale gehört, global gesehen, zu den häufigsten chronischen Erkrankungen, wobei ungefähr 300 Millionen Menschen daran erkrankt sind (2). Die Prävalenz von Asthma bronchiale ist global sehr variabel, wobei die höchsten Prävalenzzahlen in Großbritannien, Neuseeland und Australien zu finden sind. Dem gegenüber zeigt sich in Osteuropa und Asien eine niedrige Prävalenz von unter 2%. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 5-6%. In den letzten 30 Jahren zeigte sich eine Progression der Prävalenz in vielen Ländern, die sich nun bei einer Prävalenz von 10-12% bei Erwachsenen und von 15% bei Kindern stabilisiert hat (2). Frauen sind um den Faktor 1,2 häufiger betroffen als Männer (4). Andererseits ist das männliche Geschlecht im Kindesalter drei Mal häufiger betroffen als das Weibliche. Der Häufigkeitsgipfel liegt im dritten Lebensjahr (2). Die Mortalität von Asthma bronchiale ist jedoch vergleichsweise gering und liegt zwischen 0,5-2 pro 100.000, was in etwa 250.000 Toten durch Asthma bronchiale pro Jahr entspricht (4). In Deutschland sank die Mortalitätsrate in den letzten 10 Jahren um ein Drittel (2). Der

Gesundheitsbericht aus 2020 konnte zeigen, dass in Österreich die Prävalenz von Asthma bronchiale bei Personen zwischen 30-59 Jahren bei 4%, bei Personen über 60 Jahren bei 6% und bei Personen zwischen 15 und 29 Jahren bei 3% liegt, wobei in der Altersgruppe zwischen 30 und 59 Jahren, konsistent zu den oben genannten Zahlen, das weibliche Geschlecht etwas häufiger betroffen ist (5).

1.3 Risikofaktoren und Trigger

Asthma bronchiale ist durch eine Hyperreagibilität der Bronchien gekennzeichnet. Für das allergische Asthma besteht zudem auch eine genetische Komponente. Neben allergischen Faktoren, können auch Umweltfaktoren, Medikamente, Infektionen, körperliche Anstrengung und emotionale Faktoren eine Rolle bei der Pathogenese des Asthma bronchiale spielen (6). Diese beruht auf drei Faktoren: (i) Hyper- und Dyskrinie, (ii) bronchiales Ödem und (iii) Bronchokonstriktion. Die chronische Entzündung der Atemwege kann zu einem Remodeling führen, welches zu einer teilweise irreversiblen Obstruktion der Atemwege führen kann. Die bronchiale Hyperreagibilität lässt sich vor allem auf die Entzündung zurückführen, wodurch auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Reizen wie Kaltluft, körperliche Anstrengung oder Rauch besteht (4). Asthma bronchiale ist eine komplexe genetische Erkrankung, bei welcher genetische Faktoren scheinbar einen Einfluss auf den Beginn, den Schweregrad und die Behandlung des Asthma bronchiale haben. Zwillingsstudien zeigen eine Heritabilität von 35-75% bei Asthma bronchiale (7–9). Die Erkrankung scheint zudem eine polygenetische Komponente aufzuweisen. Die bisweilen am besten in Studien replizierten Gene umfassen genetische Polymorphismen auf Chromosom 5q, die für Zytokine von Th₂-Helferzellen kodieren (2). Außerdem scheinen Gene für den β_2 -Adrenorezeptor eine Rolle zu spielen. Eine Arginin-Glycin-16-Variante des β_2 -Rezeptorgens ist mit einem 5,3-fach verminderten Ansprechen gegenüber β_2 -Agonisten assoziiert (2,10). Allergene spielen vor allem bei allergischem Asthma eine pathogenetische Rolle. Allergene, welche einen akuten Asthmaanfall auslösen können, sind hauptsächlich Aeroallergene und seltener Nahrungsmittelallergene (6). Auch Umweltstoffe können einerseits Ursache von Asthma bronchiale sein, andererseits aber auch ein manifestes Asthma bronchiale verschlechtern. Hierzu zählen beispielsweise Tabakrauch oder Abgase (6). Diverse Studien konnten eine Assoziation zwischen

Rauchen und der Entwicklung des Asthma bronchiale aufzeigen (11–13). Polosa et al. konnten eine Assoziation zwischen Pack-Years (PY) und dem Risiko einer Entwicklung von Asthma bronchiale bei erwachsenen Personen mit zugrundeliegender Allergie zeigen (14). Infekte können ein sogenanntes infektiöses Asthma bronchiale triggern. Zugrundeliegende Infektionen können viraler oder bakterielle Natur sein, aber auch durch Pilzinfektionen ausgelöst werden (6). So können zum Beispiel das Rhinovirus und das respiratory-syncytical-virus (RSV) eine Asthmaexazerbation auslösen (2). Medikamente können über pharmakodynamische Wechselwirkungen oder über eine allergische Reaktion Asthma bronchiale triggern. Penicilline oder Impfstoffe können beispielsweise über allergische Mechanismen bei der Entstehung eines Asthmas beteiligt sein. β -Blocker und nicht-steroidale-Antirheumatika (NSARs) führen über pharmakologische Effekte zur Auslösung eines Asthmaanfalls (6). NSARs können über die Hemmung der Cyclooxygenase einen bronchokonstriktorisches Effekt in etwa 5% der Asthmapatient*innen auslösen. Dieser ist durch eine verminderte Prostaglandin (PG)E₂ Synthese zu erklären, welche normalerweise einen bronchodilatatorischen Effekt vermitteln würde (4). PGE₂ inhibiert auch die Lipoxygenase-5 (15) und verhindert über die E-Prostanoid-2-Rezeptoren die Mastzellaktivierung (16,17). NSARs führen über die Reduktion von PGE₂ zu einer Aktivierung der Lipooxygenase-5 und konsekutive zur Synthese von LT (Leukotrien) C₄, LTD₄ und LTE₄. Diese führen einerseits direkt zu einer Bronchokonstriktion, andererseits vermitteln Cysteinyl-Leukotriene auch eine Mastzellaktivierung über IL-33 (18). Ein Bodymass-Index (BMI) ≥ 25 kg/m² ist mit einem erhöhten Asthmarisiko bei Erwachsenen assoziiert (19). Eine Metaanalyse aus 2007 mit einer 333.102 großen Studienpopulation konnte einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Asthmainzidenz zeigen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des BMI mit einem höheren Risiko einen Asthmaanfall zu erleiden, einhergeht. Die Wahrscheinlichkeit einen Asthmaanfall innerhalb eines Jahres zu erleiden, war bei Übergewichtigen (BMI ≥ 25 kg/m² und < 30 kg/m²) im Vergleich zu normalgewichtigen Patient*innen (BMI < 25 kg/m²) erhöht (Odds Ratio (OR) 1,38 [95% Konfidenzintervall (CI), 1,17-1,62]). Bei Patient*innen mit Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) zeigte sich die Wahrscheinlichkeit einen Asthmaanfall zu erleiden im

Vergleich zu normalgewichtigen Patient*innen noch höher (OR 1,92 [95% CI, 1,43-2,59]) (20).

1.4 Asthmaformen

Es wird zwischen extrinsischem (allergischem) und intrinsischem (nicht-allergischem) Asthma differenziert. Auch Mischformen beider Formen sind häufig. Das extrinsische Asthma kann im mittleren Erwachsenenalter in die intrinsische Form übergehen. Genetische Faktoren spielen vor allem für die allergische Form eine Rolle (4). Zusätzlich werden weitere Asthma-Varianten wie (i) berufsbedingtes Asthma bronchiale, (ii) exercise induced Asthma, (iii) Cough variant Asthma, (iv) Aspirin-exacerbated Respiratory Disease und (v) Asthma-chronic obstructive Pulmonary Disease unterschieden (21).

1.4.1 Extrinsisches Asthma

Das extrinsische Asthma betrifft meist Kinder und Jugendliche und ist häufig mit Heuschnupfen oder einem Ekzem (Atopie, Milchschorf, atopische Dermatitis) assoziiert. Beim extrinsischen Asthma besteht häufig eine positive Familienanamnese. Klinische Kennzeichen des extrinsischen Asthmas sind reversible Asthmaanfälle mit charakteristischem Giemen und Atemnot, die akut auftreten und von kurzer Dauer sind, sowie eine Beschwerdefreiheit zwischen den Anfällen (6). Das allergische Asthma ist durch eine IgE-Sofortreaktion mit zellulärer Spätreaktion charakterisiert. Typische Allergene sind Hausstaubmilben, Tierschuppen, z.B. von Katzen, Schimmelpilze, Pollen oder Berufsnoxen, wie z.B. Mehlstaub (4).

1.4.2 Intrinsisches Asthma

Das intrinsische Asthma wird durch nicht-allergene Faktoren ausgelöst. Dazu zählen Virusinfekte der oberen Atemwege, körperliche Anstrengung, kalte Luft, aber auch warm-feuchte Luft, Stress oder Noxen, wie z. B. Zigarettenrauch, oder berufliche Noxen, wie z. B. Parfüm oder Chlorgase (4). Betroffen sind meist Patient*innen mittleren Alters (>35 Jahre). Diese Form ist im Gegensatz zum

extrinsischen Asthma bronchiale durch eine fehlende allergische Manifestation und negative Familienanamnese gekennzeichnet. Klinisch zeigt sich ein chronischer Husten mit vermehrter Schleimbildung. Die Prognose ist ungünstiger als die des extrinsischen Asthmas, da diese Form des Asthmas oft durch schwere Verläufe gekennzeichnet ist (6).

1.4.3 Th₂-high Asthma und Th₂-low Asthma

Auf Genexpressions-Analysen beruhend werden zwei Asthma Formen, das Th₂-high und Th₂-low Asthma, unterschieden. Etwa 50% der Patient*innen mit mildem bis moderatem Asthma bronchiale haben eine zugrundeliegende Th₂-Inflammation (22). Basierend auf der IL-13 und IL-5 Expression wurden die Studienpopulationen in Th₂-high und Th₂-low Asthma eingeteilt. Woodruff et al. konnten zeigen, dass das Th₂-high Asthma durch eine IL-5 und IL-13 Expression gekennzeichnet ist (22). Die Arbeitsgruppe von Peters konnten ebenfalls aufzeigen, dass Patient*innen mit Th₂-high Asthma eine erhöhte Expression von IL-4, IL-5 und IL-13 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufweisen (23). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Th₁-Zytokinexpression von IL-12A und Interferon (IFN)- γ zwischen der Studiengruppe mit Th₂-low Asthma und der gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. Allerdings zeigte die Th₂-high Gruppe wie erwartet eine reduzierte Expression dieser Th₁-Zytokine (22). In der Studie von Peters et al. zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Th₂-high- und Th₂-low Asthma in Bezug auf die IL-12- und INF- γ -Expression (23). Der Th₂/Th₁ Quotient zeigte sich in der Th₂-high Population signifikant höher als in der Th₂-low Population (22). Th₂-high-Asthma unterscheidet sich zu Th₂-low-Asthma in folgenden Punkten: (i) höhere Serum IgE-Spiegel und Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut, (ii) höhere Anzahl eosinophiler Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage (BAL), (iii) höheres Ausmaß einer subepithelialen Fibrose und (iv) besseres Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide (ICS) (22).

1.5 Allergische Reaktion und Pathophysiologie

Die allergische Reaktion vom Typ I (Soforttyp-Reaktion) verläuft klassischerweise in zwei Phasen. Primär erfolgt eine Sofortreaktion, gefolgt von einer protrahierten Spätreaktion. Sekunden nach der IgE-vermittelten Mastzellaktivierung durch Allergene beginnt die Sofortreaktion (24). In Allergenen sensibilisierten Patient*innen ist eine hohe Anzahl an IgE, gebunden an den Fcε-Rezeptor I (FcεRI) Molekülen, an der Mastzelloberfläche zu finden. Eine Quervernetzung der IgE-FcεRI durch Antigene führt konsekutive zur Mastzellaktivierung (25). Durch z.B. Kaltluft oder Viren kann auch eine IgE unabhängige Mastzellaktivierung erfolgen (4). Es erfolgt die Freisetzung diverserer Mediatoren aus Mastzellen, die unter anderem Histamin, PGs, vor allem PGD₂, und Cysteinyl-Leukotriene umfassen (24). Diese Mediatoren kennzeichnen vor allem die Soforttyp-Reaktion (25) und erhöhen die Gefäßpermeabilität, was ein bronchiales Ödem und dadurch eine Atemwegsobstruktion zur Folge hat, die zur Bronchokonstriktion führen (24). Die Sofortreaktion erreicht ihre maximale Ausprägung nach 20 min und bessert sich spontan nach 1h. Diese lässt sich auch mittels der „peak expiratory flow rate“ (PEFR) quantifizieren. Zunächst zeigt sich ein Abfall, welcher sich dann wieder um den Ausgangswert einpendelt (4). Nach 6-8 h kann eine Spätphase folgen, welche ihren Höhepunkt nach etwa 3-9 h erreicht (24). Diese kann bis zu 12 h persistieren und tritt bei etwa 60% der Asthmapatient*innen auf (4). Die Spätphase ist durch Mastzellen geprägt, die ihrerseits verschiedene Entzündungsmediatoren freisetzen. Dabei spielen vasoaktive Mediatoren wie das Calcitonin-Gen-Related-Peptid (CGRP) und der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) eine wesentliche Rolle. Diese vermitteln über eine Vasodilatation und bronchiale Leckage ein Ödem, und führen zur Infiltration von eosinophilen und basophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten in die Bronchialschleimhaut. Folgen der chronischen Asthmaerkrankung können eine Hypertrophie und Hyperplasie bronchialer glatter Muskelzellen, Kollagendeposition in die subendotheliale Bronchialwand, Becherzellhyperplasie, Ödem und Remodeling der Atemwege sein. Dies wird über Th₂ Mediatoren wie CGRP und VEGF vermittelt und kann über oben genannte Prozesse zu einer persistierenden Atemwegsverengung führen (24). 70% aller Asthmapatient*innen zeigen diese IgE-vermittelte Kaskade. 30% der Asthmapatient*innen weisen hingegen über nicht immunvermittelte Stimuli, wie

körperliche Anstrengung, Medikamente oder über Kälte, eine Triggerung des Asthmas auf (25).

1.6 Schweres Asthma bronchiale

Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma definiert schweres Asthma bronchiale dadurch, dass unter Therapie mit hochdosiertem ICS in Kombination mit mindestens einem langwirksamen β_2 -Agonisten (LABA) oder einem Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) bzw. bei oraler Kortikosteroidtherapie über die Dauer von mehr als 6 Monaten pro Jahr mindestens einer der nachstehenden Punkte zutrifft bzw. zutreffen würde, wenn eine Reduktion der Therapie erfolgen würde: (i) Reduktion des forcierten FEV₁ auf unter 80%; (ii) häufige Exazerbationen; (iii) schwere Exazerbation oder (iv) nur teilweise kontrolliertes bzw. unkontrolliertes Asthma (26). Häufige Exazerbationen wie im Punkt (ii) angeführt, sind durch mindestens zwei Exazerbationen in den letzten 12 Monaten gekennzeichnet, die den Einsatz von Kortikosteroiden bedürften. Die in Punkt (iii) genannte schwere Exazerbation ist durch mindestens eine Exazerbation mit stationärer Behandlung oder dem Einsatz eines Respirators in den letzten 12 Monaten definiert (26). Es ist noch nicht geklärt, ob schweres Asthma eine eigene Asthmaform darstellt oder ob es sich lediglich um einen schweren Verlauf der Erkrankung per se handelt. In diesem Zusammenhang ist es jedoch maßgebend, dass die schwere Verlaufsform diagnostiziert wird, da dies von klinischer Relevanz ist, da sich durch das Vorliegen eines schweren Asthmas therapeutische Konsequenzen ergeben. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) subsummiert unter dem Begriff „schweres Asthma“ drei weitere Formen (1):

(i) Unbehandeltes schweres Asthma oder „untreated severe asthma“:

Diese Form ist durch eine allgemein fehlende Therapie gekennzeichnet.

(ii) Schwierig zu behandelndes Asthma oder „difficult-to-treat asthma“:

Diese Form ist durch Faktoren gekennzeichnet, die sich negativ auf die Asthmaerkrankung auswirken, wie z.B. fehlende Compliance, Komorbiditäten, nicht korrekte Applikation des Inhalators oder persistierende Triggerfaktoren (1).

Die GINA-Leitlinien definieren schwierig zu behandelndes Asthma, als Asthma, das trotz Therapiestufe vier oder fünf des GINA-Stufentherapieschemas nicht als kontrolliert gilt, oder Asthma, das ebendiese Therapie in den Stufen vier oder fünf bedarf, um eine entsprechende Symptomkontrolle zu erzielen (27).

(iii) Therapierefraktäres schweres Asthma oder „treatment-resistant severe asthma“:

Darunter wird eine fehlende Symptomkontrolle verstanden, obwohl eine leitliniengerechte Medikation in höherer Dosis vorliegt und eine falsche Inhalationstechnik nicht ursächlich für das Therapieversagen sein kann (1).

1.7 Asthmakontrolle

Die Asthmakontrolle stellt ein wichtiges Prinzip im Rahmen des Managements des chronischen Asthmas dar. Fünf Parameter fließen in die Kalkulation mit ein. Diese beinhalten Symptome tagsüber, Limitation von Aktivitäten, nächtliche Symptome oder Symptome bei nächtlichem Erwachen, die Anwendung von Notfallmedikamenten und zuletzt die Lungenfunktion (2). Primäres Ziel der Asthmathherapie ist die Asthmakontrolle. Die Asthmakontrolle wird durch (i) weniger als drei Symptome in einer Woche, (ii) weniger als drei Anwendungen einer Bedarfsmedikation pro Woche, (iii) keine nächtlichen Symptome, und (iv) keine Limitation von alltäglichen Aktivitäten, sowie einer normalen Lungenfunktion definiert. Letzteres ist zum Beispiel durch Vorliegen einer normalen FEV₁ und eines normalen Peak-flows (PEF) gekennzeichnet. Nach spätestens 4 Wochen sollte der Behandlungserfolg geprüft werden. Ist eine Symptomkontrolle erreicht, so kann nach 3 Monaten eine Reduktion der Medikation in Erwägung gezogen werden (28).

1.8 Medikamentöse Kategorien

Es werden drei medikamentösen Kategorien differenziert. Diese umfassen „Controller“- , „Reliever“- und „Add-on“- Medikamente. Controller dienen der Langzeittherapie, um eine Symptomkontrolle zu erlangen, und Exazerbationen, sowie eine Verschlechterung der Lungenfunktion, zu verhindern. Diese finden auch bei Patient*innen mit mildem Asthma in Form von ICS-Formoterol bei Bedarf Anwendung, wenn diese Symptome verspüren oder vor sportlicher Anstrengung (27). Reliever sind die Gruppe der Bronchodilatoren, die bei Bedarf verwendet werden und der symptomatischen Therapie dienen (4). Die letzte Therapieklasse sind Add-on Medikamente, welche beim schweren Asthma Anwendung finden, wenn trotz optimaler Therapie und der optimalen Reduktion von modifizierbaren

Risikofaktoren, die Symptome persistieren und/oder es zu Exazerbationen kommt (4).

1.8.1 β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Die β -Rezeptoren werden in drei Subtypen unterschieden: β_1 -, β_2 - und die β_3 -Rezeptoren (29). In einer Studie von Carstairs und Mitarbeitenden von 1985 konnte gezeigt werden, dass der Großteil aller in der Lunge vorkommenden Betarezeptoren dem Subtyp der β_2 -Rezeptoren zugehörig ist. Wobei das Verhältnis von β_2 - zu β_1 -Rezeptoren 3:1 ist. Diese autoradiographischen Studien konnten eine hohe Dichte an Betarezeptoren im Bronchialepithel, in den Alveolarwänden, sowie in submukösen Drüsen nachweisen. In den großen und kleinen Atemwegen, am Bronchialepithel sowie an der glatten Gefäßwandmuskulatur kommen nur Betarezeptoren vom Subtyp β_2 vor. In den submukösen Drüsen, sowie in den Alveolarwänden konnte gezeigt werden, dass neben dem β_2 -Subtyp auch Betarezeptoren vom Subtyp β_1 vorkommen (30). Betarezeptoren gehören zur Gruppe der G_s -Protein-assoziierten Rezeptoren. Bei Bindung eines Agonisten an den Betarezeptor wird konsekutiv die Adenylatcyclase stimuliert, wodurch die intrazelluläre Konzentration von zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) ansteigt. cAMP führt in weiterer Folge zur Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A, deren Kaskade an intrazelluläre Signale letztendlich zur Bronchodilatation führt. Zur Bronchodilatation trägt auch die Phosphorylierung der Myosin-Leichtketten-Kinase bei (31). β_2 -Adrenorezeptor Agonisten sind jene Medikamentengruppe der Asthmatherapie mit der stärksten bronchodilatatorischen Wirkung. Man differenziert einerseits kurzwirksame β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten (SABAs), mit einer Wirkdauer zwischen 4 bis 6 h, andererseits LABAs, die eine Wirkdauer von 12 h zeigen. Der Grund für den Unterschied in der Wirkdauer ist dadurch bedingt, dass LABAs lipophil sind, im Gegensatz dazu sind SABAs hydrophil. Die Lipophilie der LABAs führt zu einer Lösung der Wirkstoffe in der Zellmembran in der Nähe der β_2 -Rezeptoren und dadurch zu einer längeren Wirksamkeit (28). Salmeterol, als Beispiel eines LABAs, verfügt außerdem über einen langen Substituenten am Stickstoff, dieser bindet am β_2 -Rezeptor an eine Nebenbindungsstelle und diffundiert dadurch langsamer ab (32). Neben der bronchodilatatorischen Wirkkomponente hemmen β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten die

Liberation von Mediatoren aus Mastzellen und steigern die mukoziliäre Clearance. Ein unerwünschter Effekt ist die Down-regulation der β_2 -Rezeptoren bei einer Langzeitgabe, welche jedoch kaum bis keine klinischen Konsequenzen zu haben scheint. UAWs sind Tremor, Tachykardie, Hyperglykämie und Hypokaliämie (28). Die GINA-Leitlinien von 2022 empfehlen auch bei mildem Asthma eine Kombination von low dose ICS mit Formoterol als Bedarfsmedikation (27). Die Arbeitsgruppe von O'Byrne konnte 2018 in einer doppel-blinden, randomisiert kontrollierten Studie mit 3836 Patient*innen zeigen, dass die Kombination einer Bedarfsmedikation von Budesonid mit Formoterol eine Reduktion schwerer Exazerbationen um 64% im Vergleich zu Terbutalin erzielt. Auch moderate- bis schwere Exazerbationen konnten in der Budesonid-Formoterol-Gruppe um 60% in Bezug auf die Terbutalin-Gruppe gesenkt werden (33). Die PRACTICAL Studie von Hardy et al. aus 2019 untersuchte die Effekte von 200 μ g Budesonid in Kombination mit 6 μ g Formoterol bei Bedarf versus einer Bedarfsmedikation von 250 μ g Terbutalin in Kombination mit einer Dauertherapie mittels 200 μ g Budesonid bei Patient*innen mit mildem bis moderatem Asthma bronchiale. Hierbei konnte eine signifikante Reduktion (Rate Ratio (RR) 0,69 [95% CI; 0,48-1,00; p=0,049]) von schweren Exazerbationen in der ICS-Formoterol-Gruppe gezeigt werden. Die Autor*innen stellten die Hypothese auf, dass hierbei die symptomorientierte Anwendung von Formoterol-Budesonid eine wichtigere Rolle als die ICS-Gesamtdosis spielt und somit schwere Exazerbation verhindert werden können (34). Eine systematisches Review mit Metaanalyse mit 22748 inkludierten Patient*innen von Sobieraj und Mitarbeitenden konnte zeigen, dass die „single maintenance and reliever therapy“ (SMART), eine Kombination aus einem ICS und LABA als quick-Relief und Controller, das Risiko einer Asthmaexazerbation im Vergleich zu einer alleinigen Controller-Therapie mit einem gleichdosierten ICS und einem LABA (RR 0,68 [95% CI; 0,58-0,8]), sowie im Vergleich zu einem höherdosierten ICS als Controller (RR 0,55 [95% CI; 0,77-0,98; p=0,049]), reduziert (35).

1.8.2 Muskarinrezeptor-Antagonisten

Dieser Wirkstoffgruppe zugehörig sind Ipratropium und Tiotropium. Der Unterschied zwischen den beiden Substanzen liegt in der Wirkdauer. Tiotropium wirkt bis zu 3 Tage nach Inhalation, Ipratropium hingegen nur 4-6 h. Dies ist durch die sehr

langsame Dissoziation von Tiotropium vom M₃-Rezeptor bedingt (28). Ein Vorteil der Muskarinrezeptor-Antagonisten sind fehlende bis geringere kardiale Nebenwirkungen im Vergleich zu den die β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten (36). Diese Wirkstoffgruppe wird ausschließlich per inhalationem appliziert (31). Eine Metaanalyse von Sobieraj et al. konnte zeigen, dass Patient*innen mit unkontrolliertem Asthma, die mit lang-wirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA) als add-on zur Therapie mit ICS behandelt wurden, eine geringere Exazerbationsrate im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufweisen (37). In einem Review von Kew et al. wurde darauf hingewiesen, dass Tiotropium als add-on zu ICS-LABA die Lungenfunktion im Vergleich zu ICS-LABA moderat verbessern kann (0,07 l [95% CI, 0,03-0,11]) (38). Konsistent mit diesen Ergebnissen empfehlen die GINA-Leitlinien in der Stufe vier als optionale Controllermedikation Tiotropium als add-on (27).

1.8.3 Theophyllin

Theophyllin wirkt über eine Hemmung der Phosphodiesterase (PDE), vor allem der Isoformen PDE4 und PDE5, und der dadurch bedingten intrazellulären cAMP Erhöhung relaxierend auf glatte Muskelzellen der Bronchien. Dieser bronchodilatatorische Effekt ist jedoch geringer ausgeprägt als bei β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten. Zusätzlich wirkt Theophyllin über die Hemmung der PDE4 auf die Mediatorfreisetzung aus Immunzellen, z.B. Mastzellen, die dadurch inhibiert werden. Weiters führt Theophyllin über eine Blockade des A_{2B}-Rezeptors, der für die proinflammatorischen Effekte von Adenosin verantwortlich ist, und über die Hemmung der Liberation von eosinophilen Granulozyten aus dem Knochenmark, zu einer antiinflammatorischen Wirkung. Additional wirkt es antagonistisch am A₁-Rezeptor, über welchen Adenosin einen bronchokonstriktorischen Effekt vermittelt. Nachteil ist die geringe therapeutische Breite, weshalb ein Drug-Monitoring empfohlen wird. Nebenwirkungen sind durch die zentralnervöse und kardiale Exzitation bedingt. Diese sind unter anderem Kopfschmerzen, Agitation, Krämpfe, Tachykardie und Arrhythmien (31,36). Der therapeutische Plasmaspiegel von Theophyllin sollte zwischen 5 und 15 $\mu\text{g/ml}$, bis maximal 20 $\mu\text{g/ml}$ liegen. Ab einer Plasmakonzentration von über 15 $\mu\text{g/ml}$ kann es zu kardialen Nebenwirkungen, insbesondere Arrhythmien, und Krampfanfällen

kommen (28). Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma spricht keine Empfehlung für Theophyllin im Stufenschema, aufgrund des Nebenwirkungsprofils, der geringen therapeutischen Breite und der therapeutischen Alternativen, aus (26).

1.8.4 Inhalative Kortikosteroide

Kortikosteroide sind die am stärksten antiinflammatorisch wirksamen Medikamente in der Asthmatherapie (28). ICS werden von den GINA-Leitlinien bereits ab der Stufe 1 empfohlen. Bei Patient*innen, die weniger als zwei Mal pro Monat Symptome eines Asthma bronchiale und keine Risikofaktoren für Asthmaexazerbationen aufweisen, wird eine Initialtherapie mit niedrigdosiertem ICS-Formoterol oder mit niedrigdosiertem ICS und SABA von den GINA-Leitlinien empfohlen (27). Die Arbeitsgruppe von Suissa konnten in einer Kohortenstudie zeigen, dass die Behandlung mit niedrigdosiertem ICS die Mortalität bei Patient*innen mit Asthma bronchiale reduziert (39). Kortikosteroide steigern die Gentranskription von β_2 -Adrenorrezeptoren (40), wodurch sie die Down-regulation von β_2 -Adrenorrezeptoren verhindern, die durch eine Langzeittherapie mit β_2 -Agonisten induziert wird (41). Die antiinflammatorische Wirkung der ICSs mit einer signifikanten Reduktion der eosinophilen Granulozyten tritt bereits nach 6 h ein (42). Synthetische Glukokortikoide binden an den im Zytosol liegenden Glukokortikoidrezeptor (43). Der Glukokortikoidrezeptor befindet sich in allen Zellen der Lunge, mit der höchsten Konzentration in der Alveolarwand, der glatten Muskulatur vaskulärer Strukturen und Endothelzellen (44). Durch eine direkte Protein-Protein-Wechselwirkung kommt es zu einer Hemmung des Nuclear Factors Kappa B (NF- κ B) und des Activator Protein-1 (AP-1). Dadurch wird die Transkription einer Vielzahl proinflammatorischen Proteinen, wie zum Beispiel verschiedener Zytokine und Chemokine, gehemmt. Zudem führt die Steigerung der Transkriptionsrate des I κ B- α -Gens zu einer verminderten Aktivierung von NF- κ B (43). Nach Applikation eines ICS erreichen 10-20% der applizierten Dosis die Lunge und bis zu 80-90% verbleiben im Oropharynx und werden geschluckt. Diese Fraktion wird im Gastrointestinaltrakt absorbiert und erreicht die Leber, wo zum Teil ein First-pass Metabolismus stattfindet. Jener Anteil der nicht durch den First-pass Metabolismus der Leber inaktiviert wird, stellt die orale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes dar. Die Summe aus Letzterem und aus dem pulmonal absorbierten Anteil, ist jene Konzentration eines ICS dar, die systemisch wirksam ist und für die

extrapulmonalen sowie für unerwünschte Effekte verantwortlich ist (45). So beträgt beispielsweise die orale Bioverfügbarkeit für Beclomethason Dipropionat 0% (46), für Fluticason Propionat und Ciclesonid <1% (47,48), 11% für Budesonid (49), 7-20% für Flunisolide (50,51), 23% für Triamcinolon Acetonid (52) und 26% für Beclomethason-17-Monopropionat (46). Die Behandlung des Asthma bronchiale mit niedrig bis mittel dosierten ICSs weist kaum systemische Nebenwirkungen auf. Zu häufigen lokalen Nebenwirkungen zählen unter anderem Dysphonie, Candidiasis, und Rauheitsgefühl im Pharynx (28). Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Broersen et al. konnte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nebenniereninsuffizienz bei Patient*innen mit Asthma bronchiale und der Dosis eines ICSs, sowie der Therapiedauer, zeigen. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Nebenniereninsuffizienz bei 2,4% bei der Therapie mit niedrig-dosierten ICSs und bei 21,5% bei der Therapie mit hoch-dosierten ICSs, sowie bei 1,4% der Patient*innen mit einer Behandlungsdauer von unter 28 Tagen und bei 27,4% der Patient*innen mit einer Behandlungsdauer von über einem Jahr, liegt (53). Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Kong Loke et al. untersuchte die Auswirkung von ICSs auf das Wachstum von Kindern mit Asthma. Es konnte gezeigt werden, dass die Langzeitbehandlung mit ICSs mit einer Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern (mean difference -0,43 cm/Jahr [95% CI; -0,60 bis -0,26; I²=58%]) einhergeht (54). Eine RCT von Kelly H.-W. und Mitarbeiter*innen untersuchte den Effekt von ICSs auf die endgültige Erwachsenengröße bei 943 eingeschlossenen Patient*innen. Es zeigte sich, dass die mittlere Erwachsenengröße, der 4 Jahre mit 400 µg Budesonid behandelten Patient*innen-Gruppe um 1,2 cm geringer [95% CI; -1,9 bis -0,5; p=0,001] als in der Placebo-Gruppe war (55). Im Gegensatz dazu zeigte eine prospektive Studie von Agertoft und Mitarbeiter*innen, dass die Behandlung mit inhaliertem Budesonid (mittlere Behandlungsdauer 9,2 Jahre, mittlere tägliche Dosis 412 µg) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Endgröße im Vergleich zur Placebobehandlung darstellte. Jedoch konnte eine Wachstumsreduktion bei den mit Budesonid behandelten Patient*innen im ersten und zweiten Jahr im Vergleich zur run-in Periode gezeigt werden (56). Sasagawa und Mitarbeitende untersuchten die Auswirkung von ICSs auf die Knochendichte, gemessen mit Ultraschall, bei Patient*innen mit Asthma bronchiale. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des osteo sono-assessment index bei den mit ICSs behandelten

weiblichen Patientinnen nach 6 Monaten (57). Eine Querschnittsstudie von Wong et al., die 196 mit ICSs behandelten Patient*innen (mittlere Behandlungsdauer 6 Jahre) inkludierte, zeigte eine negative Assoziation zwischen der kumulativen ICS-Dosis und der Knochendichte in der lumbalen Wirbelsäule und des Collum femoris. Zudem zeigte sich, dass eine Verdoppelung der ICS-Dosis mit einer Reduktion der Knochendichte (Standartabweichung 0,16 [95% CI; 0,04-0,28]) in der lumbalen Wirbelsäule assoziiert war (58). Ein systematisches Review von der Arbeitsgruppe von Chalitsios untersuchte den Zusammenhang zwischen Kortikosteroiden und bone health bei Patient*innen mit Asthma. Es zeigte sich, dass Patient*innen die mit ICSs behandelt wurden, keine Reduktion der Knochendichte des Collum femoris und der Wirbelsäule, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, aufwiesen. Jedoch zeigten die mit hoch-dosierten ICSs (>120 mg/Jahr) behandelten Patient*innen mit Asthma bronchiale ein höheres Osteoporose- (OR 1,66 [95% CI; 1,33-1,99]) (eine Studie inkludiert) und Frakturrisiko (OR 1,19 [95% CI; 1,05-1,135; I²=0%]) (zwei Studien inkludiert) im Vergleich zu Patient*innen mit Asthma ohne ICS-Behandlung. Im Gegensatz dazu, haben Patient*innen mit Asthma und ICS-Behandlung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kein erhöhtes Osteoporose- (OR 1,03 [95% CI; 0,54-1,98; I²=0%]) und Frakturrisiko (OR 1,73 [95% CI; 0,56-5,28; I²=53%]) (59). Suissa und Mitarbeiter*innen untersuchten den Zusammenhang zwischen ICS-Behandlung und Diabetesrisiko in einer Kohortenstudie. Es konnte gezeigt werden, dass eine ICS-Behandlung mit einem erhöhten Diabetesrisiko (RR 1,34 [95% CI; 1,29-1,39]) und einer Progression eines Diabetes (RR 1,34 [95% CI; 1,17-1,53]) assoziiert war. Das größte Risiko eines Diabetes (RR 1,64 [95% CI; 1,52-1,76]) oder einer Diabetesprogression (RR 1,54 [95% CI; 1,18-2,02]) zeigten jene Patient*innen, die mit hochdosierten ICSs (Äquivalentdosis ≥ Fluticason 1000 µg/Tag) behandelt wurden (60). Eine Fall-Kontroll Studie von Yücel et al. konnte einen Zusammenhang zwischen niedrig-dosierten ICSs (≥6 Monate und erhöhtem Hämoglobin A1c (HbA1c)) bei Kindern mit Asthma im Vergleich zu Kindern ohne Asthma aufzeigen (61). Eine Metaanalyse von O`Byrne und Mitarbeitenden, die 14993 Patient*innen in das primäre Datenset einbezog, zeigte jedoch keine erhöhte Inzidenz von Diabetes/Hyperglykämie bei Patient*innen mit Asthma die mit Budesonid behandelt wurden im Vergleich zu Patient*innen mit Asthma ohne ICS-Therapie (62). Die nachstehende Tabelle (Tab. 1) gibt einen Überblick über die

verschiedenen Wirkstoffe der ICSs und deren Dosierungen, eingeteilt in niedrige, mittlere und hohe Dosis.

Wirkstoff	Niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis
Beclometason Dipropionat (pMDI, Standardpartikel, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometason Dipropionat (pMDI, extrafeine Partikel, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonid (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonid (pMDI, extrafeine Partikel, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticason Furoat (DPI)	100		200
Fluticason Propionat (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticason Propionat (pDMI, Standardpartikel, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometason Furoat (pDMI, Standardpartikel, HFA)	200-400		>400

Tabelle 1: ICS Äquivalentdosis modifiziert nach GINA 2022 (27), Dosisangaben in µg. Abkürzungen: DPI, dry powder inhaler; HFA, Hydrofluoroalkane; pDMI, pressurized metered dose inhaler.

1.8.5 Orale Glukokortikoide

Niedrig dosierte OCSs (Prednisolon <7,5 mg oder Äquivalentdosis) als add-on werden in den GINA-Leitlinien aus 2022 als letztes Mittel in der Stufe 5 empfohlen. Bei akuter Asthma-Exazerbation oder bei Patient*innen, die sich mit schwerem unkontrolliertem Asthma bronchiale präsentieren, wird eine kurzzeitige Behandlung mit OCSs empfohlen (27). Etwa 30% der Patient*innen mit schwerem Asthma benötigen eine Dauertherapie mit OCSs (63,64). Sowohl eine Kurzzeit- als auch eine Langzeitbehandlung mit OCSs bei Patient*innen mit Asthma bronchiale ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für akute und chronische Komplikationen (64). In einer Kohortenstudie von Zazzali et al. zeigte sich, dass Asthmapatient*innen die mit OCSs (≥30 Tage/Jahr) behandelt wurden, ein höheres Risiko für akute Komplikationen wie Pneumonie (28,4% vs. 10,9; p<0,001) und opportunistische Infektionen (1,5% vs. 0,4%; p<0,001) als Asthmapatient*innen die keine OCS-Therapie etabliert hatten, aufweisen (65). Das Risiko gastrointestinaler

Nebenwirkungen (Ulkus/Blutung, Gastrointestinaler Reflux) als akute Komplikation ist im Rahmen der OCS-Therapie bei Asthmapatient*innen im Vergleich zu Asthmapatient*innen mit keiner etablierten OCS-Therapie erhöht (66–68). Das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 und einer Adipositas ist bei Patient*innen mit schwerem Asthma und OCS-Behandlung, im Vergleich zu Patient*innen mit milderem Asthma und keiner OCS-Behandlung oder geringer OCS-Dosis, erhöht (65,67,68). Außerdem zeigten mehrere Studien ein erhöhtes Risiko bezüglich dem Auftreten von Osteoporose und Frakturen bei Asthmapatient*innen mit Langzeit-OCS-Behandlung im Vergleich zu Asthmapatient*innen mit keiner OCS-Behandlung (65–68). Beispielsweise zeigt die Kohortenstudie von Zazzali et al., dass die Rate an Osteoporose (7,6% vs. 4,3%; $p < 0,001$) und Frakturen (3,0 vs. 2,0; $p < 0,001$) bei Asthmapatient*innen, die länger als 30 Tage/Jahr mit OCSs behandelt wurden, im Vergleich zu Asthmapatient*innen ohne OCS-Therapie, erhöht war (65). Konsistente Daten zeigen Studien bezüglich dem Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen, arterieller Hypertension und Hypercholesterinämie bei Patient*innen, welche eine Langzeit-Behandlung mit OCSs erhielten, im Vergleich zu Patient*innen die keine oder eine kurzzeitige OCS-Behandlung aufwiesen (65–70). So zeigte die retrospektive Kohortenstudie von Ibarren und Mitarbeitenden, dass die Therapie mit OCSs bei Asthmapatient*innen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Herzinsuffizienz (Hazard Ratio 3,48 [95% CI; 3,34-3,63; $p < 0,0001$]), koronarer Herzkrankheiten (Hazard Ratio 2,59 [95% CI; 2,49-2,69; $p < 0,0001$]) und zerebrovaskulärer Erkrankungen (Hazard Ratio 1,91 [95% CI; 1,81-2,01; $p < 0,0001$]) erhöht (70). Zudem zeigten Asthmapatient*innen, welche eine Langzeittherapie mit OCSs erhielten, ein erhöhtes Kataraktrisiko, im Vergleich zu Asthmapatient*innen die keine OCS-Therapie oder eine Kurzzeittherapie mit OCSs erhielten (65–68). Die Arbeitsgruppe von Zazzali zeigte in ihrer Kohortenstudie demnach, dass die Rate an Katarakte bei Asthmapatient*innen in der high-OCS-Gruppe (≥ 30 Tage/Jahr) bei 6,8% liegt. Im Vergleich dazu liegt die Rate an Katarakte bei Asthmapatient*innen in der no-OCS-Gruppe bei 5,3% ($p = 0,010$) (65).

1.8.6 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten/Montelukast

Über die Arachidonsäure-Kaskade werden die LTs C₄, D₄ und E₄ mittels der 5-Lipoxygenase über das Zwischenprodukt LTA₄ synthetisiert. Die LTs C₄, D₄ und E₄

sind potente Entzündungsmediatoren. Durch Bindung der LTs an den Leukotrienrezeptoren wird eine bronchiale Schleimsekretion, eine erhöhte Gefäßpermeabilität, sowie die Rekrutierung eosinophiler Granulozyten hervorgerufen. Im Vergleich zu Histamin weisen die LTs C₄ und D₄ eine tausendfach höhere bronchokonstriktorische Wirkung auf (71). Montelukast ist ein selektiver Antagonist des Typ 1 Cysteinyl Leukotrienrezeptors, an welchem die LTs C₄, D₄ und E₄ wirken. Montelukast wird peroral appliziert. Die Hemmung der chronischen Entzündung der Atemwege stellt dabei die Wirkung mit dem höchsten Stellenwert der LTRAs dar (36). LTRAs sind die am zweitbesten antientzündlich wirksamen Asthmamedikamente nach den ICSs (72). Sie sind indiziert zur Prophylaxe des Asthma bronchiale ab Stufe II, jedoch nur als begründete Alternative (27,72). Eine weitere Indikation stellt die Prävention des Analgetikaasthmas dar. Im Rahmen der Behandlung des akuten Asthmaanfalls finden LTRAs keine Anwendung, da der bronchodilatatorische Effekt geringer als der der β_2 -Adrenorezeptor-Agonisten ist (31). Neben Asthma bronchiale ist Montelukast auch für allergische Rhinitis, sowie für belastungsinduziertes-Asthma bronchiale bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen (27). Die U.S.-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat 2020 eine Warnung veröffentlicht, die eine Stellungnahme zur Indikation von Montelukast bei Asthma bronchiale abgibt. Die FDA empfiehlt aufgrund neuropsychiatrischer Nebenwirkungen eine strenge Nutzen-Risiko Abwägung zur Therapie mit Montelukast (73). Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma spricht ebenfalls eine Negativ-Empfehlung für die LTRA-Monotherapie für Patient*innen ab 15 Jahren, aufgrund der Unterlegenheit von LTRAs gegenüber ICSs, aus. LTRAs stellen eine Therapieoption bei Kontraindikationen gegenüber ICSs oder wenn schwere UAWs unter dem Therapieregime mit ICSs eintreten, dar (26). 2019 wurde eine Drug Safety Mail der Arzneimittelkommission der deutschen Ärztesgesellschaft bezüglich Montelukast und dem Auftreten von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen publiziert. Bei der Therapie mit Montelukast können neuropsychiatrische Nebenwirkungen, mitunter erst verzögert, auftreten (74). Die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, welche Schlafstörungen, Depression und Agitiertheit, Störungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeit, Halluzination und sehr selten Suizidalität umfassen, können bei adulten Patient*innen, wie auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten. Sehr selten kann vor allem bei Kindern unter 5 Jahren und kurz nach Therapiebeginn Stottern auftreten (74).

1.9 Stufentherapieschema

Das Stufenschema im Rahmen der Behandlung des Asthma bronchiale bezieht sich auf die aktuellen GINA-Leitlinien aus dem Jahr 2022. Die folgenden Therapieansätze beziehen sich auf eine adulte oder adoleszente Patient*innenpopulation. Die Einteilung in die entsprechende Therapiestufe erfolgt nach vorherrschender Symptomatik. Beispielsweise umfasst Stufe 1 Patient*innen mit asthmatischen Symptomen weniger als zwei Mal pro Monat, die keine Risikofaktoren für Asthmaexazerbationen aufweisen, sowie keine Asthmaexazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate erlitten. Stufe 4 umfasst Patient*innen mit täglichen Symptomen, nächtlichem Erwachen durch Asthma bedingte Symptome mindestens einmal pro Woche oder niedrige Lungenfunktion (Tiffeneau-Index < 75-80% bei Erwachsenen) (27). Bei Patient*innen mit Asthma bronchiale in der Stufe 5 werden Biologika (Dupilumab, Omalizumab, Anti-IL-5 Antikörper, Tezepelumab) als add-on von den GINA-Leitlinien empfohlen (Abb. 1) (27).

		Stufe 2: Niedrig dosiertes ICS-Formoterol bei Bedarf	Stufe 3: Niedrig-dosiertes ICS-Formoterol	Stufe 4: Mittel-dosiertes ICS-Formoterol	Stufe 5: Hoch-dosiertes ICS-Formoterol Add-on Therapie: LAMA Anti-Ig E Anti-IL5/5R Anti-IL4R Anti-TSLP
Controller Präferenz	Stufe 1: Niedrig dosiertes ICS-Formoterol bei Bedarf				
Controller Alternative	Niedrig dosiertes ICS bei SABA Einnahme	Niedrig-dosiertes ICS	Niedrig-dosiertes ICS-LABA	Mittel/hoch-dosiertes ICS-LABA	Niedrig dosiertes OCS
Reliever Präferenz	Niedrig dosiertes ICS-Formoterol bei Bedarf				
Reliever Alternative	SABA bei Bedarf				

Abbildung 1: Stufentherapieschema des Asthma bronchiale bei Erwachsenen modifiziert nach GINA 2022 (27).

1.10 Biologika

Die WHO definiert Biologika oder auch “biological therapeutics“ als solche Medikamente, die von Zellkulturen aus Bakterien, Hefe, Pflanzen oder Tierzellen synthetisiert werden. Zu den Biologika zählen Vakzine, Wachstumsfaktoren, Immunmodulatoren, mABs und Produkte aus humanem Blut und Plasma (75). Die FDA definiert “biological products“ als solche, die aus Zuckermolekülen, Proteinen, Nucleinsäuren oder aus komplexen Kombinationen dieser Substanzen, sowie auf lebenden Entitäten wie Zellen und Gewebe basieren können (76). Bei Biologika handelt es sich um aus lebenden Organismen synthetisierte Therapeutika mit meist großem Molekulargewicht, wie z.B. mABs. Biologika binden an eine spezifische Determinante, wie z.B. an Zytokine oder Rezeptoren. Aufgrund dieser Selektivität wird auch von “personalisierter“ oder “präziser“ Therapie gesprochen (76). Im heutigen Sprachgebrauch wird von Biologika bei gentechnologisch (rekombinant) hergestellten Pharmaka und Impfstoffen gesprochen. Hierzu zählen besonders (i) Polypeptidhormone und Zytokine (z.B. Erythropoetin, Somatotropes Hormon), (ii) Enzyme und Faktoren (z.B. Faktor VIII) und (iii) monoklonale Antikörper (77).

1.10.1 Antikörper und deren Struktur

Im Folgenden wird aufgrund der Thematik dieses Literaturreviews auf das IgG, welches in der Abbildung 2 schematisch dargestellt ist, näher eingegangen. Beim Menschen werden aufgrund von fünf Varianten (α , δ , ϵ , γ , μ) der schweren Kette der Igs fünf Ig-Klassen unterschieden (78). Wenn die schwere Kette der γ -Variante zugehörig ist, wird das Ig als IgG bezeichnet, bei Vorliegen der α -Variante der schweren Kette, wird das Ig als IgA bezeichnet. Das IgG liegt im humanen Serum im Vergleich zu den anderen Ig-Klassen in der höchsten Konzentration vor. Bei allen Igs handelt es sich um Glykoproteine (78). Ein IgG Molekül besteht aus vier Ketten, jeweils zwei Leichtketten (light chain) und zwei schweren Ketten (heavy chain) (79). Das IgG-Molekül weist ein Molekulargewicht von etwa 150 Kilodalton (kDa) auf. Die schwere Kette wiegt 50 kDa und die leichte Kette 25 kDa (80). Disulfidbrücken zwischen der leichten und der schweren Kette stabilisieren das IgG-Molekül in einer Y-Struktur, welches aus den konstanten Domänen (C_H und C_L) und den variablen Domänen (V_H und V_L) aufgebaut ist. Die C_{H1} Domäne und die zwei variablen

Domänen V_H und V_L der schweren Kette bilden zusammen das fragment-antigen binding (Fab). Die beiden variablen Domänen V_H und V_L beinhalten die complementary-determining region (CDR), die hoch-spezifisch ein Zielantigen binden kann. Die fragment-crystallizable (Fc)-Domäne wird durch die C_{H2} - und C_{H3} -Domänen der schweren Kette gebildet und bindet unter anderem an den $Fc\gamma$ -Rezeptor, an den neonatalen Fc-Rezeptor, sowie an Komplementfaktoren (z.B. C1q). Das IgG wird seinerseits in vier Subklassen: IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4 eingeteilt (80).

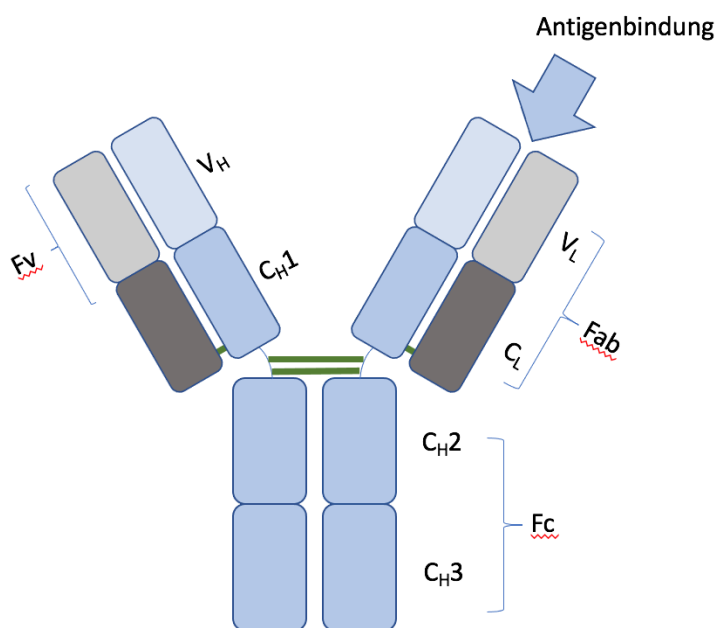


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Immunglobulins G modifiziert nach Dübel et al. (81).

1.10.2 Monoklonale Antikörper

Durch den Einsatz von mABs in der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen kam es zu einem Fortschritt der personalisierten Medizin (82). Köhler und Milstein synthetisierten 1975 die ersten murinen mABs durch die Hybridom-Technologie (83). Alle derzeit im therapeutischen Einsatz befindlichen mABs sind Igs vom IgG-Typ, die alle die gleiche Grundstruktur aufweisen (84). Der Hauptteil der im therapeutischen Einsatz befindlichen mABs sind vom Typ IgG1, zu einem geringeren Anteil vom Typ IgG2 oder IgG4 (85). Ein mAB richtet sich gegen nur ein Epitop, einer Determinante eines Antigens. Die Eigenschaften eines mABs sind folglich eine

extrem hohe Selektivität für die Antigen-Determinante und eine einzigartige Selektivität (86). Die in-vivo Anwendung monoklonaler Antikörper in der Humanmedizin umfasst neben dem therapeutischen Einsatz auch diagnostische Fragestellungen. Somit sind bei mABs sehr hohe Qualitätskriterien, die durch internationale und nationale Empfehlungen sowie teilweise durch Gesetze und Vorschriften festgelegt sind, gefordert. Dabei beziehen sich diese in den Reglementierungen geforderten Qualitätskriterien hauptsächlich auf mABs der Maus. Sie dienen dazu, das Risiko einer Kontamination mit Viren, Fremdproteinen und Nukleinsäuren bei der Anwendung mABs beim Menschen mit sich bringen könnte, so gering als möglich zu halten (87).

1.10.2.1 Nomenklatur monoklonaler Antikörper

International Nonproprietary Names (INN) für mABs setzen sich aus den Komponenten Präfix, Silbe A, Silbe B und Suffix zusammen. Der gemeinsame Wortstamm aller mABs ist -mab, welcher als das Suffix platziert wird. Das Suffix -mab wird außerdem für alle Produkte verwendet, die eine variable Region enthalten, die ihrerseits an ein definiertes Target bindet. Die Silbe B beschreibt die Spezies von welcher die Ig-Sequenz abgeleitet ist (Tabelle 2) (88).

Silbe B	Spezies
a	Ratte
e	Hamster
i	Primat
o	Maus/Murin
u	Mensch/Human
xi	Chimär
zu	Humansiert

Tabelle 2: Wortstamm A mABs modifiziert nach WHO General policies for antibodies (88).

Chimäre mABs setzen sich aus einer variablen Region einer fremden Aminosäuresequenz (z.B. Maus), sowie einer konstanten Region, welche durch eine humanen Aminosäuresequenz ersetzt wird, zusammen. Humanisierte mABs bestehen bis auf die CDR, welche zumeist aus murinen Sequenzen besteht, aus

humanen Sequenzen. Bei humanen mABs bestehen letztendlich alle Komponenten aus humanen Aminosäuresequenzen. Je höher der Grad der Humanisierung eines mAB, desto geringer ist das Risiko der Entwicklung einer Immunogenität und damit einhergehendes Therapieversagen (siehe Abbildung 3) (89).

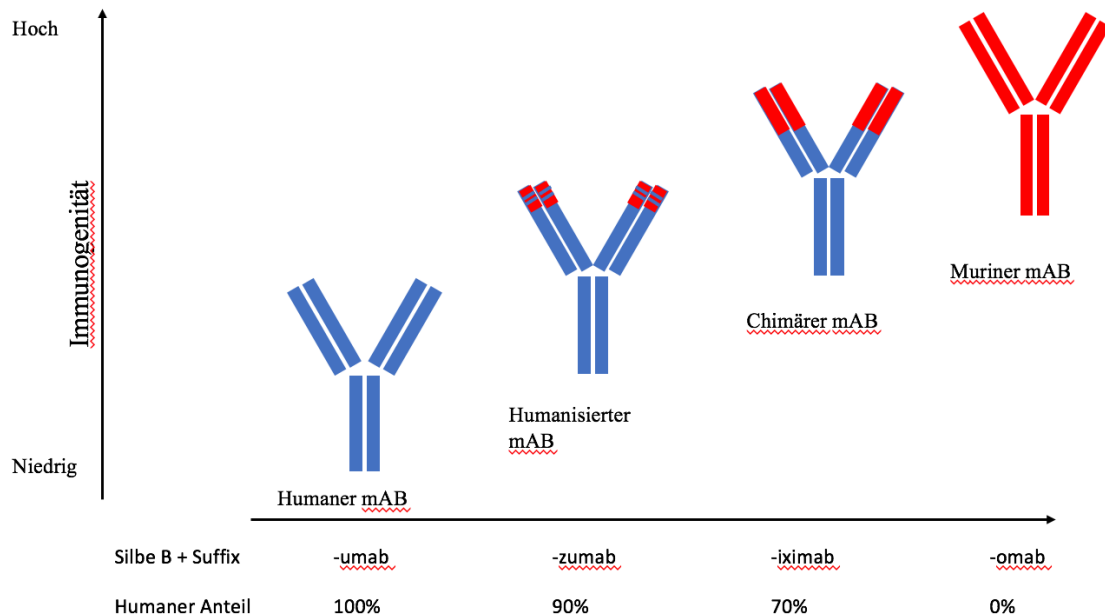


Abbildung 3: Humanisierung monoklonaler Antikörper modifiziert nach Singh et al. (89).

1.10.2.2 Herstellung von Biologika

Um Biologika herzustellen, muss die komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) des Proteins, das zur Synthese gewünscht wird, in einen Organismus eingebracht werden. Der Organismus selbst führt dann zur Transkription der Desoxyribonukleinsäure (DNA) in die messenger Ribonukleinsäure (mRNA). Anschließend erfolgt die Proteinsynthese in den Ribosomen, in denen die mRNA translatiert wird. Für die Herstellung von Biologika kann theoretisch jeder beliebige Organismus eingesetzt werden. Aktuell sind nur Arzneimittel zugelassen, die aus (i) *Escherichia (E.) coli*, (ii) aus der Hefe *Saccharomyces (S.) cerevisiae*, (iii) Säugerzellen, vorwiegend „chinese hamster ovary (CHO) cells“ oder „baby hamster kidney“ (BHK) oder (iv) aus Milch transgener Kaninchen synthetisiert werden (77). Große Mengen an Proteinen können in Massenkulturen von *E. coli* und *S. cerevisiae* günstig synthetisiert werden. Posttranslationale Modifikationen können in Massenkulturen von *E.coli* nicht, und von *S. cerevisiae* nur im geringen Ausmaß

erfolgen. Posttranslationale Modifikationen umfassen Vorgänge wie Glykosylierung, Amidierung und Sulfatierung. Folglich können nichtmodifizierte Humanproteine in *E.coli* oder in *S. cerevisiae* synthetisiert werden. Ist eine posttranslationale Modifikation für die Wirkstofffunktion wesentlich, so können diese in CHO- oder BHK-Zelllinien synthetisiert werden. Jedoch sei erwähnt, dass eine posttranslationale Modifikation, wie z.B. die Glykosylierung, nicht immer für die Proteinfunktion erfordert wird. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass Proteine nach deren Isolierung durch biochemische/biotechnologische Verfahren modifiziert werden (90). Die prominentesten „host cell lines“ in der Herstellung rekombinanter mABs sind CHO, NS0, HEK₂₉₃, Sp2/o und PER.C6 (91). CHO Zellen produzieren dabei 70% der industriell hergestellten Proteintherapeutika (92). Für die Anwendung beim Menschen sind derzeit nur mABs zugelassen, die in CHO-, NSO- und Sp2/o-Zelllinien hergestellt werden (93).

1.10.2.3 Herstellung von monoklonalen Antikörpern

1.10.2.3.1 Hybridom-Technologie

Die Hybridom-Technologie (Abb. 4) beschreibt eine fundamentale Methode und ist zugleich die erfolgreichste Technologie im Rahmen der Produktion und zur Entdeckung neuer mABs für die in-vivo Anwendung (94). Mittels der Hybridom-Technologie lassen sich mABs von einer einzigen Antikörper-produzierenden Zelle synthetisieren. Die Grundlage der Hybridom-Technologie basiert darauf, dass es bei einer Fusion von Antikörper-produzierenden Zellen mit immortalen Myelomzellen zu sogenannten Hybridzellen kommt (95). Die Generierung mABs läuft in 4 Schritten ab: (i) Immunisierung, (ii) Fusion und Selektion, (iii) Screening, (iv) Charakterisierung (96).

(i) Immunisierung:

Für die Immunisierung der Balb/c Mäuse können Proteine, Zellen, synthetische Peptide mit multiplen Antigenen oder kurze Peptide, bestehend aus sechs bis 18 Aminosäuren, verwendet werden. Die Immunogene werden dazu an ein Carrierprotein (z.B. Schlitzschnecken-Hämocyanin) gekoppelt. Häufig werden Immunogene an ein Adjuvans gekoppelt, z.B. Titer Max[®], welches als nicht-

spezifischer Immunenhancer dient. Zuletzt werden die B-Lymphozyten aus der Mausmilz gewonnen, um diese dann im nächsten Schritt hybridisieren zu können (96).

(ii) Fusion und Selektion

Die Hybridisierung erfolgt über die Fusion der gewonnenen Maus B-Lymphozyten mit Myelomzelllinien (96). Die am häufigsten verwendeten Myelomzelllinien sind X63-Ag 8.6539 (97) und Sp2/0-Ag 1410 (98). Die für die Fusion gezüchteten Myelomzellen zeichnen sich durch ein Fehlen des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) aus. Die Nukleotidbiosynthese kann entweder über den de-novo-Pathway oder über den Salvage-Pathway erfolgen. Durch das Fehlen von HGPRT in den Myelomzellen erfolgt die Nukleotidbiosynthese ausschließlich über den de-novo Pathway. Die Maus B-Lymphozyten, welche HPRGT-positiv sind, und die HPRGT-negativen Myelomzellen werden nun mittels Polyethylenglykol (PEG) fusioniert und zentrifugiert, um Hybridomzellen zu generieren (96). Die Zellfusion mittels PEG stellt jedoch eine unspezifische Fusion dar. Andere Möglichkeiten der Zellfusion stellen das Sengai-Virus (99) und das vesikuläre Stomatitis-Virus (100) oder die Zellfusion mittels eklettischer Pulse dar (101). Um die Hybridomzellen zu selektionieren und nicht fusionierte Myelomzellen zu entfernen, wird ein selektives Medium welches Hypoxanthin, Aminopterin und Thymidin (HAT) enthält, verwendet. Dadurch, dass Aminopterin den de-novo-Pathway blockiert, sind HPRGT-negative Myelomzellen im HAT-Medium nicht überlebensfähig. Die Hybridomzellen sind aufgrund der Eigenschaft der Maus-Lymphozyten, die das Enzym für den Salvage-Pathway bereitstellen, überlebensfähig. Mittels inverser Mikroskopie werden die Hybridomzellen observiert, da nicht alle Hybridomzellen stabil sind. Eine bestimmte Anzahl an Antikörper-produzierenden Hybridomzellen wird nun in einem Kulturmedium gezüchtet. 20-30 Tage nach der Fusion werden die Hybridomzellen in einem Hypoxanthin-Thymidin Medium gezüchtet, da Aminopterin nicht länger notwendig ist (96). Im Anschluss an die beiden ersten Phasen erfolgt das (iii) Screening und die (iv) Charakterisierung der mABs (96). Die Charakterisierung dient dazu, mABs produzierende Hybridomzellen auf Reaktivität, Spezifität und Kreuzreaktivität zu überprüfen (96).

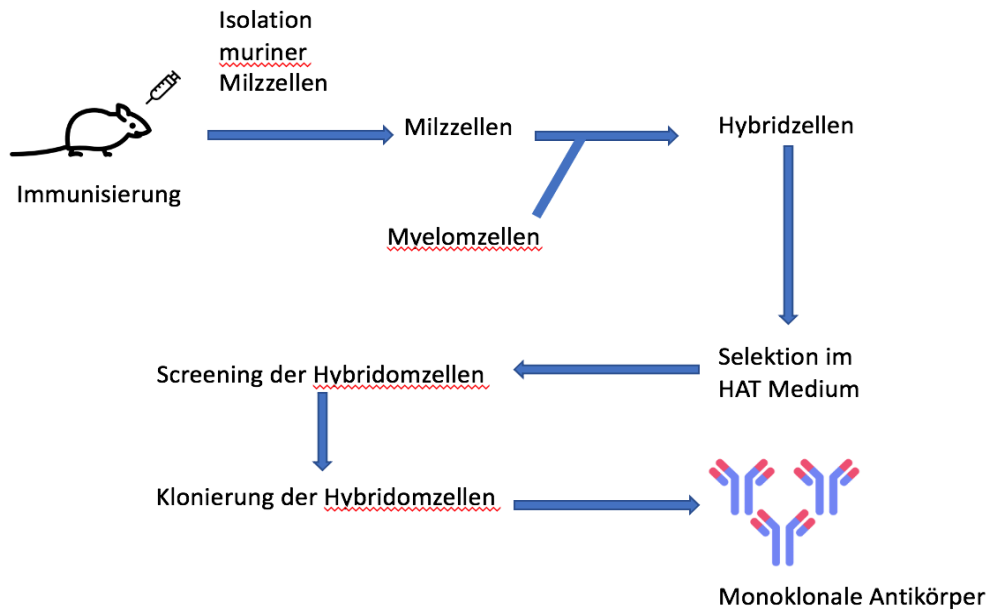


Abbildung 4: Hybridom Technologie modifiziert nach Parry et al. (101); Maus: © [Nagetier Icons](https://www.flaticon.com/de/kostenlose-icons/nagetier "nagetier Icons") erstellt von Freepik - Flaticon; Spritze: © [Spritze Icons](https://www.flaticon.com/de/kostenlose-icons/spritze "spritze Icons") erstellt von Freepik - Flaticon; Antikörper: © [Antikörper Icons](https://www.flaticon.com/de/kostenlose-icons/antikorper "antikörper Icons") erstellt von Jesus Chavarria - Flaticon.

Die Limitation in der Anwendung muriner mABs besteht darin, dass es zur Bildung Anti-Maus-Antikörper kommen kann, was schwere Nebenwirkungen, wie beispielsweise anaphylaktische Reaktionen zur Folge haben kann (102). Um die Immunogenität von murinen mABs zu reduzieren, bedient man sich Methoden wie der Chimärisierung, Humanisierung, dem CDR-Grafting und „chain shuffling“ (103). Jedoch kann es auch bei chimären und humanisierten mABs zu Immunreaktion kommen (104). Um vollhumane mABs herzustellen, bedient man sich der transgenen Technologie. Um den mehrstufigen Humanisierungprozess zu umgehen, werden transgene Mäuse verwendet (101). Dazu werden humane Ig-loci mittels „yeast artificial chromosomes“ in die murine Keimbahn integriert (105). Durch die Verwendung transgener Technologien, wie z.B. der XenoMaus®, können humane mABs mit hoher Qualität hergestellt werden (106). Neben der transgenen Technologie können vollhumane Antikörper auch in Phagen-Bibliotheken, welche humane Ig-Gene umfassen, hergestellt werden (107).

1.10.3 Biologika bei Asthma bronchiale

1.10.3.1 Anti-IL-4R α -Antikörper

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der seine Wirkung über die Bindung an die α -Untereinheit am IL-4 Rezeptor ausübt (108,109). Durch die Bindung an den IL-4R α werden IL-4 und IL-13 gehemmt, was konsekutiv zu einer verminderten Expression von Chemokinen, Zytokinen und IgE führt(109). Dupilumab mit dem Handelsnamen Dupixent[®] ist neben der Indikation für Asthma bronchiale auch zur Therapie der atopischen Dermatitis und chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ab 6 Jahren zugelassen (27). Dupilumab ist für Erwachsene und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Add-on Therapie bei der Behandlung eines schweren Asthma bronchiale mit Th₂-Inflammation, das über erhöhte eosinophile Granulozyten im Blut und/oder eine erhöhte fraction of exhaled nitric oxide (FE_{NO}) definiert ist, eingesetzt, wenn es trotz hochdosiertem ICS und einem zusätzlichen zur Erhaltungstherapie eingesetzten Arzneimittel nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zugelassen (110). Die Fachinformation empfiehlt eine Initialdosis von 600mg gefolgt von 300mg alle zwei Wochen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma bronchiale und OCS-Therapie oder wenn zugleich eine moderate-bis schwere atopische Dermatitis oder eine CRSwNP als Begleiterkrankung vorliegt. Für alle anderen Patient*innen über 12 Jahren wird eine Initialdosis von 400 mg, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen empfohlen. Dupilumab wird subkutan (s.c.) administriert (110). Die GINA-Leitlinien empfehlen Dupilumab als Add-on Therapie in der Behandlungsstufe 5 für Patient*innen ab 6 Jahren, die ein schweres Typ2-Asthma aufweisen, oder eine fortlaufende Behandlung mit OCSs bedürfen (27).

1.10.3.2 Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter mAB, dessen Wirkungsweise auf einer Bindung und Neutralisierung von IgE beruht und eine Verminderung der freien Serum-IgE (111,112) sowie eine Verminderung der IgE-Rezeptorexpression bewirkt (27). Omalizumab mit dem Handelsnamen Xolair[®] ist für die Indikationen allergisches Asthma und chronische Sinusitis mit Nasenpolypen ab 6 Jahren zugelassen. Für die Anwendung von Xolair[®] bei Erwachsenen und Jugendlichen ab

12 Jahren als Add-on Therapie bei schwerem persistierendem allergischem Asthma müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: (i) positiver Hauttest oder eine in-vitro Reaktion auf ein perenniales Aeroallergen und (ii) eine verminderte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$) sowie (iii) entweder asthmatypische Symptome tagsüber oder nächtliches Aufwachen im Zusammenhang mit der Asthmasymptomatik und (iv) mehrere schwere Exazerbationen eines Asthma bronchiale, trotz einer täglichen hochdosierten Therapie mittels ICSs und einem LABA (113). Omalizumab wird nach Serum-IgE und Körpergewicht dosiert und s.c. administriert. Die in der Fachinformation empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg im zweiwöchigen Intervall. Die GINA-Leitlinien sprechen eine Empfehlung für Omalizumab für Patient*innen ab 6 Jahren mit moderatem bis schwerem allergischem Asthma bronchiale aus, welches trotz einer Therapie in der GINA Stufe 4-5 unkontrolliert ist (27).

1.10.3.3 Anti-IL-5 Therapie

Aktuell sind in den GINA-Leitlinien aus 2022 drei Antikörper für die Behandlung von schwerem eosinophilem Asthma bronchiale zugelassen. Die Wirkstoffe der Gruppe, die der Anti-IL-5 Therapie zugehörig sind, sind Mepolizumab, Benralizumab und Reslizumab (27). Die Wirkung von Mepolizumab und Reslizumab beruht auf einer Bindung von zirkulierendem IL-5. Hingegen wirkt Benralizumab über eine Bindung an die Alpha-Untereinheit des IL-5 Rezeptors, was unter anderem auch eine Apoptose von eosinophilen Granulozyten zur Folge hat (27).

1.10.3.3.1 Mepolizumab

Mepolizumab ist ab einem Alter von 12 Jahren für die Behandlung von schwerem eosinophilem Asthma bronchiale zugelassen. Es wird in einer Dosis von 100 mg alle 4 Wochen s.c. administriert (27).

1.10.3.3.2 Reslizumab

Reslizumab wird von den GINA-Leitlinien für die Behandlung eines schweren eosinophilen Asthma bronchiale für Patient*innen ab 18 Jahren empfohlen.

Reslizumab wird in einer Dosierung von 3 mg/kg alle 4 Wochen intravenös (i.v.) appliziert (27).

1.10.3.3.3 Benralizumab

Die GINA-Leitlinien empfehlen die Therapie mittels Benralizumab in einer s.c. Administration für Patient*innen ab einem Alter ab 12 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma bronchiale, welches trotz einer adäquaten Therapie laut GINA Stufe 4/5 unkontrolliert ist. Initial werden 30 mg Benralizumab alle vier Wochen verabreicht, nach drei Dosen wird das Intervall auf 8 Wochen ausgedehnt (27).

1.10.3.4 Tezepelumab

Tezepelumab ist ein humaner anti-TLSP-mAB vom IgG2 λ Typ, welcher einerseits humanes TLSP bindet und andererseits die Interaktion von TLSP mit seinem Rezeptor verhindert (114). TLSP ist ein durch proinflammatorische Faktoren (Inflammation, Trauma, Mikroben) produziertes Zytokin aus Epithelzellen (115) und aktiviert seinerseits immunologische Zellen wie z.B. dendritische Zellen (116,117), Mastzellen (115) sowie Cluster of Differentiation (CD)34⁺ Progenitorzellen (118). Ying und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass bei Patient*innen mit Asthma bronchiale erhöhte Konzentrationen von TSLP-mRNA und TSLP-Protein im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vorliegen und dass die TSLP-mRNA Expression mit dem Schweregrad von Asthma bronchiale korreliert (119,120). TSLP scheint eine wichtige Rolle bei der Pathogenese des TH₂-high Asthma zu spielen (119). Tezepelumab ist für Patient*innen ab 12 Jahren als add-on bei schwerem Asthma bronchiale zugelassen. Tezepelumab wird in einer Dosierung von 210 mg alle 4 Wochen s.c. administriert (27).

Die derzeit in den GINA-Leitlinien aus dem Jahr 2022 etablierten Biologika sind in Tabelle 3 zusammengefasst (27).

Biologikagruppe	Wirkstoff	Dosierung	Verabreichungsintervall	Applikation	Alter
Anti-IgE-Antikörper	Omalizumab	Nach IgE Basiswert und Körpergewicht	2-4 Wochen	s.c.	≥6 Jahre
Anti-IL-5/5R-Antikörper	Mepolizumab	40 mg (6-11 Jahre) bzw. 100mg (≥12 Jahre)	4 Wochen	s.c.	6-11 Jahre bzw. ≥12 Jahre
	Reslizumab	3 mg/kg	4 Wochen	i.v.	≥18 Jahre
	Benralizumab	30mg	3 Dosen im 4 Wochen i Intervall, danach Verabreichung im 8 Wochen Intervall	s.c.	≥12 Jahre
Anti-Interleukin 4Rα-Antikörper	Dupilumab	-300mg (OCS-abhängiges Asthma oder bei begleitender moderater/schwerer atopischer Dermatitis) -200mg/300mg für schweres eosinophiles Asthma/Th ₂ -Inflammation -Nach Gewicht im Alter zwischen 6 und 11 Jahren	-2 Wochen - abhängig vom Gewicht im Alter zwischen 6 und 11 Jahren	s.c.	6-11 Jahre bzw. ≥12 Jahre
Anti-thymic stromal lymphopoietin (TSLP) Antikörper	Tezepelumab	210mg	4 Wochen	s.c.	≥12 Jahre

Tabelle 3: Übersicht der in den GINA-Leitlinien von 2022 etablierten Biologika modifiziert nach GINA 2022 (27).

2 Material und Methoden

Das Ziel dieses Literaturreviews besteht in der Zusammenfassung der Biologika, die aktuell in der Behandlung des schweren Asthma bronchiale bei adulten Patient*innen zum Einsatz kommen. Dabei wird im folgenden Ergebnisabschnitt auf den Wirkmechanismus der einzelnen Biologika eingegangen, um ein besseres Verständnis zu generieren. Nachfolgend wird unter Verwendung von rezenten RCTs vor allem auf Endpunkte wie klinisches Outcome bzw. Wirksamkeit und Sicherheit in der Anwendung von Biologika im Rahmen der Therapie des Asthma bronchiale eingegangen.

Die Literaturrecherche fand größtenteils über die Datenbank „PubMed“ statt. Als Schlagworte, die der Selektion der Literatur dienten, wurde mit den Schlagwörtern „asthma“, „adult“ sowie „antibodies“ mit jeweils einer UND-Verknüpfung verwendet. Additional wurde gezielt nach „Dupilumab“, „Omalizumab“, „Reslizumab“, „Benralizumab“, „Mepolizumab“ sowie „Tezepelumab“ in der „PubMed“-Datenbank gesucht. Ausgewählt wurden aktuelle RCTs der letzten 5-10 Jahre, um in diesem Literaturreview einen Neuheitswert der für die Asthmatherapie zugelassenen Biologika zu gewähren. Teilweise wurden auch ältere Studien bei bereits etablierten Biologika herangezogen. Die entsprechenden Studien wurden nach kritischer Begutachtung in einem weiteren Schritt selektioniert. Die für die Fragestellung der Diplomarbeit relevanten Studienendpunkte waren vor allem die Exazerbationsrate, der glukokortikoidsparende Effekt, Lungenfunktion (FEV_1), Asthmascores (ACQ, AQLQ) und Sicherheit. Im Einleitungsabschnitt wurden die Informationen hauptsächlich aus Fachbüchern sowie Studien entnommen. Außerdem wurde auf die aktuellen Leitlinien in der Behandlung von Asthma bronchiale aus den GINA-Leitlinien 2022 Bezug genommen.

3 Ergebnisse

3.1 Anti-IL-4/IL-13 Rezeptor Antikörper

Die randomisierte, placebokontrollierte, multinationale LIBERTY ASTHMA QUEST Phase III Studie von der Arbeitsgruppe von Castro aus dem Jahr 2018 untersuchte die Wirkung und Sicherheit von Dupilumab bei 1902 Patient*innen mit moderatem bis schwerem unkontrolliertem Asthma bronchiale in einem Zeitraum von 52 Wochen. Die LIBERTY ASTHMA QUEST Studie wies folgende Einschlusskriterien auf: (i) Patient*innen ≥ 12 Jahren mit persistierendem Asthma bronchiale, (ii) eine Therapie mit mittel- bis hochdosiertem ICS (Fluticason ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{d}$ oder eine entsprechende Äquivalentdosis), (iii) ein $\text{FEV}_1 \leq 80\%$ oder $\leq 90\%$ (bei Patient*innen zwischen 12 und 17 Jahren), (iv) eine FEV_1 -Reversibilität $\geq 12\%$ bzw. 200 ml, (v) ein ACQ-5 Score $\geq 1,5$ Punkte, (vi) eine Verschlechterung des Asthma bronchiale innerhalb der letzten 12 Monate, welche zur stationären Aufnahme, einer Behandlung in der Notaufnahme bedurfte oder einer Behandlung mit OCSs für mindestens 3 Tage führte (121). Eine schwere Asthmaexazerbation wurde über eine Verschlechterung von Asthma, welche eine systemische Glukokortikoidtherapie über mindestens 3 Tage bedurfte oder eine Hospitalisierung/Behandlung in der Notaufnahme einhergehend mit einer systemischen Glukokortikoidtherapie, definiert. Es erfolgte eine Randomisierung in einem 2:2:1:1 Verhältnis, wobei in den Wirkstoffgruppen mit Dupilumab jeweils doppelt so viele Patient*innen waren als in den entsprechenden Placebo-Gruppen. Die Patient*innen erhielten entweder 200 mg oder 300 mg Dupilumab bzw. Placebo in einem zwei-wöchigen Intervall. Die jährliche Exazerbationsrate zeigte in der Gruppe, die 200 mg Dupilumab erhielten, eine signifikante Reduktion des relativen Risikos um 47,7% (RR 0,52 [95% CI; 0,41-0,66; $p < 0,0001$]), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (121). In der Gruppe mit 300 mg Dupilumab zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des relativen Risikos der jährlichen Exazerbationsrate um 46% im Vergleich zur Placebo-Gruppe (121). Auch in der Subgruppen-Analyse nach Blut-Eosinophilen konnte in der Gruppe ≥ 300 Eosinophile/ mm^3 das relative Risiko (RR) einer Exazerbation, bei den Patient*innen, die 200 mg Dupilumab erhielten, auf 0,34 [95% CI; 0,24-0,48] reduziert werden. In den Subgruppen ≥ 150 bis < 300 Eosinophile/ mm^3 und < 150 Eosinophile/ mm^3 konnte kein signifikanter

Unterschied mehr gezeigt werden. In der Subgruppenanalyse nach FE_{NO} zeigte sich in den Gruppen ≥ 50 parts per billion (ppb) ein RR von 0,31 [95% CI; 0,18-0,52] und ≥ 25 bis < 50 ppb eine RR von 0,39 [95% CI; 0,24-0,62]. Bei den Patient*innen die 300 mg Dupilumab alle 2 Wochen bekamen, zeigte sich, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in den Subgruppen ≥ 300 Eosinophile/mm³ (0,33 [95% CI; 0,23-0,45]) und ≥ 150 bis < 300 Eosinophile/mm³ (0,56 [95% CI; 0,35-0,89]) jeweils eine signifikante Reduktion des relativen Risikos eine schwere Asthmaexazerbation innerhalb eines Jahres zu erleiden (121). Unter 150 Eosinophile/mm³ bestand kein Unterschied mehr bezugnehmend auf die jährliche Exazerbationsrate zwischen Verum- und Placebo-Gruppe. In der Subgruppenanalyse bezüglich FE_{NO} in der Gruppe der Patient*innen, die 300 mg Dupilumab erhielten, zeigten sich vergleichbare Reduktionen der jährlichen Exazerbationsraten in den Subgruppen ≥ 50 ppb und ≥ 25 bis < 50 ppb. Unter 25 ppb konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen 300 mg Dupilumab und Placebo gezeigt werden (121). In dieser Studie wurde zusätzlich der Effekt von Dupilumab auf die Veränderung des präbronchodilatatorischen FEV₁ untersucht. Hierbei konnte nach 12 Wochen eine signifikante Steigerung des präbronchodilatatorischen FEV₁ um 0,32 l in Relation auf das Baseline FEV₁ in der 200 mg Dupilumab-Gruppe erzielt werden, in der Placebo-Gruppe betrug die Änderung des Baseline FEV₁ nach 12 Wochen 0,18 l (Least-Squares (LS) mean difference 0,14 l [95% CI; 0,08-0,19; p<0,001]). In der 300 mg Dupilumab-Gruppe zeigte sich nach 12 Wochen eine Verbesserung des FEV₁ zum Baseline FEV₁ um 0,34 l, verglichen mit der entsprechenden Placebo-Gruppe, bei der die Änderung nur 0,21 l betrug (LS mean difference 0,13 l [95% CI; 0,08-0,18; p<0,001]) (121). Castro et al. untersuchten auch den Einfluss der Höhe der Eosinophilen sowie der FE_{NO} auf eine Änderung des FEV₁. In der Subgruppe ≥ 300 Eosinophile /mm³ zeigte sich hierbei die größte Änderung des FEV₁, welches in der 200 mg Dupilumab-Gruppe um 0,43 l (0,21 l in der Placebo-Gruppe, LS mean difference 0,21 l [95% CI; 0,13-0,21]) und in der 300 mg Dupilumab-Gruppe um 0,47 l (0,22 l in der Placebo-Gruppe, LS mean difference 0,24 l [95% CI; 0,16-0,32; p<0,001]) nach 12 Wochen anstieg. In der Subgruppe ≥ 150 bis < 300 Eosinophile/mm³ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV₁ in der 200 mg Dupilumab-Gruppe gegenüber der Placebobehandlung gezeigt werden (LS mean difference 0,11 l [95% CI; 0,01-0,21]). Mit 300 mg Dupilumab zeigte sich in

dieser Subgruppe keine Verbesserung des FEV₁ verglichen mit der Placebobehandlung. In den Subgruppen <150 Eosinophile /mm³ kam es zu keiner Verbesserung des FEV₁ zwischen beiden Dupilumab-Gruppen und den Placebo-Gruppen. In der Subgruppen-Analyse nach FE_{NO} zeigte sich in Abhängigkeit der Höhe der FE_{NO}-Konzentration eine signifikante Änderungen des FEV₁ in den Gruppen ≥25 bis <50 ppb und ≥50 ppb. In der Subgruppe FE_{NO} ≥25 und <50 ppb betrug der absolute Unterschied der Änderung des FEV₁ 0,19 l [95% CI; 0,09-0,28] zwischen der 200 mg Dupilumab-Gruppe, sowie 0,12 l [95% CI; 0,03-0,21] zwischen 300 mg Dupilumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe. In der Subgruppe FE_{NO} ≥50 ppb zeigte sich eine Verbesserung des FEV₁ um 0,3 l [95% CI; 0,17-0,44] zwischen der 200 mg Dupilumab-Gruppe und 0,39 l [95% CI; 0,26-0,52] in der 300 mg Dupilumab-Gruppe, jeweils in Bezug auf die entsprechende Placebo-Gruppe. In der Subgruppe FE_{NO}<25 ppb zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Endpunkts FEV₁ zwischen den Dupilumab- und den Placebo-Gruppen (121). Nach 52 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-5 Scores und des standardised Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ(S)) in beiden Dupilumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebobehandlung (Dupilumab 200 mg, ACQ-5: LS mean difference -0,39 [95% CI; -0,52 bis -0,25], AQLQ(S): LS mean difference 0,29 [95% CI; 0,15-0,44]; Dupilumab 300 mg, ACQ-5: -0,22 [95% CI; -0,36 bis -0,008], AQLQ(S): LS mean difference 0,26 [95% CI; 0,12-0,40]) (121). Die Häufigkeit von UAWs wurde in der Placebo-Gruppe mit 83,1% und in der Dupilumab-Gruppe mit 81% angegeben. Die häufigste UAW war eine Reaktion im Bereich der Injektionsstelle. Diese trat mit einer relativen Häufigkeit von 15,2% in der 200 mg Dupilumab-Gruppe und von 5,4% in der entsprechenden Placebo-Gruppe, sowie von 18,4% in der 300 mg Dupilumab-Gruppe und von 10,3% in der entsprechenden Placebo-Gruppe auf (121). Eosinophilie mit >3000 Eosinophile/mm³ traten mit einer relativen Häufigkeit von 1,2% in den Dupilumab-Gruppen und von 0,3% in den Placebo-Gruppen auf. Bei vier Patient*innen traten Eosinophilie-assoziierte Symptome auf. Bei zwei dieser Patient*innen kam es zu schweren UAWs mit Verschlechterung der Hypereosinophilie und chronischer eosinophiler Pneumonie (83).

Die randomisierte placebokontrollierte LIBERTY ASTHMA VENTURE Studie, die 2018 von Rabe et al. publiziert wurde, untersuchte die Wirkung und Sicherheit von Dupilumab bei Patient*innen mit Glukokortikoid-abhängigem schweren Asthma bronchiale in einer 24-wöchigen Interventionsdauer (122). In dieser Studie wurden Patient*innen ≥ 12 Jahren, die seit mindestens einem Jahr an Asthma bronchiale litten und in den letzten 6 Monaten regelmäßig mit systemischen Glukokortikoiden (5-35 mg/d Prednison oder Prednisolon oder entsprechende Äquivalenzdosis) behandelt wurden, beobachtet. Außerdem mussten die Patient*innen mittels hochdosiertem ICS (Fluticason $>500 \mu\text{g}$ oder eine entsprechende Äquivalentdosis) in den letzten 4 Wochen vor der Screeningperiode behandelt werden und eine Therapie mit bis zu zwei Controllern (z.B. LABA oder LTRA) in den letzten 3 Monaten etabliert haben. Weitere Einschlusskriterien waren ein präbronchodilatatorisches $\text{FEV}_1 \leq 80\%$ bzw. $\leq 90\%$ in der adoleszenten Population, FEV_1 -Reversibilität entsprechend der Asthma-Kriterien oder eine dokumentierte bronchiale Hyperreagibilität innerhalb des letzten Jahres (122). Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1 Verhältnis. Die Patient*innen erhielten entweder 200 mg Dupilumab alle 2 Wochen oder ein entsprechendes Placebo. Dabei befanden sich 103 Patient*innen in der Dupilumab-Gruppe und 107 Patient*innen in der Placebo-Gruppe. Die initiale Dupilumabdosis an Tag 1 betrug 600 mg. Es erfolgte eine Stratifizierung nach der adjustierten oralen Glukokortikoiddosis in $\leq 10 \text{ mg}$ und $>10 \text{ mg}$. Die adjustierte orale Glukokortikoiddosis wurde über die niedrigste Glukokortikoiddosis definiert, die ein*e Patient*in einnehmen konnte, ohne dass es zu einem Anstieg um 0,5 Punkte des ACQ-5, einer schweren Asthmaexazerbation oder einem Ereignis kam, welches eine Erhöhung der oralen Glukokortikoiddosis bedurfte. Die orale Glukokortikoiddosis wurde im 4 Wochen Rhythmus bis zur Woche 20 reduziert. Die jährliche Asthmaexazerbationsrate wurde in der 24-wöchigen Interventionsdauer über (i) Ereignisse im Zusammenhang mit Asthma bronchiale, die eine Hospitalisierung notwendig machten, (ii) ein Ereignis das eine Vorstellung in der Notaufnahme notwendig machte und (iii) die Verabreichung von systemischen Glukokortikoiden \geq der doppelten Dosis der oralen Glukokortikoiden für mindestens 3 Tage, definiert (122). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die orale Glukokortikoiddosis im Vergleich zur Ausgangsdosis nach 24 Wochen in der Dupilumab-Gruppe um $70,1 \pm 4,9\%$ bei bestehender Asthmakontrolle im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($-41,9 \pm 4,6\%$) reduziert werden konnte ($p < 0,001$).

Der Anteil der Patient*innen mit einer Reduktion um $\geq 50\%$ der oralen Glukokortikoiddosis lag nach 24 Wochen bei 80% in der Dupilumab-Gruppe und 50% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Der Anteil der Patient*innen die eine Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis auf ≤ 5 mg/d aufwiesen, lag in der Dupilumab-Gruppe bei 69% und in der Placebo-Gruppe bei 33% ($p < 0,001$). Insgesamt konnte gezeigt werden, dass 52% der Patient*innen in der Dupilumab-Gruppe nach 24 Wochen keine orale Glukokortikoidtherapie mehr benötigten. In der Placebo-Gruppe waren es zu diesem Zeitpunkt nur 29%, die ohne OCSs auskamen ($p < 0,002$). In der Analyse der Anzahl der Eosinophilen konnte gezeigt werden, dass sich in den Subgruppen ≥ 300 Eosinophile/ mm^3 (-36,8% [95% CI; -54,7 bis -18,9]), < 300 Eosinophile/ mm^3 (-21,3% [95% CI; -38,8 bis -3,9]) und ≥ 150 Eosinophile/ mm^3 (-29,4% [95% CI; -43,1 bis -15,7]), die mit Dupilumab behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis erreichen lies (122). Keine signifikante Reduktion konnte in der Subgruppe < 150 Eosinophile/ mm^3 (-26,9% [95% CI; -54,5 bis 0,7]), die mit Dupilumab behandelt wurde, erreicht werden. Des Weiteren zeigte sich in der Dupilumab-Gruppe eine Reduktion einer schweren Asthmaexazerbation um 59% im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In der Woche 24 zeigte sich in der Dupilumab-Gruppe ein um 0,22 l [95% CI; 0,09-0,34]) höheres FEV₁ als in der Placebo-Gruppe. Bei Patient*innen die vor der Therapieeinleitung ≥ 300 Eosinophile/ mm^3 aufwiesen, konnte die Behandlung mittels Dupilumab eine um 71% [95% CI; 40-86] geringere Rate an jährlichen schweren Asthmaexazerbationen und ein um 0,32 l [95% CI; 0,1-0,54]) höheres FEV₁ als die Behandlung mittels Placebo erzielen (122). Auch bei Patient*innen, die vor der Therapieeinleitung < 150 Eosinophile/ mm^3 aufwiesen, zeigte die Behandlung mit Dupilumab klinisch signifikante Effekte bezüglich der jährlichen schweren Asthmaexazerbationsrate und des FEV₁ im Vergleich zur Behandlung mittels Placebo (60% [95% CI; 5-83] respektive 0,24 l [95% CI, 0,04-0,44]). Diese Studie konnte zeigen, dass es innerhalb von 2 Wochen zu einem Anstieg des FEV₁ in der Dupilumab-Gruppe kam (0.15 l [95% CI, 0.04-0.26]). Der ACQ-5 Score verbesserte sich zur Baseline nach 24-wöchiger Behandlung in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (-0,47 [95% CI; -0,76 bis -0,18]). In der Dupilumab-Gruppe zeigte sich, dass sich der Anteil jener Patient*innen mit einer FE_{NO} < 25 ppb, von 44% auf 84% nach 24 Wochen steigerte (122). UAWs traten bei 64% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe und bei 62% der Patient*innen in der

Dupilumab-Gruppe auf. Die häufigsten UAWs waren virale Infektionen des oberen Respirationstrakts (Dupilumab-Gruppe: 9%; Placebo-Gruppe 18%), Bronchitis (Dupilumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe 6%), Sinusitis (Dupilumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe 4%), Influenza (Dupilumab-Gruppe: 3%; Placebo-Gruppe 6%), Eosinophilie (≥ 3000 Eosinophile/ μl) (Dupilumab-Gruppe: 13%; Placebo-Gruppe 1%). Das Auftreten einer Eosinophilie zeigte kein klinisches Korrelat. Schwere UAWs traten mit einer relativen Häufigkeit von 9% in der Dupilumab-Gruppe und von 6% in der Placebo-Gruppe auf. Es kam zu keinem Auftreten von Konjunktivitiden (122).

3.2 Anti-IgE Rezeptor Antikörper

Die INNOVATE Studie von der Arbeitsgruppe von Humbert, welche im Jahr 2005 publiziert wurde, untersuchte den Effekt von Omalizumab als Add-on Therapie bei Patient*innen zwischen 12 und 75 Jahren mit schwerem Asthma bronchiale. Die Studie umfasste 419 Patient*innen und wurde als doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit Parallelgruppen ausgelegt. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 28 Wochen (123). Patient*innen mit folgenden Kriterien wurden in die Studie eingeschlossen: (i) positiver Prick Test auf zumindest ein Aeroallergen und ein Serum-IgE zwischen ≥ 30 und ≤ 700 IU/ml, (ii) schweres Asthma bronchiale mit >1000 μg Beclometason Dipropionat oder Äquivalent/Tag und LABA, (iii) ein FEV₁ zwischen 40 und 80%, (iv) FEV₁ Reversibilität, (v) zwei Exazerbationen trotz einer hochdosierten ICS- und LABA-Therapie, die orale Glukokortikoide bedurften oder eine schwere Exazerbation die mit einer Hospitalisierung einherging oder eine Behandlung in der Notaufnahme bedurfte. Außerdem war (vi) die Einnahme einer weiteren Asthmamedikation vier Wochen vor der Randomisierung, wie Theophyllin, orale β_2 -Rezeptor Agonisten und LTRA sowie (vii) die Einnahme einer Erhaltungstherapie mittels OCSs gestattet (123). In dieser Studie galten folgende Ausschlusskriterien: (i) Raucher*innen mit ≥ 10 PY, (ii) die Behandlung einer Asthmaexazerbation vier Wochen vor der Randomisierung, (iii) Patient*innen, die 3 Monate zuvor mittels Methotrexat, Goldsalzen, Troleandomycin oder Cyclosporin behandelt wurden, und (iv) Patient*innen, die zuvor schon mittels Omalizumab behandelt wurde. Omalizumab wurde nach dem Körpergewicht und nach dem Serum Gesamt-IgE alle zwei bis vier Wochen verabreicht, um auf eine Dosierung

von 0,016 mg/kg pro IU/ml IgE zu kommen. Eine schwere Asthmaexazerbation wurde über folgende Kriterien definiert: (i) PEF oder FEV₁ <60% des persönlichen Bestwertes oder (ii) die Notwendigkeit einer Therapie mittels OCS. Humbert und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass Omalizumab im Vergleich zur Placebobehandlung die Rate an klinisch signifikanten Asthmaexazerbationen um 26% (RR 0,738 [95% CI; 0,552-0,998; p=0,042]) und die Rate an schweren Asthmaexazerbationen um 50% (0,24 in der Omalizumab-Gruppe und 0,48 in der Placebo-Gruppe, p=0,002) reduzierte. Die Number-needed-to-Treat (NNT), um eine schwere Asthmaexazerbation innerhalb eines Jahres zu verhindern, lag bei 2,2 (123). Des Weiteren zeigte sich in der Omalizumab-Gruppe eine signifikante Besserung des FEV₁ um 190 ml versus 96 ml in der Placebo-Gruppe (p=0,043). Der AQLQ Score zeigte in 60,8% der Patient*innen, welche mit Omalizumab behandelt wurden, und in 47,8% der Patient*innen, welche mit Placebo behandelt wurden, eine klinische relevante Verbesserung um ≥0,5 Punkte (p=0,008). UAWs traten mit einer relativen Häufigkeit von 75,5% in der Placebo-Gruppe und mit 72,2% in der Omalizumab-Gruppe auf. Die häufigsten UAWs waren dabei Infektionen des unteren Respirationstraktes und Nasopharyngitis. Lokale Reaktion im Bereich der Injektionsstelle traten häufiger in der Omalizumab- als in der Placebo-Gruppe auf (5,3% vs. 1,3%). Bei einem*iner Patient*in in der Omalizumab--Gruppe kam es zu einer schweren Medikamenten-assoziierten Reaktion mit Pruritus, Exanthem und Petechien (123).

Die retrospektive STELLAIR Studie von Humbert und Mitarbeitenden aus dem Jahr 2018 untersuchte die Wirkung von Omalizumab bei Patient*innen mit schwerem allergischem Asthma in Abhängigkeit von der Anzahl der Eosinophilen im Blut (124). In die Studie wurden Patient*innen ≥6 Jahren eingeschlossen, die aufgrund eines unzureichend kontrollierten schweren allergischen Asthma bronchiale mittels Omalizumab behandelt wurden und bei denen eine Aufzeichnung der Anzahl der Exazerbationen und der Anzahl der Eosinophilen im Blut 12 Monate vor der Einleitung der Omalizumabtherapie dokumentiert gewesen ist. Zusätzlich musste ein Ansprechen auf die Omalizumabtherapie 4-6 Monate nach Therapiebeginn und wiederum die Anzahl der Exazerbationen in diesem Zeitraum dokumentiert werden. Ein Therapieansprechen wurde über die Reduktion der jährlichen

Exazerbationsrate um $\geq 40\%$ definiert. Eine Asthmaverschlechterung, einhergehend mit einer kurzzeitigen OCS-Therapie oder für Patient*innen, die bereits mit OCS therapiert wurden, eine Dosissteigerung der OCS-Therapie, wurde als Asthmaexazerbation definiert. Insgesamt wurden 723 Patient*innen ≥ 18 Jahren analysiert. Es zeigte sich in den Gruppen ≥ 300 Eosinophile/ μl und < 300 Eosinophile/ μl ein vergleichbares Therapieansprechen in der adulten Patient*innen-Population (72,3% in der Gruppe < 300 Eosinophile/ μl und 70% in der Gruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl). Hierbei zeigte sich eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 52,5% in der Gruppe < 300 Eosinophile/ μl und um 44,9% in der Gruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl (124). Bei der Analyse der Abnahme der jährlichen Exazerbationsrate bezogen auf die Anzahl der Eosinophilen im Blut und dem totalen Serum-IgE zeigte sich in der Gruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl und $\text{IgE} \leq 75$ IU/ml eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 44,2% und in der Gruppe < 300 Eosinophile/ μl und $\text{IgE} \leq 75$ IU/ml eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 57,2%. In der Gruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl und $\text{IgE} > 75$ IU/ml zeigte sich eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 44,8% und in der Gruppe < 300 Eosinophile/ μl und $\text{IgE} > 75$ IU/ml konnte eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 51,2% nachgewiesen werden (124).

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie von Hanania et al. aus dem Jahr 2011 untersuchte die Wirkung und Sicherheit von Omalizumab bei schwerem allergischen unkontrolliertem Asthma bronchiale (125). Insgesamt wurden 848 Patient*innen, die Omalizumab erhielten, analysiert. Die Patient*innen erhielten im Rahmen dieser 48-wöchigen Studie entweder Omalizumab oder ein Placebo zusätzlich zur Asthmamedikation, bestehend aus LABA und einem hochdosiertem ICS (Fluticason ≥ 500 μg zwei Mal täglich oder entsprechende Äquivalentdosis). Zusätzlich erfolgte vor der Randomisierung eine Stratifizierung in 3 Gruppen: (i) M1: ICS +LABA, (ii) M2: ICS + LABA + eine zusätzliche Asthma-Kontrollmedikation und (iii) M3: ICS + LABA + OCS. Omalizumab wurde nach Körpergewicht und Gesamt-IgE dosiert. Die Minimaldosis entsprach dabei 0,008 mg/kg KG/IgE alle 2 Wochen oder 0,016 mg/kg KG/IgE alle 4 Wochen (125). Folgende Patient*innen wurden in die Studie mit eingeschlossen: (i) Alter zwischen

12 und 75 Jahren mit schwerem allergischen Asthma bronchiale seit mindestens einem Jahr vor Studienbeginn, (ii) unzureichend kontrolliertes Asthma trotz einer Therapie mittels hoch-dosiertem ICS und LABA und mit oder ohne zusätzlichem Controller, (iii) zumindest eine dokumentierte Asthmaexazerbation im letzten Jahr, die eine systemische Kortikosteroidtherapie bedurfte, (iv) positiver Hautallergietest gegenüber perennialen Aeroallergenen oder in-vitro Sensibilisierung gegenüber Hund, Katze, Kakerlake, *Dermatophagoides farinae* oder *Dermatophagoides pteronyssinus* und (v) ein präbronchodilatatorisches FEV₁ zwischen 40 und 80% sowie (vi) ein Gesamt-IgE zwischen 30 und 7000 IU/ml und ein Körpergewicht zwischen 30 und 150 kg. Die Therapie mittels LABA bestand entweder aus Formoterol 12 µg zwei Mal täglich oder Salmeterol 50 µg zwei Mal täglich (125). Patient*innen mit einer intubationsbedürftigen Asthmaexazerbation im letzten Jahr, einer Asthmaexazerbation in den letzten 30 Tagen, die eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder eine Steigerung der OCS-Dosis bedurfte, einer aktiven Lungenerkrankung, einer Behandlung mittels Omalizumab im letzten Jahr, einer Eosinophilie die nicht auf einer Allergie basiert bzw. mit chronischem Nikotinabusus ≥ 10 PY wurden nicht in die Studie inkludiert (125). Eine Asthmaexazerbation wurde über eine Verschlechterung des Asthma bronchiale und respektive einer Therapie mittels systemischen Kortikosteroiden für zumindest 3 Tage oder für Patient*innen, die bereits eine OCS-Therapie etabliert hatten, eine Steigerung der OCS-Dosis um 20 mg pro Tag definiert. Es zeigte sich eine niedrigere Exazerbationsrate in der Omalizumab-Gruppe (0,66) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (0,88) nach 48 Wochen. Dies entspricht einer Reduktion des relativen Risikos um 25% ($p=0,006$). In der Analyse der Subgruppen zeigte sich ein größerer Behandlungseffekt von Omalizumab in der M1 Gruppe (Inzidenzratenratio (IRR), 0,66 [95% CI; 0,44-0,97]) und in der M2 Gruppe (IRR, 0,72 [95% CI; 0,53-0,98]) im Vergleich zur Placebobehandlung. In der Gruppe M3 zeigte sich hingegen kein signifikanter Behandlungseffekt (IRR, 0,95 [95% CI; 0,63-1,43]) (125). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Reduktion täglicher Inhalationen mittels Albuterol und der AQLQ(S) zwischen Baseline und Woche 48. Hierbei zeigte sich, dass Patient*innen in der Omalizumab-Gruppe eine signifikante Verbesserung des AQLQ(S) hatten (0,29 Punkte [95% CI; 0,15-0,43]) und eine signifikante Reduktion der täglichen Albuterol Inhalation um 0,27 Inhalationen/d [95% CI; -0,49 bis -0,04]) hatten (125). Bei 394 Patient*innen wurde die Veränderung des Baseline

FE_{NO} nach 48 Wochen zwischen der Omalizumab- und Placebo-Gruppe bestimmt. Es zeigte sich eine Reduktion des FE_{NO} um 4,24 ppb [95% CI; -7,29 bis -1,19] in der Omalizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (125). Die Häufigkeit von UAWs zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Omalizumab- (80,4%) und der Placebo-Gruppe (79,5%). Schwere UAWs traten mit einer relativen Häufigkeit von 9,3% in der Omalizumab-Gruppe und mit 10,5% in der Placebo-Gruppe auf. UAWs von speziellem Interesse waren Anaphylaxie, Malignome, Urtikaria, Hypersensitivitätsreaktionen, Thrombozytopenie, Reaktionen an der Injektionsstelle und hämorrhagische Komplikationen. Bezüglich dieser UAWs gab es keinen Unterschied zwischen der Omalizumab- und Placebo-Gruppe (125).

3.3 Anti-IL-5 Therapie

3.3.1 Anti-IL-5 Antikörper

3.3.1.1 Mepolizumab

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie die von Pranabashis et al. 2009 publiziert wurde, untersuchte den Effekt von Mepolizumab auf die Exazerbationsrate bei refraktärem eosinophilen Asthma bronchiale (126). In diese Studie wurden 61 Patient*innen >18 Jahren eingeschlossen. Die Einschlusskriterien umfassten: (i) Patient*innen mit therapierefraktärem Asthma bronchiale, (ii) Sputum-Eosinophile >3%, trotz hoch dosierter Kortikosteroidtherapie, (iii) mindestens 2 Asthmaexazerbationen innerhalb des letzten Jahres, die eine Prednisolonbehandlung notwendig machten und (iv) ein stabiles Asthma-behandlungsregime sowie keine Exazerbation innerhalb der letzten 6 Wochen vor dem Beginn der Studie. Ausgeschlossen wurden Patient*innen, mit chronischem Nikotinabusus, einem serologischen Hinweis auf eine parasitäre Infektion, einer schweren Grunderkrankung, einer möglichen Schwangerschaft und unzureichender Therapieadhärenz (126). Eine schwere Asthmaexazerbation wurde als Verschlechterung der Asthmakontrolle, die mit einer Notwendigkeit einer Therapie mittels hochdosiertem oralen Prednisolon für mindestens 5 Tage einherging, definiert. Die Mepolizumab-Gruppe umfasste 29 Patient*innen und die Placebo-Gruppe 32 Patient*innen. Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von 50

Wochen. Symptome wurden mittels ACQ und die Lebensqualität mittels AQLQ erhoben. Die Patient*innen wurden über einen Zeitraum von 2 Wochen zu Beginn und am Ende der Studie mittels Prednisolon per os mit einer Dosis von 0,5 mg/kg pro Tag (Maximaldosis von 40 mg/Tag) behandelt. Hiermit wollte man das Ansprechen der OCSs auf Asthmasymptome, FE_{NO} und FEV₁ im Vergleich zur Beeinflussung dieses Ansprechens in Kombination mit der Mepolizumab Behandlung erheben. Asthmaexazerbationen wurden mit 0,5 mg/kg Prednisolon, maximal 40 mg per os behandelt. Die Patient*innen erhielten in einem 4-wöchigen Intervall, insgesamt 12 Verabreichungen, 750 mg Mepolizumab i.v. (126). In der Mepolizumab-Gruppe kam es während des Studienzeitraums zu 57 Asthmaexazerbationen, in der Placebo-Gruppe zu 109 Asthmaexazerbationen. Der Durchschnitt schwerer Asthmaexazerbationen lag in der Mepolizumab-Gruppe bei 2,0 und in der Placebo-Gruppe bei 3,4. Dies entsprach einem relativem Risiko unter der Therapie mittels Mepolizumab eine Asthmaexazerbation zu erleiden von 0,57 [95% CI; 0,32- 0,92; p=0,02] im Vergleich zur Placebobehandlung (126). Bei 31% der Patient*innen, die mit Mepolizumab behandelt wurden, und bei 16% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe kam es zu keiner Asthmaexazerbation (p=0,23). Die durchschnittliche Dauer der Prednisolontherapie im Rahmen einer Asthmaexazerbation ergab zwischen der Mepolizumab-Gruppe und der Placebo-Gruppe keinen Unterschied (10,9 d und 11,7 d (p=0,31)). Bezugnehmend auf die Hospitalisierungsrate kam es in der Mepolizumab-Gruppe zu 3 und in der Placebo-Gruppe zu 11 stationären Aufnahmen (p=0,07). Statistisch signifikant unterschied sich die Dauer des stationären Aufenthalts in der Mepolizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (12 d bzw. 48 d, (p<0,001)). In 77% der Asthmaexazerbationen, die innerhalb von 72 h nach der Einleitung der Prednisolontherapie im Rahmen der Studie beurteilt wurden, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des PEF, sowie des prä- und des postbronchodilatatorischen FEV₁. Bei 61% der Patient*innen mit Asthmaexazerbationen wurden Sputumproben gewonnen. Hierbei zeigte sich in der Mepolizumab-Gruppe eine geringere Eosinophilenkonzentration im Sputum als in der Placebo-Gruppe (1,5% bzw. 4,4% (p=0,005)). Der Anteil der neutrophilen Granulozyten im Sputum zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Mepolizumab- und Placebo-Gruppe (126). Die Therapie mittels Mepolizumab zeigte außerdem eine Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut im Vergleich zur

Baseline um den Faktor 6,6, während sich in der Placebo-Gruppe eine Reduktion um den Faktor 1,1 zeigte (Unterschied Faktor 6,1 [95% CI; 4,1-8,9; $p < 0,001$]). Im Vergleich zur Baseline zeigte die Eosinophilenkonzentration im Sputum eine Änderung um den Faktor 7,1 in der Mepolizumab- und um den Faktor 1,9 in der Placebo-Gruppe (Unterschied Faktor 3,7 [95% CI; 1,6-8,4; $p = 0,002$]) (126). Die Asthmakontrolle, die anhand des ACQ erhoben wurde, zeigte zwischen der Mepolizumab- und Placebo-Gruppe keinen signifikanten Unterschied (Differenz 0,04 [95% CI; -0,38-0,46; $p = 0,65$]). Der AQLQ in Korrelation zur Baseline stieg im Mittel um 0,55 in der Mepolizumab- und um 0,19 in der Placebo-Gruppe (mittlere Differenz 0,35 [95% CI; 0,08-0,63; $p = 0,02$]) (126). Die häufigsten UAWs waren: faciales Erythem (Mepolizumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe: 3%), erektile- oder ejakulatorische Dysfunktion (Mepolizumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe: 0%), Ausschlag (Mepolizumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe: 12%), Pruritus (Mepolizumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe: 0%) und Fatigue (Mepolizumab-Gruppe: 7%; Placebo-Gruppe: 3%). Infektionen des oberen Respirationstrakts (Mepolizumab-Gruppe: 3%; Placebo-Gruppe: 12%) und muskuloskelettaler Schmerz (Mepolizumab-Gruppe: 3%; Placebo-Gruppe: 6%) traten mit einer relativen Häufigkeit $\geq 5\%$ vermehrt in der Placebo-Gruppe auf. Es kam zu keinen lokalen Reaktionen im Bereich der Infusionstelle. Die einzigen schweren UAWs waren Hospitalisierungen aufgrund von Asthma (Mepolizumab-Gruppe: 10%; Placebo-Gruppe: 34%). Ein*e Patient*in schied aufgrund einer Entwicklung des transienten makulopapulösen Exanthems, welches sich 24 h nach der ersten Mepolizumabinfusion entwickelte, aus der Studie aus (126).

Die randomisierte, placebokontrollierte, Phase IIIb MUSCA Studie wurde von der Arbeitsgruppe von Chupp 2017 publiziert und untersuchte die Wirkung von Mepolizumab als Add-on Therapie bezüglich Lebensqualität und Asthmakontrolle bei schwerem eosinophilen Asthma bronchiale (127). Die Studienpopulation umfasste 274 Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und 277 Patient*innen in der Placebo-Gruppe. Insgesamt wurden 556 Patient*innen randomisiert und einer Intention-to-Treat (ITT) Analyse unterzogen. Die Einschlusskriterien waren (i) Alter ≥ 12 Jahre, (ii) schweres eosinophiles Asthma mit ≥ 2 Asthmaexazerbationen trotz einer hochdosierten ICS-Therapie, die eine systemische Kortikosteroidgabe oder mindestens die zweifache Dosis der OCS-Dauertherapie notwendig machten, (iv)

sowie zusätzliche Controllertherapie innerhalb der letzten 3 Monate. Die Ausschlusskriterien beinhalteten (i) Raucher*innen, (ii) respiratorische Erkrankungen, (iii) Omalizumabtherapie vor ≤ 130 Tagen, schwere kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder (iv) Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergingen (127). Patient*innen mussten zumindest 150 Eosinophile/ mm^3 zum Screeningzeitpunkt oder ≥ 300 Eosinophile/ mm^3 12 Monate vor dem Screening aufweisen. In der MUSCA Studie wurde eine klinisch signifikante Asthmaexazerbation durch eine Asthmaverschlechterung, die eine systemische Glukoidkortikoidtherapie (i.v., p.o., oder eine intramuskuläre Single-dose) für mindestens 3 Tage, eine Behandlung in der Notaufnahme oder eine stationäre Aufnahme benötigte, definiert. Die Patient*innen wurden entweder mit 100 mg Mepolizumab, welches s.c. administriert wurde, alle 4 Wochen bis zur Woche 20 behandelt oder erhielten ein entsprechendes Placebo (127). Chupp et al. konnten zeigen, dass die Behandlung mittels Mepolizumab zu einer signifikanten Steigerung des präbronchodilatatorischen FEV₁ von 120 ml [95% CI, 47-192, p=0,001] im Vergleich zur Placebobehandlung führt. Es zeigte sich eine Veränderung des präbronchodilatatorischen FEV₁ zur Baseline nach 24 Wochen von 176 ml in der Mepolizumab-Gruppe und 56 ml in der Placebo-Gruppe. Die jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen lag in der Mepolizumab-Gruppe bei 58% [95% CI; 69%-44%; p <0,001]. Auch die jährliche Rate an Exazerbationen, die eine stationäre Aufnahme oder eine Behandlung in der Notaufnahme erforderten, war in der Mepolizumab-Gruppe um 68% geringer als in der Placebo-Gruppe (Risk ratio 0,32 [95% CI; 0,12-0,9; p=0,031]) (127). Die MUSCA Studie konnte auch eine Verbesserung der mit Mepolizumab behandelten Patient*innen des ACQ-5 um 0,8 Punkte zur Baseline nach 24 Wochen zeigen (Behandlungsunterschied -0,4 [95% CI; -0,6 bis -0,2; p<0,001]). Bei 161 Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe kam es zu einer Verbesserung des ACQ-5 um mindestens 0,5 (Behandlungsunterschied 2,0 [95% CI, 1,4-2,8; p=0,0014]. Bei 74% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe und 70% der Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe kam es zu UAWs. UAWs mit einer relativen Häufigkeit $\geq 5\%$ waren Kopfschmerzen (21% in der Placebo-Gruppe vs. 16% in der Mepolizumab-Gruppe), Nasopharyngitis (17% in der Placebo-Gruppe vs. 11% in der Mepolizumab-Gruppe), Rückenschmerzen (6% in der Placebo-Gruppe vs. 5% in der Mepolizumab-Gruppe), Infektionen des oberen Respirationstrakts (5% in der Placebo-Gruppe vs. 6% in der Mepolizumab-Gruppe),

Athralgien (6% in der Placebo-Gruppe vs. 3% in der Mepolizumab-Gruppe) und Asthma (5% in der Placebo-Gruppe vs. 3% in der Mepolizumab-Gruppe). Es kam bei jeweils zwei Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und in der Placebo-Gruppe zu systemischen Reaktionen. Die systemischen Reaktionen in der Placebo-Gruppe wurden als schwere UAWs erachtet, hingegen wurden die systemischen Reaktionen in der Mepolizumab-Gruppe als nicht schwere UAWs gewertet. Schwere UAWs traten bei 5% der Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und bei 8% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe auf. Von diesen waren 1% in der Mepolizumab-Gruppe und 3% in der Placebo-Gruppe Asthma-assoziiert. Am Ende der MUSCA Studie traten bei 4% der Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und bei 2% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe nicht neutralisierende Anti-Mepolizumab-Antikörper auf (127).

Die Arbeitsgruppe von Bel (SIRIUS) untersuchte den glukokortikoidsparenden Effekt von Mepolizumab bei 135 Patient*innen mit eosinophilen Asthma bronchiale. (128). Diese Studie wurde als eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie geführt und wurde 2014 publiziert. In der Glukokortikoid-Optimierungsphase wurde auf jene OCS-Dosis reduziert, die mit einer noch akzeptablen Asthma-Kontrolle einherging. Die OCS-Dosis wurde wöchentlich reduziert, bis eine Asthmaexazerbation oder ein Anstieg des ACQ-5 um 0,5 Punkte eintrat. Anschließend erhielten 69 Patient*innen 100 mg Mepolizumab s.c. alle 4 Wochen bis einschließlich Woche 20 und 66 Patient*innen das entsprechende Placebo. In den ersten vier Wochen wurde die in der Glukokortikoidoptimierungsphase gefundene OCS-Dosis beibehalten. Zwischen Woche 4 und 20 wurde die OCS-Dosis zwischen 1,25-10 mg/d alle 4 Wochen reduziert und in den Wochen 20-24 fand keine Dosisreduktion mehr statt (128). In diese Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die (i) mindestens seit 6 Monaten eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden (5-35 mg Prednisolon/d oder eine entsprechende Äquivalentdosis), (ii) eine Serum-Eosinophile ≥ 300 Eosinophile/ml 12 Monate vor dem Screening oder ≥ 150 Eosinophile/ml in der Glukokortikoid-Optimierungsphase aufwiesen. Die Patient*innen wurden mittels hochdosiertem ICS und einem zusätzlichen Controller im Rahmen einer Asthmatherapie behandelt (128). Eine klinisch signifikante Asthmaexazerbation wurde über folgende Charakteristika definiert: (i) Erhöhung der

OCS-Dosis um das Zweifache der Erhaltungsdosis, (ii) stationäre Aufnahme oder (iii) Behandlung in der Notaufnahme. Asthmakontrolle wurde durch den ACQ-5 Score erhoben. Es zeigte sich eine Reduktion der OCS-Dosis um 90-100% bei 23% der Patient*innen, die mit Mepolizumab behandelt wurden und bei 11% der Patient*innen, die ein Placebo erhielten. Eine Reduktion der OCS-Dosis zwischen 75 und <90% konnte bei 17% der Patient*innen in der Mepolizumab- und bei 8% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe erreicht werden. Es konnte eine Reduktion der OCS-Dosis in den mit Mepolizumab behandelten Patient*innen im Vergleich zur Placebobehandlung gezeigt werden (OR 2,39 [95% CI; 1,25-4,56; p=0,03]). Eine um $\geq 50\%$ Reduktion der OCS-Tagesdosis konnte in 54% der Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und bei 33% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe erreicht werden (OR 2,26 [95% CI; 1,10-4,56; p=0,03]). 54% der Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und 23% Patient*innen in der Placebo-Gruppe wiesen eine Reduktion der OCS-Tagesdosis auf ≤ 5 mg auf (OR 2,45 [95% CI; 1,12-5,37; p=0,02]). Der Median der Reduktion der täglichen OCS-Dosis lag in der Mepolizumab-Gruppe bei 50% und in der Placebo-Gruppe bei 0% (p=0,007) (128). Die jährliche Asthmaexazerbationsrate lag in der Mepolizumab-Gruppe bei 1,44 Asthmaexazerbationen/Jahr und in der Placebo-Gruppe bei 2,12 Asthmaexazerbationen/Jahr (relatives Risiko 0,68 [95% CI; 0,47-0,99; p=0,04]). Die Behandlung mittels Mepolizumab zeigte nach 24 Wochen in Bezug auf den ACQ-5 eine Verbesserung um 0,52 Punkte [95% CI; -0,87 bis -0,17; p=0,004] im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Nach 24 Wochen zeigte das FEV₁ eine statistisch nicht signifikante Differenz zwischen Mepolizumab- und Placebo-Gruppe (114 ml präbronchodilatatorisch (p=0,15) und 128 ml postbronchodilatatorisch (p=0,06)). In Bezug auf die Sicherheit traten in der Mepolizumab- 83% und in der Placebo-Gruppe 92% UAWs auf. Die häufigsten UAWs in beiden Gruppen waren Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Lokale Reaktionen traten bei vier Patient*innen in der Mepolizumab-Gruppe und bei zwei Patient*innen in der Placebo-Gruppe auf. Bei 7 Patient*innen kam es zu systemischen Reaktionen (Mepolizumab-Gruppe: 4 Patient*innen; Placebo-Gruppe: 3 Patient*innen) und bei 6 Patient*innen kam es zu lokalen Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle (Mepolizumab-Gruppe: 4 Patient*innen; Placebo-Gruppe: 2 Patient*innen). Die häufigsten schweren UAWs waren Asthmaexazerbationen (7 Patient*innen in der Placebo-Gruppe) und Pneumonie (3 Patient*innen in der Placebo-Gruppe). Sechs

der Patient*innen, welche mit Mepolizumab behandelt wurden, entwickelten Anti-Drug Antikörper (ADA). Von diesen hatten fünf Patient*innen nicht-neutralisierenden Antikörper und ein*e Patient*in neutralisierende Antikörper. Das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern zeigte keine assoziierten immunogenen UAWs (128).

3.3.1.2 Reslizumab

Die BREATH Studie von der Arbeitsgruppe von Bjermer aus dem Jahr 2016 war eine randomisierte, placebokontrollierte Phase III Studie und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab bei 315 Patient*innen mit unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma bronchiale (129). In die BREATH Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die (i) zwischen 12 und 75 Jahre alt waren und an unzureichend kontrolliertem Asthma bronchiale (ACQ-7 \geq 1,5) litten, (ii) eine reversible Atemwegsobstruktion aufwiesen, (iii) deren Asthma bronchiale mit zumindest mittel-dosiertem ICS (Fluticason Propionat \geq 440 μ g oder Äquivalentdosis) behandelt wurde und (iv) \geq 400 Eosinophile/ μ l im Blut hatten. Zudem waren langwirksame Bronchodilatoren, LTRA und Cromoglicinsäure als Basismedikation zugelassen, jedoch musste die Dosis der Basismedikation 30 Tage vor der Screeningperiode stabil sein. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen. Gruppe 1 wurde mit Reslizumab in einer Dosierung von 0,3 mg/kg Körpergewicht, Gruppe 2 wurde mit Reslizumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht und Gruppe 3 mit Placebo behandelt. Reslizumab respektive das Placebo wurde alle vier Wochen über einen Zeitraum von 16 Wochen i.v. appliziert. Es wurde nach Alter (12-17 Jahre oder \geq 18 Jahre) und Asthmaexazerbationen innerhalb des letzten Jahres (ja oder nein) stratifiziert. Die Einnahme von SABAs 6 h und von LABAs 12 h vor jeder Konsultation wurde den in die Studie eingeschlossenen Patient*innen untersagt (129). Die BREATH Studie konnte zeigen, dass die Behandlung mittels Reslizumab 0,3 mg/kg bzw. 3 mg/kg gegenüber der Placebobehandlung zu einer Erhöhung des FEV1 führt (LS mean difference 0,115 l [95% CI; 0,016-0,215; p=0,0237] bzw. LS mean difference 0,160 l [95% CI; 0,060-0,259; p=0,018]). 3 mg/kg Reslizumab führte im Vergleich zur Placebobehandlung zu einer Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des forcierten expiratorischen Flusses (FEF) 25-75% (LS mean difference 0,130 l

[95% CI; 0,023-0,237; p=0,0174] bzw. LS mean difference 0,233 l [95% CI; -0,005-0,472; p=0,0552]). Die Behandlung mittels 0,3 mg/kg Reslizumab konnte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied des FVC und FEF25-75% gegenüber der Placebobehandlung erreichen. Sowohl die Behandlung mittels 0,3 mg/kg, als auch die Behandlung mittels 3 mg/kg Reslizumab, verringerte die Anzahl täglicher SABA-Inhalationen gegenüber der Placebobehandlung (LS mean difference -0,648 Inhalationen/d [95% CI; -1,152 bis -0,144; p=0,0119]) bzw. LS mean difference -0,624 Inhalationen/d [95% CI; -1,136 bis -0,121; p=0,0151]) (129). Die Behandlung mittels 3 mg/kg Reslizumab konnte zudem eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ (LS mean difference -0,359 Punkte [95% CI; -0,577 bis -0,140; p=0,0014]), des ACQ-5 (LS mean difference -0,349 Punkte [95% CI; -0,590 bis -0,109; p=0,0045]), des ACQ-6 (LS mean difference -0,323 Punkte [95% CI; -0,553 bis -0,094; p=0,0058]) und des AQLQ (LS mean difference 0,359 Punkte [95% CI; 0,047-0,670; p=0,0241]) gegenüber dem Placebo erzielen. Hingegen zeigte die Behandlung mittels 0,3 mg/kg Reslizumab gegenüber der Placebobehandlung eine Verbesserung des ACQ- und des ACQ-6 Scores (LS mean difference -0,238 Punkte [95% CI; -0,456 bis -0,019; p=0,0329] bzw. LS mean difference -0,236 [95% CI; -0,465 bis -0,007; p=0,043], nicht jedoch des ACQ-5- und des AQLQ Scores (LS mean difference -0,220 Punkte [95% CI; -0,46 bis 0,020; p=0,0726] bzw. LS mean difference 0,278 Punkte [95% CI; -0,036-0,591; p=0,0822]) (129). Die BREATH Studie zeigte zudem, dass es unter der Behandlung mit 0,3 mg/kg bzw. 3 mg/kg Reslizumab zu einer Reduktion der Eosinophilen im Blut im Vergleich zur Placebobehandlung kommt (LS mean difference -323 Eosinophile/ μ l [95% CI; -370 bis -275; p=0,0000] bzw. LS mean difference -494 Eosinophile/ μ l [95% CI; -542 bis -447; p=0,0000]). Bezüglich des Endpunkts Sicherheit kam es in 63% der Patient*innen der Placebo-Gruppe, in 57% der 0,3 mg/kg und in 59% der 3 mg/kg Reslizumab-Gruppe zu UAWs. Die jeweils beiden häufigsten UAWs waren Verschlechterung des Asthma bronchiale und Kopfschmerzen. Bei 4 Patient*innen in der 3 mg/kg Reslizumab-Gruppe und bei 1 Patient*in kam es zu schweren UAWs, welche jedoch nicht als therapieassoziiert gewertet wurden. Ein*e Patient*in in der 3 mg/kg Reslizumab schied aufgrund einer Myalgie aus der Studie aus. Diese UAW wurde als therapieassoziiert gewertet. Nichtneutralisierende ADA traten in 12% der Patient*innen in der 0,3 mg/kg und in 11% der Patient*innen in der 3 mg/kg Reslizumab-Gruppe auf (129).

Eine im Jahr 2011 publizierte Studie von Castro und Mitarbeitenden untersuchte den Effekt von Reslizumab bei Patient*innen mit eosinophilem Asthma bronchiale, das trotz einer hoch-dosierten ICSs-Therapie unzureichend kontrolliert war (130). In die Studie wurden Patient*innen zwischen 18 und 75 Jahre mit (i) Asthma bronchiale, das durch eine bronchiale Hyperreagibilität (Reduktion des FEV₁ um 20% nach einem Methacholin-Provokationstest) oder eine bronchiale Reversibilität (Anstieg des FEV₁ \geq 12% nach SABA-Inhalation) diagnostiziert wurde, (ii) Patient*innen, bei denen eine Behandlung mittels hoch-dosiertem ICS (2x täglich Fluticason \geq 400 mg) und mit zumindest einer weiteren Asthmamedikation etabliert war (SABA, LABA, LTRA und Cromoglicinsäure), sowie Patient*innen, die (iii) einen ACQ Score von \geq 1,5 Punkte sowie (iv) eine Sputum-Eosinophile \geq 3% aufwiesen, eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien inkludierten eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden, schweren Begleiterkrankungen und Hypereosinophile-Syndrom (130). Eine klinisch signifikante Asthmaexazerbation wurde als (i) eine Reduktion des FEV₁ \geq 20% des Baseline FEV₁, (ii) Notwendigkeit einer Behandlung in der Notaufnahme oder einer stationären Aufnahme und (iii) die Behandlung mit OCSs über einen Zeitraum von \geq 3d, definiert. Die Studienpopulation wurde in einem 1:1 Verhältnis in eine 3 mg/kg Körpergewicht Reslizumab- und eine Placebo-Gruppe randomisiert. Eine Gruppe umfasste jeweils 53 Patient*innen. Reslizumab respektive das Placebo wurde in den Wochen 4, 8 und 12 per Infusion administriert. Stratifiziert wurde nach dem Baseline ACQ Score in ACQ \leq 2 und ACQ $>$ 2. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Baseline ACQ Scores nach 12 Wochen. Castro und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass die Therapie mit 3 mg/kg Reslizumab zu einer Verbesserung des ACQ-Scores um 0,9 Punkte führte. In der Placebo-Gruppe zeigte sich eine Verbesserung um -0,4 Punkte. Weder in der ACQ $>$ 2- noch in der ACQ \leq 2-Untergruppe konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ zwischen Reslizumab- und Placebo-Gruppe gezeigt werden (LS mean difference -0,45 [95% CI; -0,9-0,00; p=0,0505] bzw. LS mean difference -0,15 Punkte [95% CI; -0,96-0,66; p=0,7028]). Bei Patient*innen mit Nasenpolypen zeigte sich eine Verbesserung des ACQ-Scores um 1 Punkt in der Reslizumab-Gruppe. Der Unterschied im Vergleich zur Placebobehandlung betrug -0,94 Punkte [95% CI, -1,65 bis -0,22; p=0,0119]. Die Behandlung mittels Reslizumab zeigte zudem eine Verbesserung des FEV₁ im Vergleich zur Placebobehandlung (0,18 l /6,19% respektive -0,08 l /-2.44%) (LS

mean difference 0,240 l [95% CI; 0,088-0,392; p=0,0023] bzw. LS mean difference -7,978% [95% CI; 3,304-12,652; p=0,0010]) (130). Eine Verbesserung des FEV₁ konnte zudem bei Patient*innen mit Sputum Eosinophilen <10% (LS mean difference 0,25 l [95% CI; 0,04-0,47; p=0,0211] und mit Eosinophilen im Blut $\geq 0,5 \times 10^3$ Zellen/ μ l (LS mean difference 0,25l [95% CI; 0,01-0,5; p=0,0419]) mit der Behandlung von Reslizumab im Vergleich zur Placebobehandlung gezeigt werden. Die Behandlung mit Reslizumab zeigte indes auch eine Reduktion der Eosinophilen im Sputum und im Blut (LS mean difference Median -125,29% [95% CI; -214,81 bis -35,77; p=0,0069] bzw. LS mean difference $-0,42 \times 10^3$ Zellen/ μ l [95% CI; -0,49 bis -0,35; p<0,00001]) im Vergleich zur Placebobehandlung. Die Anzahl der Eosinophilen im Blut konnte in der Reslizumab-Gruppe nach 12 Wochen um $0,4 \times 10^3$ Zellen/ μ l (Median) reduziert werden. Die Baseline-Eosinophilen im Blut waren dabei in der Reslizumab-Gruppe bei 0,5 Zellen/ μ l (Median). Eine Asthmaexazerbation trat bei 4 Patient*innen in der Reslizumab-Gruppe und bei zehn Patient*innen in der Placebo-Gruppe auf. Das Chancenverhältnis eine Asthmaexazerbation zu erleiden, ergab hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Reslizumab- und Placebo-Gruppe (OR 0,33 [95% CI; 0,10-1,15; p=0,0833]). Es zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten von UAWs in der Reslizumab 3 mg/kg - und in der Placebo-Gruppe (72% vs. 79%). Die häufigsten UAWs, sowohl in der Reslizumab-, als auch in der Placebo-Gruppe, waren eine Nasopharyngitis (21% vs. 9%), Infektionen des oberen Respirationstrakts (4% vs. 9%), Fatigue (8% vs. 4%), Bronchitis (4% vs. 6%) und Cephalaea (4% vs. 9%). Schwere UAWs traten bei 2 Patient*innen (Pneumonie und Verschlechterung eines Asthma bronchiale) in der Gruppe, die mit 3 mg/kg Reslizumab behandelt wurde, und bei 1 Patient*in (Hypertension) in der Placebo-Gruppe auf (130).

Castro und Mitarbeiter*innen publizierten 2015 das Resultat von zwei identen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien (NCT01287039 und NCT01285323), die die Wirkung und Sicherheit von Reslizumab bei unzureichend kontrolliertem eosinophilem Asthma bronchiale untersuchten(131). In die Studien wurden Patient*innen zwischen 12 und 75 Jahren inkludiert, welche (i) während der zwei- bis vierwöchigen Screeningphase ≥ 400 Eosinophile/ μ l im Blut aufwiesen, (ii) an unzureichend kontrolliertem Asthma bronchiale litten (ACQ-7 Score $\geq 1,5$ Punkte) und (iii) eine Therapie mit zumindest mitteldosierten ICSs (Fluticason Propriolat

≥440 µg/d oder entsprechende Äquivalentdosis) etabliert hatten. Den in den Studien eingeschlossenen Patient*innen war es erlaubt, ihre Asthmamedikation (LABAs, ICSs, OCSs (Prednison ≤10 mg/d oder entsprechende Äquivalentdosis), LTRAs oder Cromoglicinsäure) weiter einzunehmen, wobei die Behandlung mindestens 30 Tage vor der Screeningphase stabil sein musste. Die Patient*innen mussten (iv) mindestens eine Asthmaexazerbation in den vergangenen 12 Monaten, die einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden bedurfte, und (v) eine FEV₁-Reversibilität von ≥12% nach Albuterol-Inhalation aufweisen. Die Patient*innen wurde 1:1 randomisiert und erhielten entweder 3 mg/kg Reslizumab i.v. oder in eine Placebobehandlung in einem vierwöchigen Intervall bis zur Woche 48. Der primäre Endpunkt beider Studien war die jährliche Rate an klinischen Asthmaexazerbationen. Diese wurde durch eine Asthmaverschlechterung, die (i) eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden bei Glukokortikoid-nativen Patient*innen bedurfte oder (ii) eine Dosissteigerung um das Zweifache der ICSs bzw. systemischer Glukokortikoide bedurfte, oder (iii) eine Notfallbehandlung (Notfallambulanz, stationäre Aufnahme, Behandlung in einer ärztlichen Praxis) notwendig machte, definiert. In 1. Studie (NCT01287039) wurden 245 Patient*innen in die Reslizumab-Gruppe und 244 in die Placebo-Gruppe eingeschlossen. Die 2. Studie (NCT01285323) inkludierte jeweils 232 Patient*innen in die Reslizumab-Gruppe und in die Placebo-Gruppe. Castro und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass die Behandlung mit Reslizumab im Vergleich zur Placebobehandlung das Risiko eine klinische Asthmaexazerbationen innerhalb eines Jahres zu erleiden um 54% (RR 0,46 [95% CI; 0,37-0,58; p<0,0001], 1. Studie: RR 0,5 [95% CI; 0,37-0,67; p<0,0001], 2. Studie: RR 0,41 [95% CI; 0,28-0,59; p<0,0001]) senkt. Das Risiko einer Asthmaexazerbation, welche eine systemische Kortikosteroidtherapie ≥3d verlangte, konnte durch die Behandlung mit Reslizumab im Vergleich zur Placebobehandlung um 67% (RR 0,43 [95% CI; 0,33-0,55; p<0,0001], 1. Studie: RR 0,45 [95% CI; 0,33-0,62; p<0,0001], 2. Studie: RR 0,39 [95% CI; 0,26-0,58; p<0,0001] gesenkt werden. Keinen Unterschied zwischen der Therapie mit Reslizumab und Placebo gab es hinsichtlich des Auftretens von Asthmaexazerbationen, die eine stationäre Aufnahme oder eine Behandlung in der Notaufnahme notwendig machten (RR 0,66 [95% CI; 0,38-1,16; p=0,510]) (131). Die Wahrscheinlichkeit nicht an einer klinischen Asthmaexazerbation zu erkranken

konnte nach 52 Wochen in beiden Studien durch die Therapie mit Reslizumab im Vergleich zur Placebobehandlung erhöht werden (1. Studie: Hazard Ratio 0,575 [95% CI; 0,440-0,750; $p < 0,0001$], 2. Studie: Hazard Ratio 0,486 [95% CI; 0,353-0,770; $p < 0,0001$]). In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Reslizumab im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung des FEV₁ bereits ab der ersten spirometrischen Erhebung nach 4 Wochen führt. Dieser Effekt zeigte sich bis zur Woche 52. Nach 52 Wochen verbesserte sich das FEV₁ im Vergleich zum Baseline FEV₁ um 0,22 l in der Reslizumab-Gruppe und um 0,12 l in der Placebo-Gruppe (LS mean difference 0,11 l [95% CI; 0,0,067-0,15; $p < 0,0001$], 1. Studie: LS mean difference 0,126 l [95% CI; 0,06-0,188; $p < 0,0001$], 2. Studie: LS mean difference 0,090 l [95% CI; 0,003-0,153; $p = 0,0057$]). Zudem zeigte sich eine Verbesserung des AQLQ Total Scores (LS mean difference 0,23 Punkte [95% CI; 0,16-0,39; $p < 0,0001$]) und des ACQ-7 Scores (LS mean difference -0,25 Punkte [95% CI; -0,343 bis -0,156; $p < 0,0001$]) nach 52 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen Reslizumab- und Placebo-Gruppe. Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es nach 52 Wochen bezüglich der Anzahl der täglichen SABA Inhalationen zwischen Reslizumab- und Placebo-Gruppe (LS mean difference -0,16 [95% CI; -0,39-0,06; $p = 0,1571$]). Castro und Mitarbeiter*innen zeigten zudem eine Reduktion der Eosinophilen im Blut um 582 Eosinophile/ μ l in der 1. Studie und um 565 Eosinophile/ μ l in der 2. Studie durch die Behandlung mit Reslizumab im Vergleich zur Behandlung mittels Placebo (nach 52 Wochen: LS mean difference -576 Eosinophile/ μ l [95% CI; -501 bis -450; $p < 0,0001$]). Die durchschnittliche Anzahl der Baseline Eosinophilen im Blut waren in der 1. Studie 660 Eosinophile/ μ l und in der 2. Studie 649 Eosinophile/ μ l (131). UAWs traten mit einer relativen Häufigkeit von 85% in der Placebo-Gruppe und 80% in der Reslizumab-Gruppe der 1. Studie und mit einer relativen Häufigkeit von 87% in der Placebo-Gruppe und 76% in der Reslizumab-Gruppe der 2. Studie auf. Die häufigsten UAWs (>5%) waren eine Asthmaverschlechterung, Infekte der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Sinusitis, Kopfschmerzen und Influenza. Schwere UAWs traten in 14% der Placebo-Gruppe (Asthma 5%) und in 10% der Reslizumab-Gruppe (Asthma 4% und Pneumonie <1%) der 1. Studie und in 10% der Placebo-Gruppe (Asthma 3% und Pneumonie 3%) und in 8% der Reslizumab-Gruppe (Asthma 1% und Pneumonie <1%) der 2. Studie auf. Infusionsassoziierte Reaktionen (z.B. Schmerz, Hämatom, Ausschlag)

traten selten auf (1. Studie: 3% in der Placebo- und 2% in der Reslizumab-Gruppe, 2. Studie: <1% in der Placebo- und 1% in der Reslizumab-Gruppe). Bei 2 Patient*innen in der Reslizumab-Gruppe der 2. Studie kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion, welche als therapieassoziiert gewertet wurde. Der ADA-Status war in beiden Fällen negativ. 3% der Patient*innen der 1. Studie und 2% der Patient*innen der 2. Studie konnten zumindest einmal positive Anti-Reslizumab-Antikörper nachgewiesen werden (131).

3.3.2 Anti-IL-5-Rezeptor Antikörper

3.3.2.1 Benralizumab

Die SIROCCO Studie von Bleecker et al. untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei Patient*innen mit schwerem unkontrollierten Asthma bronchiale, die mittels hochdosiertem ICS und LABA behandelt wurden (132). Bei der SIROCCO Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisiererte, placebokontrollierte, doppelverblindete Parallelgruppen Phase III Studie. In die Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die (i) zwischen 12-75 Jahre alt waren, (ii) diagnostiziertes Asthma bronchiale, welches eine Behandlung mittels mittel- bis hochdosiertem ICS und LABA seit zumindest einem Jahr aufwies, (iii) mindestens 2 Asthmaexazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate hatten, die eine systemische Kortikosteroidtherapie oder eine Dosissteigerung der OCS-Dauertherapie bedurften, (iv) seit mindestens 3 Monaten eine Therapie mittels ICS (hochdosiert bei Patient*innen ≥ 18 Jahren oder mittel- bis hochdosiert bei Patient*innen zwischen 12 bis 17 Jahren inklusive LABA mit oder ohne OCSs und einem zusätzlichen Controller) etabliert hatten. Zusätzliche Einschlusskriterien umfassten ein $FEV_1 < 80\%$ oder $< 90\%$ (bei Patient*innen zwischen 12 bis 18 Jahren), postbronchodilatatorische FEV_1 Reversibilität $\geq 12\%$ oder 200 ml und ein ACQ-6 Wert $\geq 1,5$ Punkte. Die Ausschlusskriterien beinhalteten (i) eine zurückliegende anaphylaktische Reaktion gegenüber einem Biologikum, (ii) relevante Lungenerkrankungen sowie (iii) parasitäre Infektionen 24 Wochen vor Studienbeginn (132). Es fand eine 1:1:1 Randomisierung in drei Behandlungsarme statt. In der Gruppe 1 bekamen 400 Patient*innen 30 mg Benralizumab s.c. alle 4 Wochen, in der Gruppe 2 398 Proband*innen 30 mg Benralizumab s.c. alle 8

Wochen, wobei die ersten 3 Dosen wurden in einem 4-Wochen-Intervall verabreicht wurden und in der Gruppe 3 407 Studienteilnehmer*innen eine Placebobehandlung erhielten. Die Randomisierung erfolgte zudem im Verhältnis 2:1 in die Untergruppen ≥ 300 Eosinophile/ μl und < 300 Eosinophile/ μl . Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie stelle die jährliche Exazerbationsrate dar, welche durch das Zutreffen eines der folgenden Punkte definiert wurde: (i) Therapie mit systemischen Glukokortikoiden oder temporäre Dosissteigerung einer bereits bestehenden OCS-Therapie für mindestens 3d, (ii) Behandlung in der Notaufnahme oder das Aufsuchen eines Urgent Care Center (< 24 h), aufgrund der Notwendigkeit einer systemischen Glukokortikoidtherapie, oder (iii) eine stationäre Aufnahme (≥ 24 h). Als sekundären Endpunkt wurde unter anderem das präbronchodilatatorische FEV_1 nach 48 Wochen analysiert. Zusätzliche Endpunkte der SIROCCO Studie waren die Zeitspanne bis zur ersten Asthmaexazerbation, die jährliche Rate an Asthmaexazerbationen, welche mit einer Behandlung in der Notfallaufnahme oder einer stationären Aufnahme einhergingen, das postbronchodilatatorische FEV_1 , der ACQ-6 Score sowie der AQLQ(S)+12 Score (132). Die SIROCCO Studie zeigte eine Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate zwischen der Behandlung mittels Benralizumab und Placebo. Die jährlichen Asthmaexazerbationsrate betrug im Vergleich zur Placebobehandlung in der Gruppe, die alle 4 Wochen 30 mg Benralizumab erhielt, 0,55 [95% CI; 0,42-0,71; $p < 0,0001$] und in der Gruppe, die alle 8 Wochen 30 mg Benralizumab erhielt, 0,49 [95% CI; 0,37-0,64; $p < 0,0001$]. Es konnte eine Verbesserung des präbronchodilatatorischen FEV_1 in der Subgruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl im Blut um 0,106 l (LS mean difference [95% CI; 0,016-0,196; $p = 0,0215$]) zwischen 30 mg Benralizumab alle 4 Wochen und Placebo-Gruppe und um 0,159 l (LS mean difference [95% CI; 0,068-0,249; $p = 0,006$]) zwischen 30 mg Benralizumab alle 8 Wochen und Placebo-Gruppe gezeigt werden (132). In der Subgruppe < 300 Eosinophile/ μl im Blut zeigte sich nach 48 Wochen keine Verbesserung des präbronchodilatatorischen FEV_1 zwischen Benralizumab- und Placebo-Gruppe (Benralizumab 8 Wochen: LS mean difference 0,102 l [95% CI; 0,003-0,208; $p = 0,568$], Benralizumab 4 Wochen: LS mean difference -0,025 l [95% CI; -0,134-0,083; $p = 0,6438$]). Die Wahrscheinlichkeit eine Asthmaexazerbation zu erleiden konnte im Vergleich zur Placebobehandlung in der Gruppe, die alle 4 Wochen Benralizumab erhielten, um 37% (Hazard Ratio 0,63 [95% CI; 0,49-0,83;

p= 0,0005]) und in der Gruppe, die alle 8 Wochen mit Benralizumab behandelt wurden, um 40% (Hazard Ratio 0,6 [95% CI; 0,46-0,79; p= 0,03]), reduziert werden. Zudem zeigte die Behandlung mittels Benralizumab im Vergleich zur Behandlung mit Placebo eine Reduktion der Asthmaexazerbationen, die eine stationäre Aufnahme oder eine Behandlung in der Notaufnahme erforderten. Das IRR lag in der Gruppe, die alle 8 Wochen mit Benralizumab behandelt wurde, bei 0,37 [95% CI; 0,20-0,67; p=0,010] und in der Gruppe, die alle 4 Wochen mit Benralizumab behandelt wurde, bei 0,61 [95% CI; 0,37-1,01; p=0,0529]. Die Behandlung mittels Benralizumab im 8-wöchigen Intervall zeigte im Vergleich zur Placebobehandlung eine Verbesserung des ACQ-6 Scores (LS mean difference -0,29 [95% CI; -0,48 bis -0,10; p=0,0028] und des AQLQ(S)+12 Scores (LS mean difference 0,30 [95% CI; 0,10-0,50; p=0,0036] in der Subgruppe ≥ 300 Eosinophile im Blut. In der Gruppe, die Benralizumab im 4-wöchigen Intervall erhielt, gab es im Vergleich zur Placebobehandlung bezüglich dieser Endpunkte in der Subgruppe hoch-dosiertes ICS plus LABA mit ≥ 300 Eosinophile im Blut keine Unterschiede (ACQ-6 Score: LS mean difference -0,15 [95% CI; -0,34-0,04; p=0,1107], AQLQ(S)+12 Score: 0,18 [95% CI; -0,02-0,27; p=0,0811]) (132). In der Subgruppe < 300 Eosinophile/ μl konnte nach 48 Wochen im Vergleich zur Placebobehandlung weder in der Gruppe, die mit Benralizumab im 8-wöchigen Intervall noch in der Gruppe, die mit Benralizumab im 4-wöchigen Intervall behandelt wurde, ein statistisch signifikant Unterschied des ACQ-6 Scores gezeigt werden (LS mean difference -0,22 [95% CI; -0,48-0,05; p=0,1066], bzw. LS mean difference 0,00 [95% CI; -0,27-0,27; p=0,9903]. Bei Patient*innen mit < 300 Eosinophile/ μl konnte die jährliche Asthmaexazerbationsrate um 30% (RR 0,7 [95% CI; 0,50-1,00; p= 0,047]) in der Gruppe, die Benralizumab im 4-wöchigen Intervall erhielt, im Vergleich zur Placebobehandlung, gesenkt werden. In der Gruppe die Benralizumab alle 8 Wochen erhielten, gab es bei Patient*innen mit < 300 Eosinophile/ μl keinen Unterschied in der jährlichen Exazerbationsrate im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (RR 0,83 [95% CI, 0,59-1,16; p= 0,2685]). Bei Patient*innen die ≥ 300 Eosinophile/ μl aufwiesen, konnte in beiden Benralizumab-Gruppen die jährliche Exazerbationsrate im Vergleich zur Placebo-Gruppe gesenkt werden. In der Gruppe, die alle 8 Wochen Benralizumab erhielt, konnte selbige um 51% (RR 0,49 [95% CI; 0,37-0,64; p<0,0001] und in der Gruppe, die alle 4 Wochen Benralizumab erhielten, um 45% (RR 0,55 [95% CI; 0,42-0,71; p<0,0001]) gesenkt werden

(132). UAWs traten bei 76% der mit Placebo behandelten Gruppe, bei 73% der mit Benralizumab (4 wöchiger Abstand) behandelten Gruppe und bei 71% der mit Benralizumab (8 wöchiger Abstand) behandelten Gruppe auf. Die häufigsten UAWs stellten in allen drei Gruppen die Verschlechterung von Asthma (19% in der Placebo- und 13% in der Benralizumab-Gruppe) und Nasopharyngitis (12% in der Placebo- und 12% in der Benralizumab-Gruppe) dar. Es kam insgesamt zu vier schweren UAWs, welche durch die Studienleiter als therapieassoziiert eingestuft wurden. Diese traten bei 3 Patient*innen in der Gruppe, die Benralizumab im 4-wöchigen Intervall verabreicht bekam (Parästhesie, Panikattacke, allergische granulomatöse Angiitis) und bei 1 Patient*in in der Placebo-Gruppe auf (Erythem im Bereich der Injektionsstelle) (132).

Die ZONDA Studie von Nair und Mitarbeitenden aus dem Jahr 2017 untersuchte den Einfluss von Benralizumab auf den glukokortikoidsparenden Effekt bei Patient*innen mit schwerem eosinophilen Asthma bronchiale (133). Die ZONDA Studie inkludierte Patient*innen, die (i) ≥ 150 Eosinophile/ μl aufwiesen, (ii) eine seit mindestens 6 Monaten bestehende Therapie mittel- bis hochdosiertem ICS und LABA und (iii) mittels OCSs in einer Dosierung zwischen 7,5-40 mg Prednison/Prednisolon oder Äquivalentdosis seit zumindest 6 Monaten therapiert wurden. Die in die Studie mit eingeschlossen Patient*innen wurden mittels einer 1:1:1 Randomisierung drei Gruppen zugeordnet. Gruppe 1 erhielt eine Placebobehandlung, Gruppe 2 wurde mit 30 mg s.c. injiziertem Benralizumab alle 4 Wochen und Gruppe 3 mit 30 mg s.c. injiziertem Benralizumab alle 8 Wochen behandelt, wobei die ersten drei Injektion in einem 4-wöchigen Intervall verabreicht wurden. Eine Stratifizierung erfolgte in ≥ 150 und < 300 Eosinophile/ μl und in ≥ 300 Eosinophile/ μl . Für die Dosierung der OCSs wurde in der 4-wöchigen Run-in Periode jene minimale OCS-Dosis gesucht, die gerade noch eine Asthmakontrolle zuließ. In der folgenden 4-wöchigen Induktionsphase, wurde diese Dosis beibehalten. Zwischen Woche vier und 24 wurde die tägliche OCS-Dosis alle vier Wochen um 2,5-5 mg reduziert. Zwischen Woche 24 und 28 erfolgte keine Anpassung der OCS-Dosis mehr (133). Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale Einsparung der OCS-Dosis, die eine Asthmakontrolle erreicht, in Relation zur OCS-Dosis, die in der 4-wöchigen Run-in Periode etabliert wurde, analysiert. Eine Asthmaexazerbation wurde durch eine Asthmaverschlechterung, die zu einer

Dosissteigerung der OCSs für mindestens 3 Tage, eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in der Notaufnahme oder zu einer stationären Aufnahme bedurfte, definiert. Die ZONDA Studie konnte zeigen, dass die Therapie mit Benralizumab unabhängig vom Therapieregime eine mediane Reduktion um 75% der OCS-Dosis, im Vergleich zu einer medianen Reduktion der OCS-Dosis um 25% in der Placebo-Gruppe, erzielt ($p < 0,001$). Bei 33% der Patient*innen in der Gruppe 2, bei 37% der Patient*innen in der Gruppe 3 und bei 12% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe konnte die OCS-Dosis um $\geq 90\%$ reduziert werden. Eine OCS-Dosisreduktion um $\geq 75\%$ konnte bei 53% der Patient*innen in der Gruppe 2, bei 51% in der Gruppe 3 und bei 20% in der Placebo-Gruppe erreicht werden. 47% der Patient*innen in der Gruppe 2, 66% der Patient*innen in der Gruppe 3 und 37% der Patient*innen in der Placebo-Gruppe erzielten eine Reduktion der OCS-Dosis um $\geq 50\%$. Das Chancenverhältnis einer OCS-Dosisreduktion war in der Gruppe 2 und in der Gruppe 3 im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant höher (OR 4,09 [95% CI; 2,22-7,57; $p < 0,001$], bzw. OR 4,12 [95% CI; 2,22-7,63; $p < 0,001$]) (133). 56% der Patient*innen in der Gruppe 2 und 52% der Patient*innen in der Gruppe 3 zeigten eine OCS-Dosisreduktion um 100% (OR 5,23 [95% CI, 1,92-14,21; $p < 0,001$], bzw. OR 4,19 [95% CI; 1,58-11,12; $p < 0,001$]), wobei eine Reduktion der OCS-Dosis um 100% nur bei Patient*innen mit einer OCS-Dosis $\leq 12,5$ mg/d zulässig war (133). Die ZONDA Studie konnte zudem auch einen Behandlungsvorteil von Benralizumab im Vergleich zur Placebobehandlung bezüglich der jährlichen Exazerbationsrate zeigen. Die jährliche Exazerbationsrate konnte in der Gruppe 2 um 55% (RR 0,45 [95% CI; 0,27-0,76; $p = 0,003$]) und in der Gruppe 3 um 70% (RR 0,3 [95% CI; 0,17-0,53; $p < 0,001$]) gesenkt werden. Die Chance zumindest eine Asthmaexazerbation zu erleiden war in der Gruppe 2 und in der Gruppe 3 im Vergleich zur Placebobehandlung geringer (OR 0,256 [95% CI; 0,16-0,65; $p = 0,001$]), respektive OR 0,28 [95% CI; 0,14-0,56; $p < 0,001$]). Es zeigte sich, dass es unter der Behandlung mit Benralizumab zu einem längeren Zeitintervall bis zum Auftreten der ersten Asthmaexazerbation, im Vergleich zur Behandlung mit Placebo, kam (Gruppe 2: hazard ratio 0,39 [95% CI; 0,22-0,66; $p < 0,001$]; Gruppe 3: hazard ratio 0,32 [95% CI; 0,17-0,57; $p < 0,001$]). Die Behandlung mit Benralizumab in der Gruppe 3 konnte die jährliche Asthmaexazerbationsrate, die mit einer stationären Aufnahme oder einer Behandlung in der Notaufnahme assoziiert war, um 93% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo, reduzieren (RR 0,07 [95% CI; 0,01-0,63;

p=0,02]), wohingegen in der Gruppe 2 kein signifikanter Unterschied in Bezug auf diesen Endpunkt im Vergleich zur Placebobehandlung festzustellen war (RR 0,44 [95% CI; 0,13-1,49; p=0,187]) (133). Das präbronchodilatatorische FEV₁ zeigte nach 28 Wochen keinen Unterschied zwischen Behandlung mit Benralizumab und Placebo. Eine klinisch signifikante Verbesserung des präbronchodilatatorischen FEV₁ konnte jedoch nach Woche 20 gezeigt werden (Benralizumab alle 4 Wochen: LS mean difference 0,256 l [95% CI; 0,109-0,403], Benralizumab alle 8 Wochen: LS mean difference 0,222 l [95% CI; 0,075-0,370]) (133). Die Behandlung mit Benralizumab im 8-Wochen Regime konnte zudem eine Verbesserung des ACQ-6-Scores um 0,55 Punkte [95% CI; 0,23-0,86; p=0,001] und des AQLQ (S)+12 um 0,45 Punkte [95% CI; 0,14-0,76 p=0,004], im Vergleich zur Placebobehandlung, erreichen. Im Gegensatz dazu konnten diese Effekte in der Gruppe 2 nicht gezeigt werden (ACQ-6: LS mean difference -0,24 Punkte [95% CI; -0,55-0,08; p=0,14]; AQLQ(S)+12: LS mean difference 0,23 [95% CI; -0,08-0,53; p=0,15]). UAWs traten mit einer Häufigkeit von 83% in der Placebo-Gruppe, 68% in der Gruppe 2 und 75% in der Gruppe 3 auf. Die häufigsten UAWs in der Gesamtgruppe stellten Nasopharyngitiden (17% aller Patient*innen), Verschlechterung des Asthma bronchiale (13% aller Patient*innen) und Bronchitis (10% aller Patient*innen) dar. Die ZONDA Studie zeigte eine Reduktion der eosinophilen Granulozyten mit der Behandlung von Benralizumab nach 28 Wochen im Vergleich zur Behandlung mit Placebo (Gruppe 2: LS mean difference -162% [95% CI; -220 bis -104; p<0,001]), Gruppe 3: LS mean difference -159% [95% CI; -218 bis -101; p<0,001]). Der Median in Gruppe 2 lag bei 0 Eosinophile/µl (Spannweite 0-560), in der Gruppe 3 bei 9 Eosinophile/µl (Spannweite 0-440) und in der Placebo-Gruppe bei 340 Eosinophile/µl (Spannweite 0-2960) (133). UAWs traten mit einer relativen Häufigkeit von 83% in der Placebo-Gruppe, 68% in der Gruppe 2 und 75% in der Gruppe 3 auf. Die häufigsten UAWs waren Nasopharyngitis (17% aller Patient*innen), Asthma (13% aller Patient*innen) und Bronchitis (10% aller Patient*innen). Die Verschlechterung von Asthma bronchiale war die häufigste schwere UAW. Diese trat bei 4 Patient*innen in der Placebo-Gruppe, bei 2 Patient*innen in der Gruppe 2 und bei 1 Patient*in in der Gruppe 3 auf. 2 Patient*innen in der Gruppe 3 verstarben während der Interventionsperiode aufgrund einer Pneumonie (20 Tage nach der dritten Dosis Benralizumab 30 mg) bzw. einer akuten Herzinsuffizienz (23 Tage nach der ersten Dosis Benralizumab

30 mg). ADA konnte bei 12 Patient*innen, welche eine Behandlung mit Benralizumab erhielten, nachgewiesen werden. 10 Patient*innen davon hatten neutralisierende ADA. Bei 1 Patient*in von 5 Patient*innen mit ADA in der Gruppe 2 und bei 3 von 7 Patient*innen mit ADA in der Gruppe 3 kam es zu einem Anstieg der eosinophilen Granulozyten im Blut (133).

3.4 Anti-TSLP Antikörper

3.4.1 Tezepelumab

Die NAVIGATOR Studie aus 2021 von Menzies-Gow et al. untersuchte den Effekt von Tezepelumab auf die jährliche Exazerbationsrate bei Patient*innen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma bronchiale (134). In die Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, (i) die zwischen 12 und 80 Jahren alt waren, (ii) bei denen eine Therapie mit mittel- bis hochdosiertem ICS (≥ 500 μg Fluticason Propionat oder Äquivalentdosis) und für mindestens 12 Monate und mit mindestens einem weiteren Controller (mit oder ohne OCSs) für mindestens 3 Monate vor dem Datum der informierten Einwilligung etabliert war, (iii) die seit mindestens 12 Monaten an Asthma bronchiale litten, (iv) die ein morgendliches präbronchodilatatorische $\text{FEV}_1 < 80\%$ bzw. $< 90\%$ bei Patient*innen zwischen 12 und 17 Jahren aufwiesen und (v) die mindestens zwei Asthmaexazerbation innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der informierten Einwilligung erlitten haben. Die Patient*innen erhielten in einer 1:1 Randomisierung 210 mg Tezepelumab oder ein Placebo in einer s.c. Administration alle 4 Wochen über einen Zeitraum von insgesamt 52 Wochen. In die Tezepelumab-Gruppe wurden 528 Patient*innen und in die Placebo-Gruppe 531 Patient*innen inkludiert. Die Patient*innen setzten die Behandlung mittels ICS und zusätzlichem Controller, mit oder ohne OCSs fort. Als Reliever waren SABAs erlaubt. Den primären Endpunkt der NAVIGATOR Studie stellte die jährliche Asthmaexazerbationsrate dar. Menzies-Gow und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass die Behandlung mittels Tezepelumab die jährliche Asthmaexazerbationsrate um 66% im Vergleich zu Placebo senkte (RR 0,44 [95% CI; 0,37-0,53; $p < 0,001$]) (134). Die jährliche Asthmaexazerbationsrate war dabei in der Tezepelumab-Gruppe 0,93 [95% CI; 0,8-1,07] und in der Placebo-Gruppe 2,1 [95% CI; 1,84-2,39]. Bei Patient*innen mit < 300 Eosinophile/ μl konnte

die Behandlung mit Tezepelumab die jährliche Rate an Asthmaexazerbationen um 41% (RR 0,59 [95% CI; 0,46-0,75; $p < 0,001$]) und bei Patient*innen mit ≥ 300 Eosinophile/ μl um 70% (RR 0,30 [95% CI; 0,22-0,40]) im Vergleich mit dem Placebo senken. Auch in den Subgruppen < 150 Eosinophile/ μl , 150 bis < 300 Eosinophile/ μl , 300 bis < 450 Eosinophile/ μl und ≥ 450 Eosinophile/ μl zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die jährliche Asthmaexazerbationsrate zugunsten der Tezepelumab-Gruppe. Es zeigt sich dabei eine größere Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate, je höher die Anzahl der Eosinophilen im Blut war. Beispielsweise konnte in der Subgruppe ≥ 450 Eosinophile/ μl die jährliche Rate an Asthmaexazerbationen in Tezepelumab-Gruppe um 77% (RR 0,23 [95% CI; 0,15-0,34]) reduziert werden. Die NAVIGATOR Studie konnte in den Subgruppen nach FE_{NO} (< 25 ppb, 25-50 ppb, ≥ 50 ppb) auch unabhängig von der FE_{NO} -Konzentration eine signifikante Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate in der Tezepelumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigen. Die größte Reduktion wurde durch die Behandlung mit Tezepelumab in der Subgruppe $\text{FE}_{\text{NO}} \geq 50$ ppb erreicht. Hier konnte die jährliche Asthmaexazerbationsrate um 73% (RR 0,27 [95% CI; 0,19-0,38]) im Vergleich zur Placebobehandlung reduziert werden. Die jährliche Asthmaexazerbationsrate konnte durch die Behandlung mit Tezepelumab unabhängig vom Allergiestatus in einem vergleichbaren Ausmaß gesenkt werden (RR 0,42 [95% CI; 0,33-0,52] in der Subgruppe perenniale Allergene positiv und RR 0,49 [95% CI; 0,36-0,67] in der Subgruppe perenniale Allergene negativ) (134). Das präbronchodilatatorische FEV_1 zeigte nach 52 Wochen bei Patient*innen, die mit Tezepelumab behandelt wurden, eine Verbesserung um $0,23 \pm 0,02$ l und bei Patient*innen, die mit Placebo behandelt wurden, einer Verbesserung um $0,09 \pm 0,02$ l (LS mean difference 0,13 l [95% CI; 0,08-0,18; $p < 0,001$]). Der größte Unterschied hinsichtlich des FEV_1 zwischen Tezepelumab- und Placebo-Gruppe konnte in der Subgruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl im Blut gezeigt werden (LS mean difference 0,23 l [95% CI; 0,15-0,31]). Der ACQ-6 Score und der AQLQ(S)+12 Overall Score verbesserten sich mit der Tezepelumabbehandlung nach 52 Wochen im Vergleich zur Placebobehandlung (ACQ-6 Score: LS mean difference -0,33 Punkte [95% CI; -0,46 bis -0,20; $p < 0,001$] und AQLQ(S)+12 Overall Score: LS mean difference 0,34 Punkte [95% CI; 0,20-0,47; $p < 0,001$]) (135). Nach 52 Wochen zeigte sich unter Behandlung mit

Tezepelumab im Vergleich zur Placebobehandlung eine Reduktion des FE_{NO}, der Eosinophilen im Blut und des Serum Gesamt-IgE (FE_{NO}: LS mean difference -13,8 ppb [95% CI; -17,1 bis -10,6], Eosinophile im Blut: LS mean difference -130 Eosinophile/ μ l [95% CI; -156 bis -104], Serum Gesamt-IgE: LS mean difference -208 IU/ml [95% CI; -303,7 bis -112,3]) (134). Die Häufigkeit von UAWs trat sowohl in der Tezepelumab-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe im vergleichbaren Ausmaß auf (77,1% vs. 80,8%). Die häufigsten UAWs waren Nasopharyngitis, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Kopfschmerzen und Asthma. Schwere UAWs traten mit einer Häufigkeit von 9,8% in der Tezepelumab-Gruppe und mit 13,7% in der Placebo-Gruppe auf. Die Inzidenz an schweren Infektionen (8,7%) sowie die Malignominzidenz (0,8%) zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Zu Reaktionen an der Injektionsstelle kam es bei 3,6% in der Placebo-Gruppe und 2,6% in der Tezepelumab-Gruppe. In der NAVIGATOR Studie kam es zu keinem Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion oder eines Guillain-Barré-Syndroms bei der Behandlung mit Tezepelumab (134).

Die 2017 von Corren et al. publizierte Phase II Studie (PATHWAY), untersuchte die Wirkung und das Sicherheitsprofil von Tezepelumab bei Patient*innen mit schwerem unkontrollierten Asthma bronchiale (135). In die Studie wurden Patient*innen zwischen 18 und 75 Jahren inkludiert, (i) die einen aktuellen Nichtraucher*innen-Status aufwiesen (<10 PY, Exraucher*innen seit mindestens 6 Monaten), (ii) die an unkontrolliertem Asthma bronchiale, trotz einer Therapie mit LABAs und mittel- bis hochdosiertem ICS (250-500 μ g/d bzw. >500 μ g/d Fluticason oder entsprechende Äquivalentdosis) seit mindestens 6 Monaten litten, (iii) die mindestens zwei Asthmaexazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate erlitten, die eine systemische Glukokortikoidbehandlung oder eine Hospitalisierung bedurften, (iv) die ein FEV₁ \geq 40% und \leq 80%, (v) eine FEV₁-Reversibilität \geq 12% bzw. 200 ml im Bronchospasmodolysetest und (vi) ein ACQ \geq 1,5 aufwiesen. Aus der PATHWAY Studie wurden Patient*innen exkludiert, die an einer anderen Lungenerkrankung als Asthma bronchiale litten (135). Die in die PATHWAY Studie eingeschlossenen Patient*innen wurden in einem 1:1:1:1 Verhältnis randomisiert und erhielten eine Behandlung mit entweder Tezepelumab 70 mg alle 4 Wochen (niedrige Dosis = Gruppe 1), Tezepelumab 210 mg alle 4 Wochen (mittlere Dosis =

Gruppe 2), 280 mg Tezepelumab (hohe Dosis = Gruppe 3) alle 2 Wochen oder alle 2 Wochen eine Placebobehandlung in der 52-wöchigen Interventionsperiode. Die Applikation erfolgte s.c. Um eine Verblindung zu gewähren, erhielten jene Patient*innen, die Tezepelumab im vierwöchigen Dosisregime appliziert bekamen, alternierend eine Placebobehandlung. Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Asthmaexazerbationsrate, welche über folgende Punkte definiert wurde: (i) Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden, (ii) eine Verdoppelung der Dosis über ≥ 3 d bei einer Dauertherapie mit OCSs, (iii) eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden in einer Notfallambulanz, (iv) stationäre Aufnahme aufgrund einer Asthmaverschlechterung. Es wurden 138 Patient*innen in der Gruppe 1, 137 in der Gruppe 2, 137 in der Gruppe 3 und 138 in der Placebo-Gruppe in die ITT-Population eingeschlossen. Die jährliche Asthmaexazerbationsrate zeigte eine statistisch signifikante Reduktion zwischen der Behandlung mit Tezepelumab und der Placebobehandlung (0,27 Events pro Patient*innenjahr [0,20-0,36] in der Gruppe 1; 0,20 Events pro Patient*innenjahr [0,14-0,28] in der Gruppe 2; 0,23 Events pro Patient*innenjahr [0,17-0,32] in der Gruppe 3 und 0,72 Events pro Patient*innenjahr [0,61-0,86] in der Placebo-Gruppe). Das Risiko eine Asthmaexazerbation innerhalb eines Jahres zu erleiden konnte in der Gruppe 1 um 62% [90% CI, 42-75; $p < 0,001$], in der Gruppe 2 um 71% [90% CI; 54-82; $p < 0,001$] und in der Gruppe 3 um 66% [90% CI; 44-79; $p < 0,001$] im Vergleich zur Placebobehandlung reduziert werden (135). Die jährliche Asthmaexazerbationsrate zeigte unabhängig von den Subgruppen (Anzahl der Eosinophilen im Blut (< 250 Zellen/ μl vs. ≥ 250 Zellen/ μl), FE_{NO}-Konzentration (< 24 ppb vs. ≥ 24 ppb), Th₂-Status (Th₂-low vs. Th₂-high)) eine signifikante Reduktion mit der Behandlung von Tezepelumab in allen drei Tezepelumab-Gruppen im Vergleich zur Placebobehandlung. Die jährliche Asthmaexazerbationsrate zeigte, stratifiziert nach mittlerer ICS-Dosis, eine signifikante Reduktion um 60% [95% CI; 5-83%; $p = 0,038$] in der Gruppe 2 und stratifiziert nach hoher ICS-Dosis, eine signifikante Reduktion um 70% [95% CI; 41-84; $p < 0,001$] in der Gruppe 1, um 77% [95% CI; 52-89; $p < 0,001$] in der Gruppe 2 und um 76% [95% CI; 50-80; $p < 0,001$] in der Gruppe 3, im Vergleich zur Placebobehandlung. Das präbronchodilatatorische FEV₁ zeigte nach 52 Wochen eine Verbesserung um 8,3% [95% CI; 2,31-14,3; $p = 0,007$] (LS mean difference 0,12 l [95% CI; 0,02-0,22; $p = 0,015$]) in der Gruppe 1, um 9,5% [95% CI; 3,45-15,56;

p=0,002] (LS mean difference 0,13 I [95% CI; 0,03-0,23; p=0,009]) in der Gruppe 2 und um 10,44% [95% CI; 4,37-16,51; p<0,001] (LS mean difference 0,15I [95% CI; 0,05-0,25; p=0,002]) in der Gruppe 3 im Vergleich zur Placebobehandlung. Zudem zeigte die Behandlung mit Tezepelumab eine signifikante Verbesserung des ACQ-6 Scores nach 52 Wochen in der Gruppe 2 (LS mean difference -0,29 Punkte [95% CI; -0,56 bis -0,01; p=0,039]) und in der Gruppe 3 (LS mean difference -0,31 Punkte [95% CI; -0,58 bis -0,04; p= 0,024]) sowie des AQLQ(S)+12 Scores in der Gruppe 3 (LS mean difference 0,34 Punkte [95% CI; 0,06-0,63; p=0,017]) im Vergleich zur Placebobehandlung. In den nicht angeführten Gruppen konnten keine signifikanten Effekte gezeigt werden (ACQ-6 Gruppe 1: LS mean difference -0,26 Punkte [95 % CI; -0,52-0,01;p= 0,059]; AQLQ(S)+12 Gruppe 1: LS mean difference 0,14 Punkte [95 % CI; -0,13-0,42; p= 0,309]; AQLQ(S)+12 Gruppe 3: LS mean difference 0,20 Punkte [95 % CI; -0,09-0,48; p= 0,185]) (135). UAWs traten mit einer vergleichbaren relativen Häufigkeit in der Placebo-Gruppe (65,9%) und den Tezepelumab-Gruppen auf (Gruppe 1: 67,4%, Gruppe 2: 65,7%, Gruppe 3: 65%). Die relative Häufigkeit von mindestens einer schweren UAW lag in der Placebo-Gruppe bei 13%, in der Gruppe 1 bei 12,3%, in der Gruppe 2 bei 9,5% und der Gruppe 3 bei 13,1%. Drei schwere UAWs wurden als behandlungsgassoziiert gewertet. Zwei schwere UAWs (Pneumonie, Schlaganfall) traten bei 1 Patient*in in der Gruppe 1 auf, und eine schwere UAW (Guillain-Barré-Syndrome) trat in der Gruppe 2 auf (135).

4 Diskussion

Asthma bronchiale gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. Weltweit leiden in etwa 300 Millionen Menschen unter Asthma bronchiale (2). Laut dem Gesundheitsbericht aus 2014 liegt die Prävalenz in Österreich bei Personen zwischen 12 und 29 Jahren bei 3%, bei Personen zwischen 30 und 59 Jahren bei 4% und bei Personen über 60 Jahren bei 6% (5). Ungefähr 20% der Asthmapatient*innen in Europa leiden an moderatem bis schwerem, unkontrollierten Asthma bronchiale (3). Die GINA-Leitlinien von 2022 empfehlen die Anwendung von Biologika als Add-on Therapie in der Stufe 5. Derzeit sind sechs Biologika in den GINA-Leitlinien etabliert: Dupilumab, Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab und Tezepelumab (27). Diese ausgewählten Biologika sind beim Th₂-high-Asthma, bei dem vor allem IL-4 und IL-13 eine entscheidende Rolle spielen, indiziert (22,27). Um die Fragestellung der Wirksamkeit von Biologika hinsichtlich klinisch relevanter Parameter wie Exazerbationsrate, Lungenfunktion (FEV₁), glukokortikoidsparendem Effekt, Asthmakontrolle, Lebensqualität und Sicherheit zu beantworten, wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit 16 Studien, davon 15 RCTs und eine retrospektive Studie, analysiert. Die Biologicals Guidelines der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) definieren schwere Asthmaexazerbation, Asthmakontrolle, Lebensqualität und Sicherheit als kritische, sowie die Lungenfunktion (FEV₁) und den glukokortikoidsparenden Effekt der Biologika als wichtige Studienendpunkte (136).

4.1 Asthmaexazerbationsrate

Die Asthmaexazerbationsrate wurde als primärer oder sekundärer Endpunkt in 14 Studien analysiert. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Dupilumab (121,122), Omalizumab (123–125), Mepolizumab (126–128), Benralizumab (132,133), Reslizumab (131) und Tezepelumab (134,135) die Rate an Asthmaexazerbationen im Vergleich zur Placebobehandlung senkt (Abb. 5). Eine RCT von Castro und Mitarbeitenden konnte keinen Unterschied zwischen Reslizumab und Placebo hinsichtlich der Exazerbationsrate zeigen. Diese RCT umfasste jedoch nur jeweils 53 Patient*innen in den Behandlungsarmen und dauerte nur 12 Wochen. Daraus abgeleitet ergibt sich eine reduzierte Power dieser RCT (130). Im Vergleich der

einzelnen Biologika konnte die größte Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate die PATHWAY Studie von Corren et al. bei Patient*innen, die mit 210 mg Tezepelumab im vierwöchigen Verabreichungsintervall behandelt wurden, zeigen (71% [95% CI; 54-82; $p < 0,001$]) (135). Eine bessere Wirksamkeit zeigten Biologika in puncto Exazerbationsrate bei Patient*innen mit hoher Konzentration asthmatypischer Biomarker (Eosinophile im Blut, FE_{NO} , IgE) (121,122,127,134,135). Beispielsweise konnte die Asthma Liberty Quest von Castro et al. eine signifikante Reduktion des relativen Risikos schwerer Asthmaexazerbationen in den Subgruppen ≥ 300 und ≥ 150 bis < 300 Eosinophile/ μ l sowie $FE_{NO} \geq 50$ ppb und ≥ 25 bis < 50 ppb in der Behandlungsgruppe mit 300 mg Dupilumab im Vergleich zur Placebobehandlung nachweisen, jedoch zeigten sich keine Unterschiede in den Subgruppen Eosinophile < 150 Eosinophile/ mm^3 und $FE_{NO} < 25$ ppb (121). Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Bestimmung asthmatypischer Biomarker einen entscheidenden prognostischen Faktor darstellt, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens vor der Einleitung einer Biologika-Therapie zu eruieren und entsprechende Patient*innen zu selektionieren, welche vom Einsatz der Biologika profitieren können. Die Metaanalyse von Agache et al. von 2019 zeigte konsistente Ergebnisse bezüglich des Endpunkts Rate an schweren Asthmaexazerbationen: Benralizumab IRR 0,53 [95% CI; 0,38-0,72]; Dupilumab IRR 0,44 [95% CI; 0,32-0,59]; Mepolizumab IRR 0,49 [95% CI; 0,38-0,66]; Omalizumab IRR 0,56 [95% CI; 0,40-0,77] und Reslizumab IRR 0,46 [95% CI; 0,37-0,58] (137). Konträr zu diesen Ergebnissen steht ein im Jahr 2019 publiziertes systematisches Review mit Metaanalyse von der Arbeitsgruppe von Edris. Diese durchgeführte Netzwerk Metaanalyse zeigte, dass hinsichtlich des Endpunktes Exazerbationsrate kein Unterschied zwischen Biologika- und Placebobehandlung bestand. Die Limitation dieser Metaanalyse ist jedoch der Inklusion von Studien mit moderatem (30%) bis hohem (20%) Biasrisiko (138). Die INNOVATE Studie von Humbert und Mitarbeitenden (Abb. 6) zeigte eine Reduktion der Rate an schweren Asthmaexazerbationen (-50%, absolutes Risiko 0,24 in der Omalizumab-Gruppe vs. 0,48 in der Placebo-Gruppe) durch die Behandlung mit Omalizumab. Die Studie wurde aufgrund eines fehlenden Vergleichs zwischen Omalizumab und Placebo nicht in den Forrest Plot inkludiert. Als Limitation der durchgeführten Analyse zeigte sich jedoch eine teilweise

unterschiedliche Definition der Asthmaexazerbationsraten. Dies limitiert die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien bezüglich des Endpunkts Exazerbationsrate. Auch zeigten sich hinsichtlich der Einschlusskriterien Unterschiede bezüglich Anzahl der Asthmaexazerbationen. So inkludierten die INNOVATE Studie (123) (Omalizumab), die Studie von Pranabashis et al. (126), die MUSCA Studie (127) (beide Mepolizumab), die SIROCCO Studie (132) (Benralizumab) und die NAVIGATOR Studie (134) (Tezepelumab) nur Patient*innen, die mehr als zwei Asthmaexazerbationen in den letzten 12 Monaten aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Studien könnten zu einer Überschätzung der Reduktion der Asthmaexazerbationsrate in aufgeführten Biologika-Studien führen.

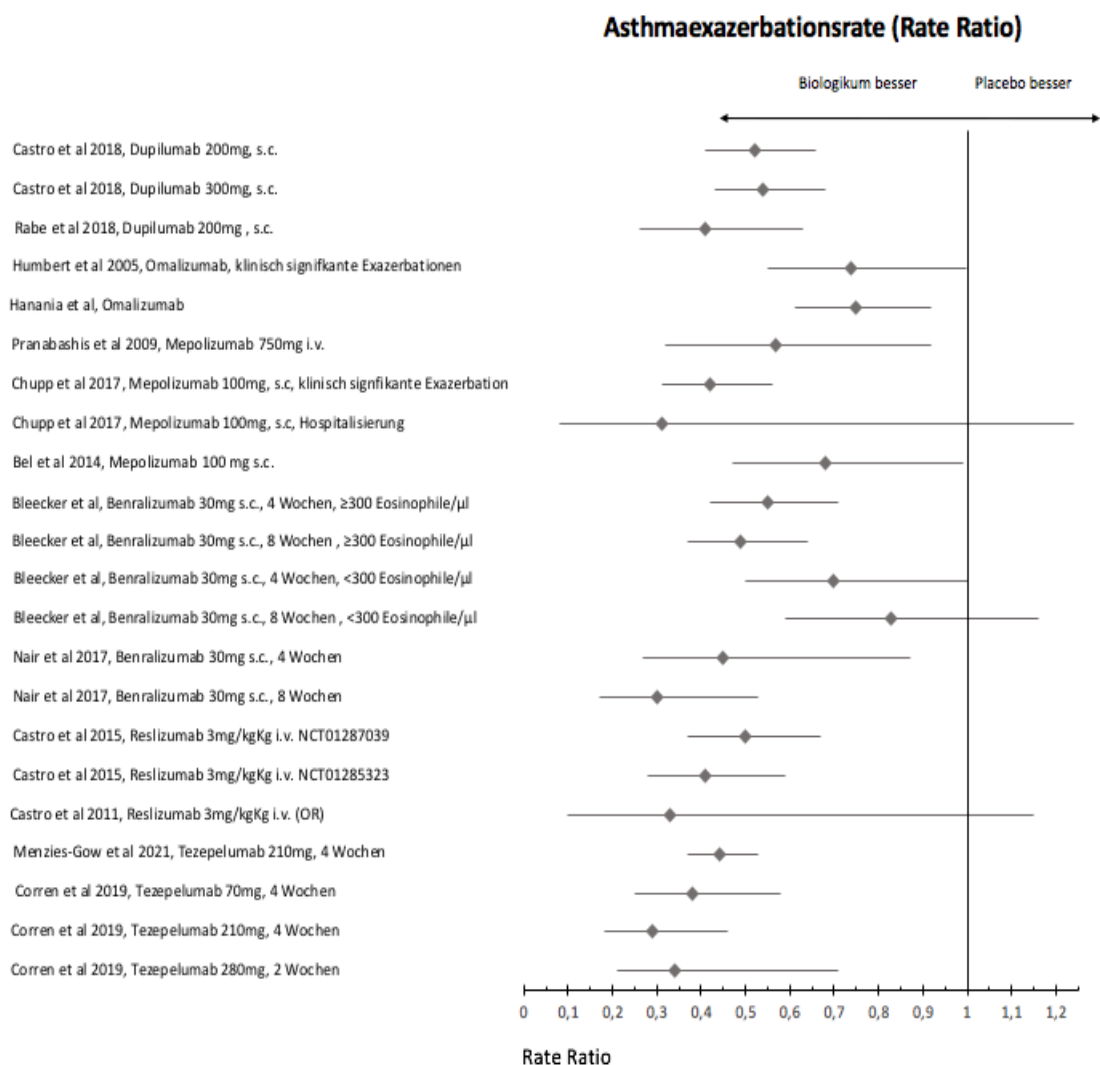


Abbildung 5: Forrest Plot, Effekte von Biologika auf die Asthmaexazerbationsrate (Rate Ratio).

4.2 Präbronchodilatatorisches FEV₁

Das Präbronchodilatatorische FEV₁ als Surrogatparameter der Lungenfunktion, welche spirometrisch gemessen werden kann, wurde in elf RCTs untersucht. Die Analyse des FEV₁ zeigte, dass die Behandlung mit Dupilumab (83, 84), Omalizumab (123), Mepolizumab (127), Benralizumab (132,133), Reslizumab (129–131) und Tezepelumab (134,135) eine Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zur Placebobehandlung erreicht (Abb. 6). Auch die INNOVATE Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des FEV₁ unter der Behandlung mit Omalizumab im Vergleich zur Placebobehandlung. Diese wurde aber aufgrund des fehlenden Behandlungsunterschiedes zwischen Omalizumab und Placebo nicht in den Forrest Plot aufgenommen (123). In der Gegenüberstellung der verschiedenen Biologika erzielte Benralizumab, verabreicht im vierwöchigen Intervall, in der ZONDA Studie von Nair und Mitarbeitenden den größten Unterschied des FEV₁ im Vergleich zur Placebobehandlung (LS mean difference 256 ml [95% CI; 109-404; p<0,05]. Allerdings war dieser Endpunkt nur nach 20 Wochen statistisch signifikant, nach 28 Wochen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des FEV₁ zwischen Benralizumab- und Placebobehandlung (LS mean difference 105 ml [95% CI; -40-251; p<=0,153] (133). Ein Grund dafür könnte die Reduktion der OCS-Dosis zwischen Woche 20-24 sein. Die Arbeitsgruppe von Agache konnten in ihrem systematischen Review mit Metaanalyse ähnliche Ergebnisse finden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Lungenfunktion (FEV₁) bei der Behandlung mit Biologika im Vergleich zur Placebobehandlung verbessert: Benralizumab um 140 ml [95% CI; 90-190], Mepolizumab 110,9 ml [95% CI; 58,91-162,89], Reslizumab 141,82 ml [95% CI; 89,23-194,41] und Omalizumab 3,7% [95% CI; 2,1-9,5]. Die „Guideline Development Group“ dieses Reviews definierten die „minimal important difference (MID)“ für das FEV₁ mit 0,20 l. Folglich konnte kein Biologikum das MID erreichen (137). Wie auch bei der Asthmaexazerbationsrate, korreliert die Verbesserung des FEV₁ mit der Höhe der Biomarkerkonzentration (121,122,127,132,134). Paradoxerweise erzielte die Reslizumab-Studie von Castro et al. eine statistisch signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei <10% Eosinophilen im Sputum (vs. ≥10%) und bei ≥0,5 x10³ Eosinophilen im Blut (vs. <0,5x10³). Dies könnte jedoch die Folge der sehr kleinen Subpopulationen, sowie der Unterschiede bezüglich der Baseline FEV₁ sein. Letztere wiesen jedoch keinen

statistisch signifikanten Unterschied auf (130). In der BREATH-Studie konnte die Arebitsgruppe von Bjerner keine statistisch signifikanten Verbesserungen der FEV₁ zwischen den Subgruppen ≥ 500 Eosinophile/ μl und ≥ 400 und < 500 Eosinophile/ μl zeigen (129). Dieses Ergebnis suggeriert, dass ab einem bestimmten Schwellenwert keine weitere Verbesserung mehr erzielt werden kann. Neben der Biomarkerkonzentration könnte auch der Schweregrad der Asthmaerkrankung basierend auf der Hintergrundmedikation eine Rolle spielen. Hierbei zeigte eine Behandlung mit OCSs eine größere Verbesserung des FEV₁ als eine Behandlung mit ICS+LABA oder ICS alleine, wie Castro und Mitarbeiter*innen in einer weiteren Reslizumab-Studie zeigen konnten. Eine Studie von Santanello und Mitarbeitenden konnte zeigen, dass das „minimal patient perceivable improvement“ des FEV₁ bei männlichen Patienten bei 250 ml und bei weiblichen Patient*innen bei 220 ml liegt (Placebo 180 ml, Difference 70 ml) liegt (139). Dies sollte bei der Interpretation des FEV₁ in Studien beachtet werden. Diese Studie wurde jedoch mit LTRA durchgeführt und ist somit nicht direkt auf Biologikastudien anwendbar. Um das FEV₁ in Biologikastudien besser interpretieren zu können, sollten Studien, die das „minimal patient perceivable improvement“ des FEV₁ als Endpunkt aufweisen, durchgeführt werden.

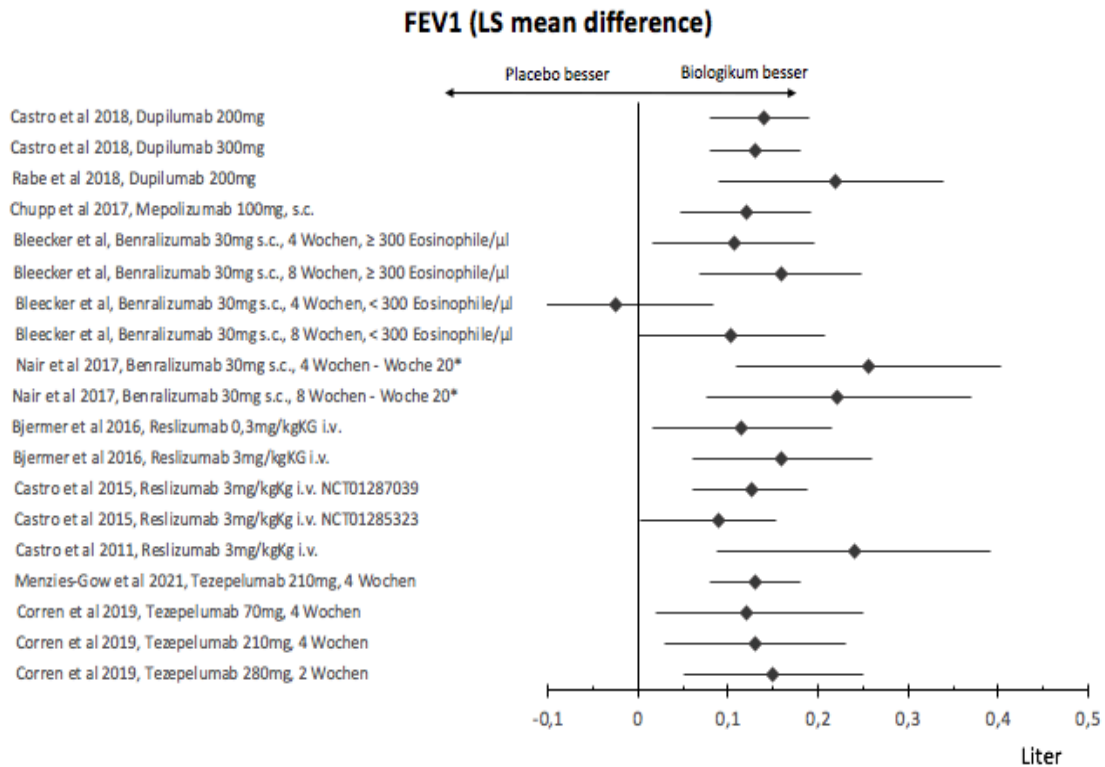


Abbildung 6: Forrest Plot, Effekte von Biologika auf die Lungenfunktion (FEV₁).

4.3 Glukokortikoidsparender Effekt

Der glukokortikoidsparende Effekt wird von den EAACI Biologicals Guidelines als wichtiger Studienendpunkt definiert (136). Etwa 45% der Patient*innen mit schwerem Asthma weisen eine tägliche Therapie mit OCS auf (140). Die Therapie mit Glukokortikoiden zeigt eine dosisabhängige positive Korrelation mit dem Auftreten von Nebenwirkungen (141). Der Endpunkt glukokortikoidsparender Effekt wurde in drei RCTs untersucht. Um eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse der verschiedenen Biologika zu erzielen, wurde der Endpunkt $\geq 50\%$ Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis gewählt. Es konnte gezeigt werden, dass Dupilumab (122), Mepolizumab (128) und Benralizumab (133) die orale Glukokortikoiddosis statistisch signifikant reduzieren (Abb. 7). Den größten glukokortikoidsparenden Effekt konnten Rabe und Mitarbeiter*innen in einer Studie mit 200 mg Dupilumab zeigen. Die Wahrscheinlichkeit eine $\geq 50\%$ Dosisreduktion oraler Glukokortikoide zu erreichen lag bei einer Behandlung mit 200 mg Dupilumab bei 3,98 (OR) [95% CI;2,06-7,76] im Vergleich zur Placebobehandlung (122). Den größten Effekt zeigte die Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zur Placebobehandlung jedoch in der

Subgruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl . Allerdings weist der Behandlungseffekt ein weites Konfidenzintervall auf, was zur Folge hat, dass der wahre Behandlungswert stark abweichen könnte. Zudem wird die statistische Power durch die in den Subgruppen geringere Anzahl inkludierter Patient*innen (z.B. Subgruppe ≥ 300 Eosinophile/ μl : 41 Patient*innen in der Placebo-Gruppe, 48 Patient*innen in der Dupilumab-Gruppe) reduziert. In die SIRUS Studie wurden Patient*innen mit ≥ 300 Eosinophile/ μl inkludiert (128) und in die ZONDA Studie wurden Patient*innen mit ≥ 150 Eosinophile/ μl inkludiert (133). Diese Ergebnisse suggerieren eine höhere Wirksamkeit der Biologika bezüglich des glukokortikoidsparenden Effekts bei höherer Konzentration an Eosinophilen im Blut. Diese Tatsache limitiert jedoch die externe Validität und somit die Anwendung an Patient*innen mit schwerem Asthma und niedrigerer Konzentration an Biomarkern. In diesem Zusammenhang sind jedoch die Zulassungskriterien für Biologika zu beachten (Anti-IL-5 Antikörper: ≥ 300 Eosinophile/ μl , Anti-IL-4 Rezeptor Antikörper: ≥ 300 Eosinophile/ μl (27)). Ein systematisches Review mit Metaanalyse von Charles et al. aus 2022 untersuchte die „Real-World“ Wirkung von Dupilumab und Anti-IL-5-AK. In die Metaanalyse wurden fünf Mepolizumab-Studien, fünf Benralizumab-Studien, zwei Reslizumab-Studien sowie eine Dupilumab-Studie, letztere mit keiner durchgeführten Metaanalyse, analysiert. Die mittlere Dosisreduktion einer täglichen OCS-Reduktion betrug bei Patient*innen, die mit Mepolizumab behandelt wurden, 5,30 mg [95% CI; -7,50 bis -3,1], bei Patient*innen, die mit Reslizumab behandelt wurden, 3,9 mg [95% CI; -5,26 bis 2,54] und bei Patient*innen, die mit Benralizumab behandelt wurden, 8,35 mg [95% CI; -13,83 bis -2,87]. Die Behandlung mit Dupilumab erzielte eine mediane Dosisreduktion der täglichen OCSs von 13 mg [95% CI; -20 bis -5]. Der Evidenzgrad nach den GRADE Kriterien wurde jedoch in den Benralizumab-Studien und in den Mepolizumab-Studien als sehr niedrig, in den Reslizumab-Studien als niedrig eingestuft (142). Eine weitere Limitation ist das höhere Biasrisiko der in die Metaanalyse inkludierten Observationsstudien.

≥50% Reduktion der oralen Glukokortikoiddosis (Odds Ratio)

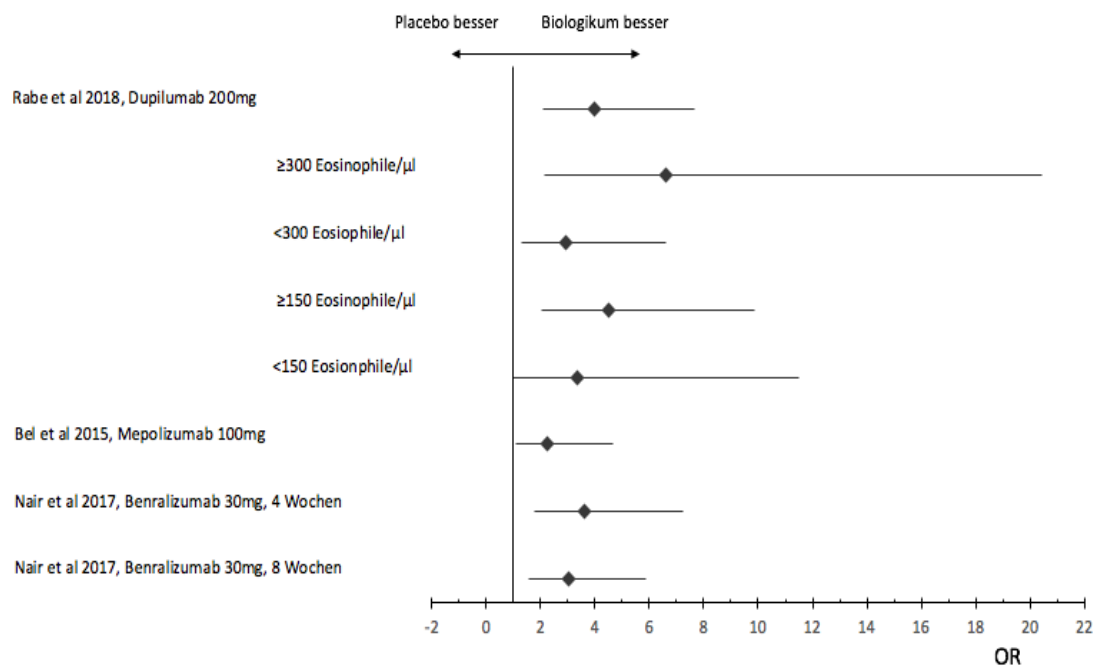


Abbildung 7: Forrest Plot, Glukokortikoidsparender Effekt von Biologika.

4.4 Asthmakontrolle

Der Studienendpunkt Asthmakontrolle wird von den EAACI Biologicals Guidelines als kritischer Endpunkt definiert (136). Der originale ACQ-7 Score beinhaltet fünf Items zu Symptomen ((i) nächtliches Erwachen durch Asthmasymptome, (ii) Limitationen normaler täglicher Aktivitäten, (iii) morgendliches Erwachen mit Symptomen, (iv) Dyspnoe und (v) Pfeifen)) und zwei zusätzliche Items (Rescue SABA Inhalation und FEV₁). Die Items werden jeweils auf einer 7-Punkte Skala von 0 (=keine Verschlechterung) bis 6 Punkten (=maximale Verschlechterung) evaluiert. Die einzelnen Items sind jeweils gleich gewichtet. Der ACQ-Score errechnet sich aus dem Mittelwert der 7 Items, woraus sich ein Ergebnis zwischen 0 (gut kontrolliert) und 6 Punkten (extrem schlecht kontrolliert) ergibt (143). Es existieren neben dem originalen ACQ-7 drei weitere verkürzte ACQs, zwei ACQ-6 Scores und der ACQ-5 Score. Der ACQ-6 Score inkludiert neben den fünf Symptomitems entweder das Item Rescue SABA Inhalation oder FEV₁, der ACQ-5 Score inkludiert ausschließlich die fünf Symptomitems. Juniper und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass alle drei verkürzten ACQ-Scores in großen Studien gleich und ohne Validitätsverlust interpretiert werden können (144). Zwölf RCTs dieser Diplomarbeit analysierten den Endpunkt ACQ-Score Veränderung (Abb. 8). Eine statistisch

signifikante Verbesserung des ACQ-Scores konnte in zwei Dupilumab-Studien (121,122), in zwei Mepolizumab-Studien (127,128), bei jeweils einer Subpopulation in zwei Benralizumab-Studien (Bleecker et al., Benralizumab 30 mg, 8 Wochen, ≥ 300 Eosinophile/ μ l (132); Nair et al., Benralizumab 30 mg, 8 Wochen (133)), in zwei Reslizumab-Studien (Bjerner et al., Reslizumab 0,3 mg/kg, ACQ-6 und Reslizumab 3 mg/kg, ACQ-5 und ACQ-6 (129); Castro et al., Reslizumab 3mg/kg , ACQ-7 (131)) und in zwei Tezepelumab-Studien (Menzies Gow et al., Tezepelumab 210 mg, 4 Wochen, ACQ-6 (134); Corren et al., Tezepelumab 210 mg, 4 Wochen, ACQ-6 und Tezepelumab 210 mg, 2 Wochen, ACQ-6 (135)) gezeigt werden (Abb. 9). Die größte Reduktion des ACQ-6-Scores konnte die ZONDA Studie von Nair und Mitarbeitenden bei Patient*innen, die mit Benralizumab im achtwöchigen Schema behandelt wurden, im Vergleich zur Placebobehandlung, zeigen (LS mean difference -0,55 Punkte [95% CI; -0,23 bis -0,86; p=0,001]) (133). Bei der Interpretation der ACQs in klinischen Studien sollte die MCID der ACQs herangezogen werden um eine klinische Relevanz zu beurteilen. Juniper und Mitarbeiter*innen konnten zeigen, dass die MCID in allen vier ACQs bei 0,5 Punkte liegt (144). Diese Studie wurde jedoch mit den Daten aus einer Studie von der Arbeitsgruppe von Rosenhall durchgeführt, in welcher Patient*innen entweder mit Budesonid und Formoterol separat oder in einer Monotherapie mittels Budesonid/Formoterol behandelt wurden (145). Somit könnte die direkte Anwendung der MCID Grenze von 0,5 Punkten für die ACQs im Zusammenhang mit Biologika eine Limitation darstellen. Bei der Anwendung der Grenze von 0,5 Punkten erreichte lediglich die Mepolizumab-Studie von Bel et al. (LS mean difference -0,52 [95% CI; -0,87 bis -0,17;p=0,004] (128) und die oben erwähnte ZONDA-Studie von Nair et al. mit Benralizumab (133) die MCID. Möglicherweise sind neue Validierungsscores in Biologikastudien notwendig, um den Endpunkt Asthmakontrolle besser interpretieren zu können oder es könnte der MCID der bereits etablierten ACQ-Scores anhand von Daten von Biologikastudien neu definiert werden.

Asthma Control Questionnaire (Least square mean difference)

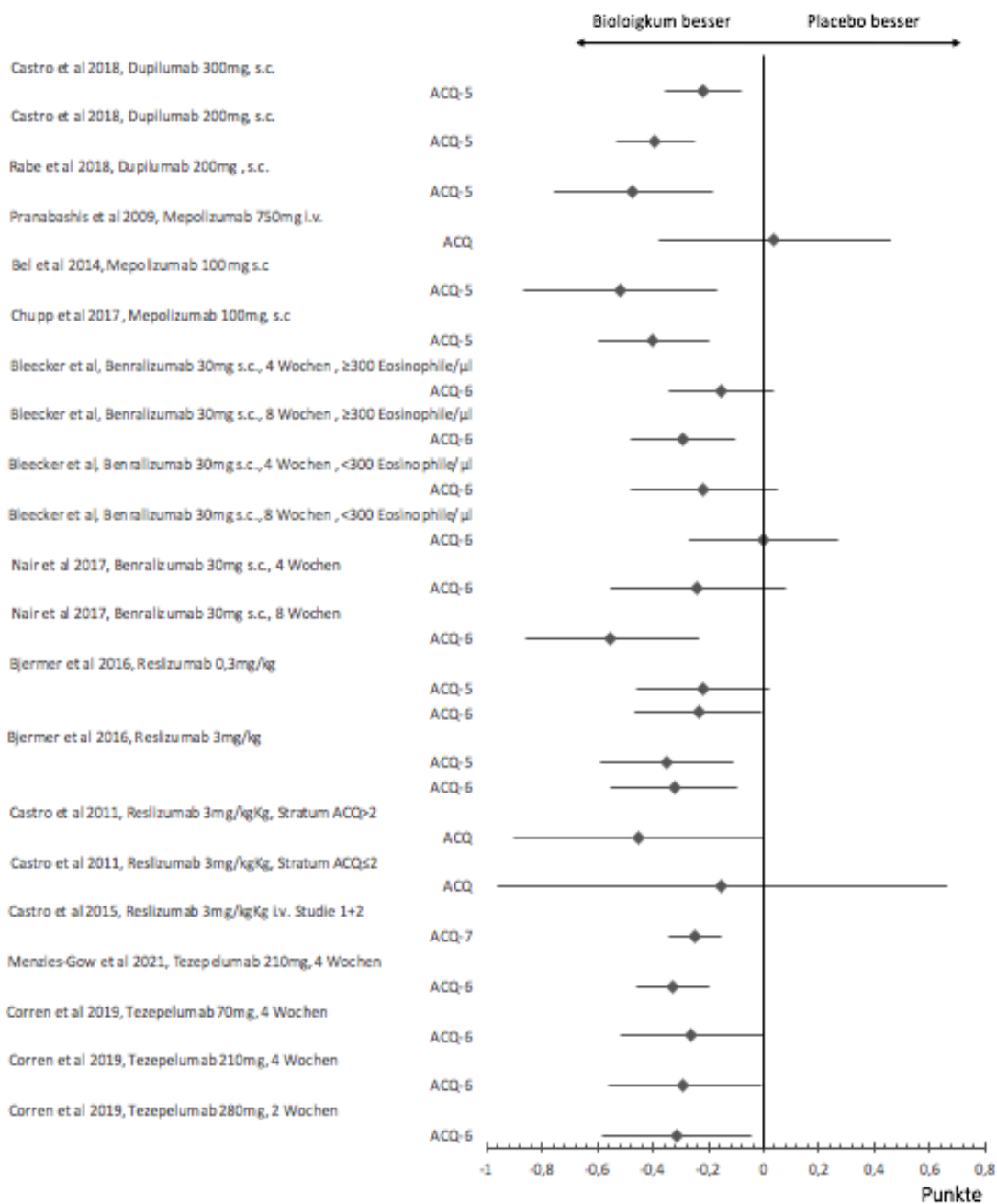


Abbildung 8: Forrest Plot, Effekte von Biologika auf die Asthmakontrolle (ACQ).

4.5 Lebensqualität

Der Studienendpunkt Lebensqualität wird von den EAAI Biologicals Guidelines als kritischer Endpunkt definiert (136). Der Endpunkt Lebensqualität wurde in den in diese Diplomarbeit inkludierten Studien entweder mit dem AQLQ, dem AQLQ(S) oder dem AQLQ(S)+12 erhoben. Dieser wurde in insgesamt zehn Studien analysiert. Der AQLQ inkludiert 32 Items in den 4 Domänen: (i)

Aktivitätseinschränkungen, (ii) Symptome, (iii) emotionale Funktion und (iv) Umwelt. Jedes der 32 Items wird auf einer 7-Punkte Skala zwischen 1 (maximale Verschlechterung) und 7 (keine Verschlechterung) evaluiert (146). Beim AQLQ(S) ersetzen fünf generische Aktivitäten ((i) anstrengende Aktivitäten, (ii) moderate Aktivitäten, (iii) soziale Aktivitäten, (iv) arbeitsbezogene Aktivitäten und (v) Schlaf) die fünf patient*innen-spezifischen Aktivitäten des AQLQ (147). Um in Studien die Lebensqualität bei Patient*innen zwischen 12 und 17 Jahren valide messen zu können wurde von Juniper und Mitarbeiter*innen der AQLQ(S)+12 entwickelt. Dieser ist in Studien bei Patient*innen zwischen 12 und 70 Jahren valide und inkludiert die gleichen vier Domänen wie der AQLQ in modifizierter Form (148). Juniper und Mitarbeiter*innen zeigten, dass der AQLQ und der AQLQ(S) sowie der AQLQ und der AQLQ(S)+12 bezüglich des Gesamtscores vergleichbar sind (147,148). Von den im Forrest Plot inkludierten Biologikastudien zeigten sieben einen statistisch signifikanten Unterschied und vier keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Endpunkts Lebensqualität im Vergleich zur Placebobehandlung (Abb. 9). Die größte Verbesserung konnte die ZONDA-Studie von Nair und Mitarbeitenden bei Patient*innen, die Benralizumab alle 8 Wochen administriert bekamen, zeigen (AQLQ(S)+12; LS mean difference: 0,45 Punkte [95% CI; 0,14-0,76; p=0,004]). Die MCIDs des AQLQ, AQLQ(S) und des AQLQ(S)+12 liegen bei 0,5 Punkten (147–149). Die Einbeziehung der MCID in die Bewertung der klinischen Relevanz der einzelnen Biologika bezüglich des Endpunkts Lebensqualität zeigt, dass keine Biologika-Studie eine Behandlungsdifferenz von 0,5 Punkten im Vergleich zur Placebobehandlung erreichte. Ein Grund dafür könnte die schon ausgeschöpfte Hintergrundtherapie in Biologika-Studien sowohl in den Placebo-Gruppen als auch in den Biologika-Gruppen bei Patient*innen mit Asthma bronchiale sein, sodass Biologika als Add-on Therapie in Bezug auf den Endpunkt keinen signifikanten Effekt mehr aufweisen. Zudem erfolgte die Ermittlung der MCID des AQLQ in einer Studie von Juniper et al. bei Patient*innen mit Asthma bronchiale, die eine Therapie mittels ICS erhielten (149). Davon abgeleitet könnte, wie schon bei der Asthmakontrolle, die Verwendung der MCID des AQLQ von 0,5 Punkten im Rahmen von Biologika-Studien einen nicht validen Grenzwert darstellen. Nichtsdestotrotz empfehlen die EAACI Biologicals Guidelines die Schwelle von 0,5 Punkten als MCID (136). Parallel zu den ACQ-Scores wäre auch hier eine Ermittlung der MCID des AQLQ mit Daten aus

Biologika-Studien notwendig, um den Schwellenwert neu festzulegen. Eine weitere Option wäre ein neues Instrument, dass den Endpunkt Lebensqualität bei Asthma bronchiale misst, angepasst an Biologika, zu entwickeln, um validere Aussagen in zukünftigen Studien treffen zu können.

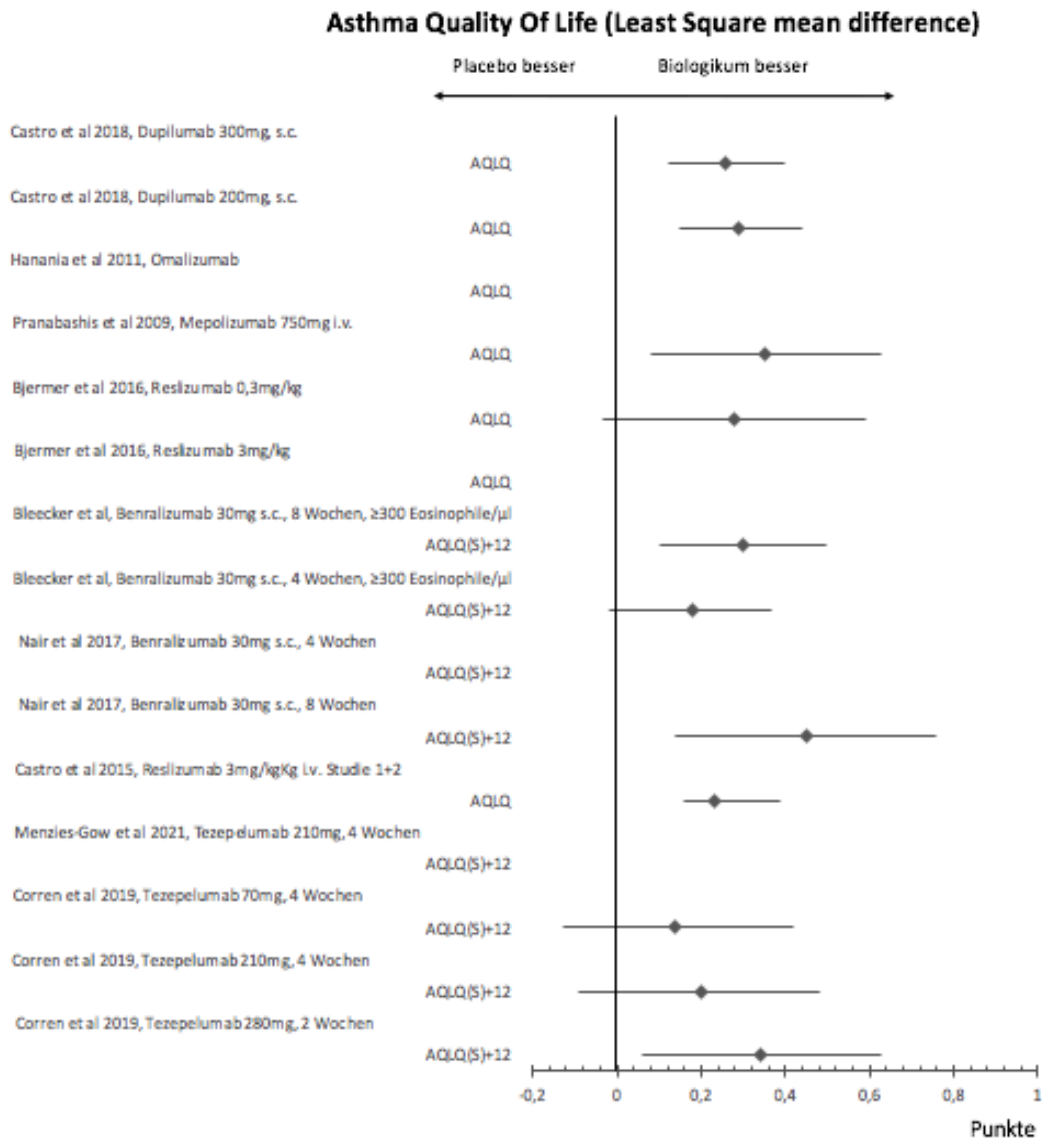


Abbildung 9: Forrest Plot, Effekt von Biologika auf die Lebensqualität (AQLQ).

4.6 Sicherheit

Der Endpunkt Sicherheit wird von den EAACI Biologicals Guidelines als kritischer Endpunkt in Biologika-Studien angesehen (136). In 14 Studien dieser Diplomarbeit wurde der Endpunkt Sicherheit untersucht. Die in diese Diplomarbeit inkludierten

Biologika-Studien konnten zeigen, dass die Anwendung von mABs im Rahmen der Asthmatherapie (Dupilumab, Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab, Tezepelumab) vergleichbare Häufigkeiten an UAWs und schweren UAWs im Vergleich zur Placebobehandlung aufweisen (121–123,125–128,130–135). In zwei Dupilumab-Studien zeigte sich, dass Patient*innen, welche mit Dupilumab behandelt wurden, eine Hypereosinophilie (≥ 3000 Eosinophile/ μl) entwickeln konnten (1,2% in der LIBERTY ASTHMA QUEST, 13% in der LIBERTY ASTHMA VENTURE) (121,122). Bei 2 Patient*innen in der LIBERTY ASTHMA QUEST von Castro und Mitarbeitenden kam es zu Eosinophile-assoziierten Symptomen (Verschlechterung der Eosinophilie, chronisch eosinophile Pneumonie) (121). Der Mechanismus einer transienten Eosinophilie im Zusammenhang mit Dupilumab kann durch die Migrationshemmung der eosinophilen Granulozyten vom Blut in die Lungen aufgrund der Hemmung von „eosinophil-attracting chemokines“ erklärt werden (150). Die Behandlung mit Dupilumab bei atopischer Dermatitis ist mit einer erhöhten Inzidenz von Konjunktividen assoziiert (151). In der LIBERTY ASTHMA QUEST und in der LIBERTY ASTHMA VENTURE kam es zu keinem Auftreten von Konjunktividen. Zudem kam es bei Patient*innen, welche mit Dupilumab behandelt wurden, häufiger zu lokalen Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle. Anaphylaktische Reaktionen traten in Zusammenhang mit der Dupilumabbehandlung nicht auf (121,122). Dies ist auch konsistent mit dem Ergebnis aus dem Review von Lin L. und Mitarbeiter*innen. Hierbei zeigte die Behandlung von Dupilumab vollständig negative Signale für das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen. Der hohe Humanisierungsgrad von Dupilumab könnte einer der Gründe dafür sein (152). In der INNOVATE Studie von der Arbeitsgruppe von Humbert entwickelte ein*e Patient*in, welche*r mit Omalizumab behandelt wurde, eine schwere medikamenten-assoziierte Reaktion mit Pruritus, Exanthem und Petechien (123). Ein Review der Omalizumab Joint Task Force konnte bei 39510 eingeschlossenen Patient*innen, welche mit Omalizumab behandelt wurden, zeigen, dass die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen bei 0,09% liegt (153). Lokale Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle traten bei mit Omalizumab behandelten Patient*innen häufiger auf (5,3%) (123). Die Therapie mit Mepolizumab zeigte in der Studie von Pranabashis et al. ein häufigeres Auftreten von Pruritus (7% vs. 0% in der Placebo-Gruppe), Fatigue (7% vs. 3% in der Placebo-Gruppe) und ejakulatorischer oder erektiler Dysfunktion (7% vs. 0% in der Placebo-

Gruppe). Ein*e Patient*in entwickelte ein transientes makulopapulöses Exanthem (126). Die häufigste schweren UAWs im Zusammenhang mit der Mepolizumabbehandlung war eine Asthmaverschlechterung. Diese trat jedoch in der Placebo-Gruppe häufiger auf (127,128). In den in die Diplomarbeit inkludierten Mepolizumabstudien kam es zu keinen anaphylaktischen Reaktionen (126–128). Auch ein Review von Hillas et al. konnte zeigen, dass es in den klinischen Studien zu keinen anaphylaktischen Reaktionen durch die Behandlung mit Mepolizumab kam (154). In der SIROCCO Studie von Bleecker und Mitarbeitenden kam es bei drei mit Benralizumab behandelten Patient*innen zu schweren therapieassoziierten UAWs (Parästhesie, Panikattacke, allergische granulomatöse Angiitis) (132). Die Entwicklung von neutralisierenden ADA gegen Benralizumab zeigte eine Assoziation mit dem Auftreten einer Eosinophilie (133). Es kam zu keinen anaphylaktischen Reaktion (132,133). Ein Review von Li und Mitarbeitenden zeigt jedoch ein erhöhtes Risiko von anaphylaktischen Reaktionen bei Mepolizumab (152). In der BREATH Studie kam es bei einem*einer Patient*in, der*die mit Reslizumab behandelt wurden, zu einem Fall einer Myalgie (129). Anaphylaktische Reaktion traten bei zwei Patient*innen, die mit 3 mg/kg Reslizumab behandelt wurden, in der Studie von Castro et al. (NCT01285323) auf. Beide Patient*innen wiesen einen negativen ADA-Status auf (131). Die relative Häufigkeit eine anaphylaktische Reaktion durch die Behandlung mit Reslizumab zu erleiden, wird in der Fachinformation mit 0,19% angegeben (155). Zudem konnte auch das Review von der Arbeitsgruppe von Li positive Anaphylaxie-Signale im Zusammenhang mit Reslizumab zeigen (152). In der PATHWAY Studie kam es bei einem*einer Patient*in, der*die mit Tezepelumab behandelt wurde, zu einem Fall eines Guillain-Barré-Syndroms (135). Hingegen kam es in der 52-wöchigen NAVIGATOR Studie von Menzies-Gow et al. zu keinen Fall eines Barré-Syndroms (134). Sowohl in der PATHWAY- als auch in der NAVIGATOR-Studien kam es zu keinem Fall einer anaphylaktischen Reaktion durch die Behandlung mit Tezepelumab (134,135). Auch eine systematisches Review mit Metaanalyse von Abdelgalil et al., das vier mit Tezepelumab durchgeführte RCTs mit einschloss, konnte zeigen, dass Tezepelumab hinsichtlich das Risiko des Auftretens schwerer UAWs im Vergleich zu Placebo reduziert (0,71 [95% CI; 0,54-0,93; p=0,01] und kein Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung mit Tezepelumab eine UAW zu erleiden, besteht (OR 0,92 [95% CI; 0,62-1,38; p=0,70] (156).

4.7 Limitationen

Diese Diplomarbeit inkludiert insgesamt 14 (15) RCTs und eine retrospektive Studie. Die 14 RCTs wurden als Studien mit hoher Evidenz beurteilt. Die retrospektive Studie weist aufgrund ihres retrospektiven Studiendesigns eine reduzierte Evidenz auf. Der jeweilige Aufbau der einzelnen Studien war ohne Ausnahme logisch und nachvollziehbar. Aufgrund von Unzugänglichkeiten einiger Artikel wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit nicht alle Studien zu den jeweiligen Biologika analysiert. Deshalb sollten die präsentierten Ergebnisse mit einem kritischen Auge betrachtet werden. Jedoch erwiesen sich die Ergebnisse konsistent mit anderen Metaanalysen (137,157). Außerdem handelt es sich bei den meisten Studien um gesponserte Studien, welche das Biasrisiko erhöhen können. Zudem wurden einige Phase II Studien inkludiert. Die Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patient*innen war in einigen Studien gering, sodass die statistische Power dieser Studien reduziert war. Außerdem sind, bedingt durch die Ein- und Ausschlusskriterien, die Biologika an einer selektionierten Gruppe von Asthmapatient*innen untersucht worden, wodurch die externe Validität limitiert wird. Raucher*innen mit Asthma wurden beispielsweise aus den Biologika-Studien ausgeschlossen. Zukünftige Studien sollten auch Raucher*innen mit Asthma einschließen.

4.8 Blick in die Zukunft auf neue Angriffspunkte

Um derzeitige Biologika-Studien im Zusammenhang mit Asthma bronchiale zu evaluieren, wurde die Datenbank der Website „clinicaltrials.org“ benutzt (Stand: 12.2022). Als Schlagwörter wurden „asthma“ und „antibodies“ sowie der Status „recruiting and not yet recruiting studies“ verwendet. Gesucht wurden nach RCTs. Die Suche identifizierte 46 RCTs. Diese wurden selektioniert und auf fünf Studien reduziert.

CSL311 ist ein monoklonaler Antikörper der den human beta common (β_c) receptor blockiert und dadurch das Signaling von IL-3, IL-5 und den granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) unterbindet (158). Die Studie befindet sich derzeit in der Rekrutierungsphase und wird in einer Phase 1 Studie an Patient*innen

mit mildem- bis moderatem Asthma bronchiale erprobt. Die Studie soll 10/2023 abgeschlossen werden (159).

FB704A ist ein vollhumaner Anti-IL-6 Antikörper, der die Immunantwort von Th₁-, Th₂- und Th₁₇-Zellen im Respirationstrakt, sowie die bronchiale Hyperreagibilität reduzieren kann. FB704A inhibiert einerseits den klassischen IL-6 Pathway und andererseits den IL-6 trans-signaling Pathway (160). Chu und Mitarbeiter*innen konnten zudem zeigen, dass eine erhöhte IL-6-Konzentration mit einer eosinophilen-neutrophilen granulozytären Entzündung, sowie einer reduzierten Lungenfunktion bei Asthmapatient*innen assoziiert ist (161). Dieser Angriffspunkt könnte sich aus oben genannten Gründen als vielversprechend herausstellen. In einer Phase 2 RCT wird FB704A bei Patient*innen mit schwerem Asthma bronchiale untersucht. Diese RCT befindet sich derzeit noch in der Rekrutierungsphase (162).

FB825 ist ein humanisiertes monoklonales IgG1 Molekül, das gegen die C_εmX Domäne von membrangebundenen IgE gerichtet ist und dadurch Apoptose, sowie eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität bei IgE⁺-B-Lymphozyten induziert. Die Differenzierung von IgE-Plasmazellen wird dadurch verhindert und die IgE Produktion reduziert (163). In einer Phase 2 RCT wird FB825 bei Patient*innen mit moderatem- bis schwerem Asthma bronchiale untersucht. Diese RCT befindet sich noch in der Rekrutierungsphase (164).

Amlitelimab ist ein humaner monoklonaler anti-OX40L Antikörper. Er bindet OX40L und verhindert dadurch die Interaktion mit OX40, was u.a. zu einer Reduktion von Th1- und Th2-Zelle führt. Außerdem konnten in n vitro Studien gezeigt werden, dass Amlitelimab die Freisetzung von IL-2, IL-13 und TNF- α aus Lymphozyten hemmt (165). Eine Studie von Gauvreau und Mitarbeitenden konnte bei Patient*innen mit mildem Asthma bronchiale zeigen, dass eine OX40L-Blockade zu einer Reduktion des Serum Gesamt-IgE und der Eosinophilenzahl im Sputum führt. Die Blockade von OX40L zeigte jedoch keinen Effekt auf die bronchiale Hyperreagibilität und die Anzahl der Eosinophilen im Blut (166). Aktuell wird für eine Phase 2 RCT rekrutiert, bei welcher Amlitelimab als Add-on Therapie bei Patient*innen mit moderatem- bis schwerem Asthma bronchiale untersucht werden soll (167).

AVTX-002 ist ein vollhumaner mAB, welcher gegen humanes LIGHT (Lymphotoxin-like, exhibits Inducible expression, and competes with HSV Glycoprotein D for Herpesvirus Entry Mediator (HVEM), a receptor expressed on T lymphocytes) gerichtet ist (168). LIGHT induziert inflammatorische Signale über den Herpesvirus entry mediators (HVEM)-Rezeptor (169) und den Lymphotoxin- β -Rezeptor (170) und spielt eine wichtige inflammatorische Rolle bei diversen Lungenerkrankungen (171). Höhere Sputum-Konzentrationen an löslichem LIGHT, sowie an LIGHT exprimierenden Zellen korrelieren mit reduzierter Lungenfunktion bei Patient*innen mit Asthma bronchiale, wie Hirano und Mitarbeiter*innen zeigen konnten (171). In einer Phase 2 Studie wird AVTX-002 an Patient*innen mit nicht-eosinophilen Asthma bronchiale erprobt. Die RCT befindet sich derzeit noch in der Rekrutierungsphase (172).

4.9 Conclusio

Die aktuell in den Leitlinien etablierten Biologika Dupilumab, Omalizumab, Anti-IL-5 Antikörper und Tezepelumab konnten eine Reduktion der Asthmaexazerbationsrate, eine Verbesserung der Lungenfunktion, der Asthmakontrolle und der Lebensqualität zeigen, wenn auch die MCID in den Endpunkten Asthmakontrolle und Lebensqualität von den meisten Biologika nicht erreicht werden konnte. Zudem konnte gezeigt werden, dass Biologika die Dosis an oralen Glukokortikoiden senken können. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem Asthmapatient*innen mit erhöhter Konzentration an Th₂-Biomarkern von der Add-on Therapie mit Biologika profitieren. Alle in die Diplomarbeit eingeschlossenen Biologika zeichnen sich zudem durch ein mit dem Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil aus. Schwere UAWs wie Anaphylaxie im Zusammenhang mit Biologika treten selten auf. Um in Zukunft denjenigen Antikörper mit der größten Effektivität beim Th₂-Asthma zu evaluieren, sind head-to-head Analysen der verschiedenen Antikörper notwendig. Derzeit befinden sich neue Antikörper in Phase 1 und Phase 2 Studien, deren Targets vielversprechende neue antiinflammatorische Konzepte im Rahmen der Asthmathherapie aufzeigen könnten.

5 Literaturverzeichnis

1. Pfeifer M, Schmidt M. Asthma bronchiale. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. Duale Reihe Innere Medizin. 4. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. p. 386–94.
2. Hübner R-H, Suttorp N. Asthma bronchiale. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. HARRISONS Innere Medizin. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag Thieme; 2020. p. 2431–47.
3. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802–7.
4. Braun J, Renz-Polster H. Asthma bronchiale. In: Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. Deutschland: Elsevier GmbH; 2018. p. 406–17.
5. Griebler R, Gaiswinkler S, Winkler P, Delcour J, Bengough T, Schmutterer I. Gesundheitsbericht über die Bevölkerung im mittleren Alter. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, Wien; 2020.
6. Braun B. NETTERs Innere Medizin. In: Netters F, editor. NETTERs Innere Medizin. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 156–69.
7. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):43–9.
8. Nieminen MM, Kaprio J, Koskenvuo M. A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest.* 1991;100(1):70–5.
9. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(6 Pt 1):1351–8.
10. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest.* 1997;100(12):3184–8.
11. Flodin U, Jönsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of

- bronchial asthma and smoking. *Epidemiology*. 1995;6(5):503–5.
12. Torén K, Hermansson BA. Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(3):192–7.
 13. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Björnsson E, Ellbjär S, Järholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):920–4.
 14. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarvà M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1428–34.
 15. Flamand N, Surette ME, Picard S, Bourgoin S, Borgeat P. Cyclic AMP-Mediated Inhibition of 5-Lipoxygenase Translocation and Leukotriene Biosynthesis in Human Neutrophils. *Mol Pharmacol*. 2002;62(2):250–6.
 16. Kay LJ, Yeo WW, Peachell PT. Prostaglandin E2 activates EP2 receptors to inhibit human lung mast cell degranulation. *Br J Pharmacol*. 2006;147(7):707–13.
 17. Säfholm J, Manson ML, Bood J, Delin I, Orre A-C, Bergman P, et al. Prostaglandin E2 inhibits mast cell-dependent bronchoconstriction in human small airways through the E prostanoid subtype 2 receptor. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1232–9.
 18. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1060–70.
 19. Rönmark E, Andersson C, Nyström L, Forsberg B, Järholm B, Lundbäck B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. *Eur Respir J*. 2005;25(2):282–8.
 20. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661–6.
 21. Padem N, Saltoun C. Classification of asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):385–8.
 22. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–95.

23. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy J V. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):388–94.
24. Murphy K, Weaver C. Allergy and allergic diseases. In: Murphy K, Weaver C, editors. *Janeway's immunobiology.* 9th Edition. New York: Garland science, Taylor & Francis Group, LLC; 2017. p. 601–541.
25. Abbas AK, Lichtman AH, Shiv P. Allergy. In: Abbas AK, Lichtman AH, Shiv P, editors. *Cellular and Molecular IMMUNOLOGY.* 9th Edition. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2017. p. 437–57.
26. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) A der WMF (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma -Langfassung. 4. Auflage. Version 1. 2020; Available from: www.asthma.versorgungsleitlinien.de.
27. GINA committee. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022 Update. Global Initiative for Asthma. 2022; Available from: <http://www.ginasthma.org>
28. Starke K. Die Behandlung des Asthma bronchiale. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2013. p. 181–6.
29. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Der Sympathikus. In: Hein L, Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, editors. *Pharmakologie und Toxikologie.* 18. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 118–41.
30. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(3):541–7.
31. Graefe KH. Respiratorisches System. In: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, editors. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie.* 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 526–43.
32. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. β -Rezeptoren-stimulierende Sympathomimetika (β -Mimetika). In: Hein L, Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, editors. *Pharmakologie und Toxikologie.* 18. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 130–3.

33. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865–76.
34. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10202):919–28.
35. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Apr;319(14):1485–96.
36. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Asthma bronchiale. In: Hein L, Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, editors. *Pharmakologie und Toxikologie.* 18. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 215–9.
37. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 Apr;319(14):1473–84.
38. 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. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;(1):CD011721.
39. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000;343(5):332–6.
40. Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase beta 2-adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol.* 1995;268(1 Pt 1):L41-6.
41. Mak JC, Nishikawa M, Shirasaki H, Miyayasu K, Barnes PJ. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary beta 2-adrenergic

- receptors in vivo. *J Clin Invest.* 1995;96(1):99–106.
42. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):32–6.
 43. Oetjen E, Steinfeldt HJ. Nebennierenrindenhormone. In: Aktories K, Förstemann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 11. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2013. p. 631–52.
 44. Adcock I, Gilbey T, Gelder C, Chung K, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(3).
 45. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med.* 1997;91(SUPPL. A):22–8.
 46. Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(5):400–9.
 47. Falcoz C, Oliver R, McDowall JE, Ventresca P, Bye A, Daley-Yates PT. Bioavailability of orally administered micronised fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39 Suppl 1:9–15.
 48. Nave R, Bethke TD, van Marle SP, Zech K. Pharmacokinetics of [¹⁴C]ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(7):479–86.
 49. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1982;122:86–95.
 50. Chaplin MD, Rooks W 2nd, Swenson EW, Cooper WC, Nerenberg C, Chu NI. Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite. *Clin Pharmacol Ther.* 1980 Mar;27(3):402–13.
 51. Dickens GR, Wermeling DP, Matheny CJ, John W, Abramowitz W, Sista SM, et al. Pharmacokinetics of flunisolide administered via metered dose inhaler with and without a spacer device and following oral administration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(5):528–32.

52. Derendorf H, Hochhaus G, Rohatagi S, Möllmann H, Barth J, Sourgens H, et al. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. *J Clin Pharmacol*. 1995;35(3):302–5.
53. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171–80.
54. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133428.
55. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367(10):904–12.
56. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1064–9.
57. Sasagawa M, Hasegawa T, Kazama JIJ, Koya T, Sakagami T, Suzuki K, et al. Assessment of bone status in inhaled corticosteroid user asthmatic patients with an ultrasound measurement method. *Allergol Int*. 2011;60(4):459–65.
58. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9213):1399–403.
59. Chalitsios C V, Shaw DE, McKeever TM. Corticosteroids and bone health in people with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2021;181:106374.
60. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001–6.
61. Yucel O, Eker Y, Nuhoglu C, Ceran O. Hemoglobin a1c levels in children with asthma using low dose inhaled corticosteroids. *Indian Pediatr*. 2009;46(4):300–3.
62. O’Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 2012;106(11):1487–93.
63. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit*

- Care Med. 2001;164(5):744–8.
64. Abraham B, Antó JM, Barreiro E, Bel EHD, Bonsignore G, Bousquet J, et al. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):470–7.
 65. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(4):268–74.
 66. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khattry DB, Tran TN. Burden of Chronic Oral Corticosteroid Use by Adults with Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1050-1060.e9.
 67. Barry LE, Sweeney J, O'Neill C, Price D, Heaney LG. The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. *Respir Res*. 2017;18(1):129.
 68. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):110-116.e7.
 69. Ferguson S, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, Chervin RD, et al. Factors Associated with Systemic Hypertension in Asthma. *Lung*. 2014;192(5):675–83.
 70. Iribarren C, Tolstykh I V., Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: A prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):1014–24.
 71. Graefe KH. Arachidonsäure-Metabolite. In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, editors. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 140–3.
 72. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag; 2019.
 73. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis [Internet]. [cited 2023 Jan 4]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
 74. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information der Britischen Arzneimittelbehörde zu Montelukast: Risiko von neuropsychiatrischen

- Reaktionen. Drug Safty Mail 2019-59 [Internet]. [cited 2022 Jan 13]. Available from: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2019-59.html>
75. WHO. Biologicals [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1
 76. FDA. What Are 'Biologics' Questions and Answers [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/what-are-biologics-questions-and-answers>
 77. Freissmuth M. Biologicals. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S, editors. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. p. 94–101.
 78. Löffler G. *Funktionelle Biochemie: Eine Einführung in die medizinische Biochemie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
 79. Standfield RL, Wilson IA. Antibody Molecular Structure. In: An Z, editor. *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. 51–63.
 80. Davis JD. Monoclonal antibodies: from structure to therapeutic application. In: Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B, editors. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. 4th Edition. New York: Springer; 2013. p. 143–78.
 81. Dübel S, Breitling F, Frenzel A, Jostock T, Marschall ALJ, Schirrmann T, et al. *Rekombinante Antikörper: Lehrbuch und Kompendium für Studium und Praxis*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2019.
 82. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg*. 2014;3(4):113–6.
 83. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined species. *Nature*. 1975;
 84. Mould DR, Meibohm B. Drug developmen of therapeutic monoclonal antibodies. *BioDrugs*. 2016;30(275–293).
 85. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576–88.
 86. Peters JH, Baron D. Eigenschaften und Bedeutung monoklonaler Antikörper. In: Peters JH, Baumgarten H, editors. *Monoklonale Antikörper: Herstellung*

- und Charakterisierung. 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 4–11.
87. Peters JH. Einsatz von monoklonalen Antikörpern am Menschen. In: Peters JH, Baumgarten H, editors. Monoklonale Antikörper: Herstellung und Charakterisierung. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p. 11–6.
 88. WHO. General policies for monoclonal antibodies. 2009;1–3.
 89. Banker DD. Monoclonal antibodies. A review. Indian J Med Sci. 2001;55(12):651–4.
 90. Dingermann T. Nichtpflanzliche biogene Wirkstoffe. In: Dingermann T, Hänsel R, Zündorf I, editors. Pharmazeutische Biologie: Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung. 1. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. p. 137–235.
 91. Kunert R, Reinhart D. Advances in recombinant antibody manufacturing. Appl Microbiol Biotechnol. 2016;100(8):3451–61.
 92. Jayapal KP, Wlaschin KF, Hu WS, Yap MGS. Recombinant protein therapeutics from CHO Cells - 20 years and counting. Chem Eng Prog. 2007;103(10):40–7.
 93. Dumont J, Ewart D, Mei B, Estes S, Kshirsagar R. Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives. Crit Rev Biotechnol. 2016;36(6):1110–22.
 94. Yagami H, Kato H, Tsumoto K, Tomita M. Monoclonal antibodies based on hybridoma technology. Pharm Pat Anal. 2013;2(2):249–63.
 95. Walsh G. Proteins: Biochemistry and Biotechnology. 1st ed. England: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
 96. Summerhayes M, Needle R. Monoclonal antibodies. Hosp Pharm. 2001;8(6):153.
 97. Kearney JF, Radbruch A, Liesegang B, Rajewsky K. A New Mouse Myeloma Cell Line that Has Lost Immunoglobulin Expression but Permits the Construction of Antibody-Secreting Hybrid Cell Lines. J Immunol. 1979;123(4):1548–50.
 98. SHULMAN M, WILDE CD, KÖHLER G. A better cell line for making hybridomas secreting specific antibodies. Nature. 1978;276(5685):269–70.
 99. Okada Y. Sendai virus-induced cell fusion. Methods Enzymol. 1993;221:18–

- 41.
100. Nagata S, Yamamoto K, Ueno Y, Kurata T, Chiba J. Production of monoclonal antibodies by the use of pH-dependent vesicular stomatitis virus-mediated cell fusion. *Hybridoma*. 1991;10(2):317–22.
101. Parray HA, Shukla S, Samal S, Shrivastava T, Ahmed S, Sharma C, et al. Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. *Int Immunopharmacol*. 2020;85:106639.
102. Courtenay-Luck NS, Epenetos AA, Moore R, Larche M, Pectasides D, Dhokia B, et al. Development of primary and secondary immune responses to mouse monoclonal antibodies used in the diagnosis and therapy of malignant neoplasms. *Cancer Res*. 1986;46(12 Pt 1):6489–93.
103. Lo BKC. Protein Therapeutics: Mouse, Humanized, and Human Antibodies. In: Walker J, Rapley R, editors. *Medical methods handbook*. New York: Springer; 2005. p. 429–46.
104. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(4):325–38.
105. Peterson KR, Clegg CH, Li Q. Production of transgenic mice with yeast artificial chromosomes. *Trends Genet*. 1997;13(2):61–6.
106. Foltz IN, Gunasekaran K, King CT. Discovery and bio-optimization of human antibody therapeutics using the XenoMouse® transgenic mouse platform. *Immunol Rev*. 2016;270(1):51–64.
107. Chester KA, Begent RHJ, Robson L, Keep PA, Pedley RB, Boden LIBiol JA, et al. Phage libraries for generation of clinically useful antibodies. *Lancet*. 1994;343(8895):455–6.
108. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5–14.
109. Del Rosso JQ. MONOCLONAL ANTIBODY THERAPIES for Atopic Dermatitis: Where Are We Now in the Spectrum of Disease Management? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(2):39–41.
110. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupixent (Dupilumab) [Fachinformation]. European Medicine Agency. [cited 2023 Jan 5]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent->

epar-product-information_de.pdf

111. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(8 II):6–11.
112. Boulet LP, Chapman KR, Côté J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1835–40.
113. Novartis Europharm Limited. Xolair (Omalizumab) [Fachinformation]. European Medicine Agency. [cited 2023 Jan 5]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_de.pdf
114. Gauvreau GM, O’Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2102–10.
115. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon B-RP, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 2007;204(2):253–8.
116. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, Clifford T, Mr L, Travis M, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* 2001;167(1):336–43.
117. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673–80.
118. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE, Toy D, Endam LM, Desrosiers M, et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):472–8.
119. Ying S, O’Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Expression Is Increased in Asthmatic Airways and Correlates with Expression of Th2-Attracting Chemokines and Disease Severity. *J Immunol.* 2005;174(12):8183–90.
120. Ying S, O’Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J*

- Immunol. 2008;181(4):2790–8.
121. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–96.
 122. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–85.
 123. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2005;60(3):309–16.
 124. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1–11.
 125. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):573–82.
 126. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360(10):973–84.
 127. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390–400.
 128. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189–97.
 129. 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.

130. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1125–32.
131. 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. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355–66.
132. 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. *Lancet*. 2016;388(10056):2115–27.
133. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448–58.
134. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800–9.
135. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936–46.
136. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(1):14–44.
137. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(5):1023–42.
138. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019;20(1):1–15.

139. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, Reiss TF, Barber BL. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J.* 1999;14(1):23–7.
140. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308–21.
141. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119–24.
142. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(5):616–27.
143. Juniper EF, O’Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902–7.
144. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99(5):553–8.
145. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Ståhl E, Bergqvist PBF. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract.* 2002;56(6):427–33.
146. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in Asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:832–8.
147. Juniper EF, Sonia Buist A, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest.* 1999;115(5):1265–70.
148. Juniper EF, Svensson K, Mörk A-C, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:58.
149. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(1):81–7.
150. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey M V, Arron JR,

- et al. Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088–98.
151. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):459–73.
 152. Li L, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K, Zhao B. Anaphylactic risk related to omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab, and dupilumab. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12038.
 153. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace D V. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1373–7.
 154. Hillas G, Fouka E, Papaioannou AI. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(4):353–65.
 155. Teva B.V. Cinquaero (Reslizumab) [Fachinformation]. European Medicine Agency [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_de.pdf
 156. Shaban Abdelgalil M, Ahmed Elrashedy A, Awad AK, Reda Gad E, Ali MM, Abdelmoez Farahat R, et al. Safety and efficacy of tezepelumab vs. placebo in adult patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–13.
 157. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):433–45.
 158. Panousis C, Dhagat U, Edwards KM, Rayzman V, Hardy MP, Braley H, et al. CSL311, a novel, potent, therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common β chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. *MAbs*. 2016;8(3):436–53.
 159. CSL Behring. (2019, November 28 -). A Clinical Study to Test the Safety, Exposure, and Pharmacodynamic Markers of CSL311 in Patients With Mild-to-moderate Asthma and in Healthy Volunteers. Identifier: NCT04082754.

- Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082754?term=antibodies&recrs=ab&type=Intr&cond=Asthma&age=1&draw=2&rank=5>
160. Oneness Biotech Co. L. FB704A [Internet]. [cited 2022 Dec 20]. Available from: https://www.onenessbio.com/en/medicine_detail4_0.htm
 161. Chu DK, Al-Garawi A, Llop-Guevara A, Pillai RA, Radford K, Shen P, et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy, asthma, Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2015;11(1):14.
 162. Chen N. (2021, September 30 -). Evaluate the Efficacy and Safety of FB704A in Adult With Severe Asthma. Identifier: NCT05018299. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05018299?term=antibodies&recrs=ab&type=Intr&cond=Asthma&age=1&draw=2>
 163. Microbio Group. FB828 [Internet]. [cited 2022 Dec 21]. Available from: https://www.microbio.com.tw/home_03.php?p=7&a=19
 164. Chen N. (2021, July 27 -). Evaluate the Efficacy and Safety of FB825 in Adult With Allergic Asthma. Identifier: NCT05008965. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05008965?term=antibodies&recrs=ab&type=Intr&cond=Asthma&age=1&draw=2&rank=26>
 165. Saghari M, Gal P, Gilbert S, Yateman M, Porter-Brown B, Brennan N, et al. OX40L Inhibition Suppresses KLH-driven Immune Responses in Healthy Volunteers: A Randomized Controlled Trial Demonstrating Proof-of-Pharmacology for KY1005. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1121–32.
 166. Gauvreau GM, Boulet L-P, Cockcroft DW, FitzGerald JM, Mayers I, Carlsten C, et al. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):29–37.
 167. Sanofi. (2022, June 30 -). Dose Ranging Study of Amlitelimab in Adult Participants With Moderate-to-severe Asthma (TIDE-asthma). Identifier: NCT05421598. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05421598?term=antibodies&recrs=ab&type=Intr&cond=Asthma&age=1&draw=2&rank=32>
 168. Avalo Therapeutics. AVTX-002 [Internet]. [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://www.avalotx.com/pipeline/immunology/avtx-002>
 169. Mauri DN, Ebner R, Montgomery RI, Kochel KD, Cheung TC, Yu GL, et al.

- LIGHT, a new member of the TNF superfamily, and lymphotoxin alpha are ligands for herpesvirus entry mediator. *Immunity*. 1998;8(1):21–30.
170. Doherty TA, Soroosh P, Khorram N, Fukuyama S, Rosenthal P, Cho JY, et al. The tumor necrosis factor family member LIGHT is a target for asthmatic airway remodeling. *Nat Med*. 2011;17(5):596–603.
171. Ware CF, Croft M, Neil GA. Realigning the LIGHT signaling network to control dysregulated inflammation. *J Exp Med*. 2022;219(7).
172. Neil G. (2022, February 24 -). A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AVTX-002 for the Treatment of Poorly Controlled Non-Eosinophilic Asthma. Identifier NCT05288504. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05288504?term=antibodies&recrs=ab&type=Intr&cond=Asthma&age=1&draw=2&rank=44>