

Diplomarbeit

Die Wirkung der Biologika in der Asthmatherapie

eingereicht von

Katharina Brudniak

Geb. Dat.: 26.06.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Assⁱⁿ. Mag^a. Drⁱⁿ.rer.nat. Eva Sturm

und

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

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 15.12.2013

Katharina Brudniak

Danksagungen

Ich möchte mich sehr herzlich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Dr.ⁱⁿ Eva Sturm für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit sowie für die wissenschaftliche und auch organisatorische Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, denn ohne ihre Unterstützung hätte ich das Medizinstudium niemals so gut gemeistert. Vielen Dank, ihr unterstützt mich bedingungslos in jeder Lebenslage, steht mir bei all meinen Entscheidungen immer beratend zur Seite und ermutigt und motiviert mich zu neuen Projekten. Ihr habt mich gelehrt, mir immer ein eigenes Urteil zu bilden und mir stets andere Meinungen anzuhören.

Großer Dank gebührt Markus, der mir als Bruder und bester Freund immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist. Vielen Dank, dass du mich in meinem Lebensalltag unterstützt und immer ein offenes Ohr für mich hast. Deine ruhige, pragmatische Art hat mir bereits in vielen schwierigen Situationen weitergeholfen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Großeltern, die während der gesamten Dauer meines Studiums an mich geglaubt haben, bedanken. Es gab keine noch so kleine Prüfung ohne stundenlanges Daumendrücken meiner Großeltern.

Auch all meinen Freunden danke ich von ganzem Herzen. Sie alle waren in den sehr erfahrungsreichen Jahren meines Studiums immer für mich da. Ihr seid für mich sehr wichtige Ansprechpartner und Wegbegleiter.

Zusammenfassung

Einleitung: Als Asthma bronchiale wird eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege bezeichnet. Es handelt sich dabei um eine obstruktiv-reversible Ventilationsstörung, bei deren Pathogenese zahlreiche Entzündungszellen eine wichtige Rolle spielen. Mit einer Prävalenz von 5-10 % stellt Asthma bronchiale eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit dar. Zur Therapie des Asthma bronchiale gehören sowohl die medikamentöse Behandlung, bestehend aus einer bedarfsweisen Anfallstherapie und einer Langzeittherapie, als auch nicht pharmakologische Maßnahmen wie Allergenkarenz. Die Standardtherapie führt jedoch bei einem gewissen Anteil der PatientInnen, vor allem bei kortikosteroid-resistenten Asthmaformen, zu keinem ausreichenden Therapieerfolg. Daher erscheint eine genaue Klassifizierung der Asthma-Subtypen und die Suche nach gezielteren und spezifischeren Therapieoptionen mit Hilfe von Biologika sehr sinnvoll.

Methoden: Anhand einer Recherche in Lehrbüchern, Fachzeitschriften, Literaturdatenbanken und dem Internet sollen der aktuellste Stand der Asthmatherapie dargestellt und die neuesten Studien über die Asthmatherapie mit Biologika miteinander verglichen und erörtert werden.

Ergebnis: Die besten Ergebnisse zeigte bisher die Therapie mit Anti-IgE-Antikörpern. In mehreren Studien konnten signifikant niedrige Exazerbationsraten sowie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Lungenfunktion erreicht werden. Die Therapie mit Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren bewirkt ebenfalls einer Verbesserung der Asthmasymptomatik und der Lungenfunktion, sowie eine Verminderung der Atemwegshyperreaktivität. In Studien mit Anti-IL-13 monoklonalen Antikörpern und Anti-IL-9 monoklonalen Antikörpern wird eine signifikante Verminderung der Atemwegshyperreaktivität und der eosinophilen Entzündungen beschrieben. Die Anti-IL-5-spezifische Therapie führt zu einer Reduzierung der Lungeneosinophilie und der Anti-IL-4-Behandlung wird eine signifikante Reduktion von IgE im Serum und eine Verbesserung der Lungenfunktion zugeschrieben.

Conclusio: Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Anti-IgE monoklonale Antikörper die einzigen Biologika sind, die heute effektiv für die Therapie des moderaten bis schweren allergischen Asthmas eingesetzt werden können. Die klinische Wirksamkeit der anderen Biologika bei schweren, kortikosteroidresistenten Asthmaformen konnte bis jetzt nicht ausreichend bewiesen werden. Es zeigen sich jedoch positive Effekte wie eine Reduzierung der Atemwegshyperreaktivität, der Eosinophilie, eine Verringerung der Exazerbationen und eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Asthmasymptomatik. Dies ist ein Hinweis dafür, dass Biologika bei verschiedenen Subtypen des Asthma bronchiale wirksam sein könnten. Eine genaue Phänotypisierung des Asthma bronchiale sowie eine klare Unterscheidung der Endotypen könnten hierfür von bedeutender Wichtigkeit sein, da diese Medikamente eine bemerkenswerte Variabilität in ihrer Wirkungsweise bei verschiedenen Asthmaformen aufweisen.

Abstract

Introduction: Bronchial asthma is defined as a chronic obstructive airway disease that is characterized by infiltration of the airways by inflammatory effector cells. Current therapy regimes consist of a combination of on-demand bronchodilators such as β_2 -agonists and antiinflammatory long-acting agents such as corticosteroids. However, asthma may be variable in individual patients and standard therapy does not provide relief in all individuals. Therefore, flexible treatment strategies and more specific antiinflammatory targets are needed for asthma therapy. Thus, the development of novel biologicals could provide further options if standard asthma therapy fails in a subset of patients.

Methods: Research was performed by collecting data from journals, medical books, medical databases and the internet. The current standards for asthma therapy and further options concerning the use of biologicals as an alternative are discussed.

Results: Anti-IgE specific therapy achieves significant results with lower exacerbation rates, improvement in lung function and reduction of clinical symptoms. In addition to an improvement in lung function, Tumor-necrosis-factor-alpha-blockers also achieve a reduction of clinical symptoms as well as airway hyperresponsiveness. Anti-IL-13 and Anti-IL-9 monoclonal antibodies reduce airway hyperresponsiveness as well as the eosinophilic inflammation. Anti-IL-5 monoclonal antibodies significantly reduce eosinophil cell counts. Anti-IL-4-specific therapy reduces IgE levels in serum and improves lung function.

Conclusion: To date, only anti-IgE-monoclonal antibodies are approved for clinical use in patients suffering from moderate or severe bronchial asthma. There is still not enough evidence that supports the use of other biologicals in severe, corticosteroid-resistant asthma subtypes. However, positive effects regarding airway hyperreactivity, eosinophil cell counts, exacerbation rates, lung function and clinical symptoms have been observed.

In conclusion, biologicals may represent a useful therapeutic tool in the treatment of specific asthma subtypes. But it would be necessary to better characterize these asthma subtypes so that phenotype-targeted treatments based on biologicals can be implemented.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen.....	vii
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Asthma bronchiale.....	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Definition und Ätiologie	1
1.1.3 Asthmaphänotypen.....	3
1.1.4 Pathogenese.....	4
1.1.5 Klinik.....	8
1.1.6 Diagnostik.....	9
1.1.7 Therapie	10
1.1.8 Parameter zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit.....	15
1.1.9 Neue Perspektiven in der Asthma Therapie	15
1.1.10 Studien am Tiermodell.....	16
1.2 Biologika.....	17
1.2.1 IgE-spezifische Therapie	17
1.2.2 Tumornekrosefaktor-alpha-spezifische Therapie.....	18
1.2.3 Interleukin-13-spezifische Therapie	21
1.2.4 Interleukin-5-spezifische Therapie	24
1.2.5 Interleukin-4-spezifische Therapie	25
1.2.6 Interleukin-9-spezifische Therapie	27
1.2.7 Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor	29
1.2.8 Interleukin-17, Interleukin-23, Interleukin-25, Interleukin-2 und Thymusstroma Lymphopoietin.....	30
2 Material und Methoden	35
3 Ergebnisse.....	36
3.1 IgE und Asthma.....	36
3.2 Tumornekrosefaktor-alpha und Asthma	41
3.3 Interleukin-13 und Asthma	44
3.4 Interleukin-5 und Asthma	48
3.5 Interleukin-4 und Asthma	53
3.6 Interleukin-9 und Asthma	54
3.7 Interleukin-2 und Asthma	55
4 Diskussion	57
4.1 Biologika in der Asthmatherapie.....	57
4.2 Limitationen.....	68
4.3 Conclusio:	69
5 Literaturverzeichnis	70

Glossar und Abkürzungen

ACT	Asthmakontrolltest (asthma control test)
AHR	Atemwegshyperreaktivität
AK	Antikörper
Alum	Aluminiumhydroxid
Anti-IL-Ak	Anti-Interleukin-Antikörper, Interleukin-Antikörper
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire - AQLQ (Asthma-Lebensqualitäts-Fragebogen)
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BDP	Beclometasondipropionat
CAT	Cambridge Antibody Technology
CD	Cluster of Differentiation
CD4⁺	Cluster of Differentiation 4-positiv
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DNCG	Dinatriumcromoglicicum
ECP	eosinophil cationic protein
EKG	Elektrokardiographie
ET	Endothelin
FEV1	Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen nach einer Sekunde)
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor
i.p.	intraperitoneal
i.v.	intravenös
IF-γ	Interferon-gamma
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IU	international unit
mAk, mAb	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
n	PatientInnenanzahl
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm

NK-Zellen	Natürliche Killer Zellen
NO	Stickstoffmonoxid
OVA-Alum	Ovalbumin-Aluminiumhydroxid
p	p-Wert (Signifikanzwert)
p.o.	per os
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PBS	phosphate-buffered saline
PEF	peak expiratory flow
R	Rezeptor
RBM	retikulären Basalmembran
s.c.	subkutan
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF	Tumornekrosefaktor
TSLP	Thymusstroma Lymphopoietin
VC	Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Entzündungszellen und deren Interaktion in der Pathogenese von Asthma.....6

Abbildung 2:

Entzündungsmediatoren des Asthma bronchiale in den Atemwegen.....7

Tabelle 1:

Schweregrade des Asthma bronchiale.....10

Tabelle 2:

5-Stufen-Anpassung nach GINA.....14

1 Einleitung

1.1 *Asthma bronchiale*

Asthma bronchiale (griechisch = Kurzatmigkeit) ist eine entzündliche Erkrankung der Atemwege mit einem charakteristischen chronischen Verlauf (1). Es handelt sich dabei um eine obstruktiv-reversible Ventilationsstörung, bei deren Pathogenese Effektorzellen, wie Mastzellen, T-Lymphozyten und Eosinophile sowie zahlreiche Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle spielen (2) (3).

Die im Zuge der Entzündung hervorgerufene konsekutive bronchiale Hyperreagibilität führt zu Husten, Giemen, thorakalem Engegefühl und Kurzatmigkeit, welche besonders nachts und in den frühen Morgenstunden ihren Höhepunkt erreicht (4) (5).

1.1.1 Epidemiologie

Asthma ist weltweit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Derzeit leiden in etwa 300 Millionen Menschen unter diesem Krankheitsbild (1).

Die weltweite Prävalenz bei Erwachsenen liegt ungefähr bei 5 % und weist eine stetig zunehmende Tendenz auf (6) (7). In den westlichen Industrienationen stellt Asthma die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar. In der Gruppe der 2-15-Jährigen beträgt die Prävalenz in etwa 10 % (7) (8).

1.1.2 Definition und Ätiologie

Da Asthma durch verschiedene Auslöser provoziert wird, aber auch ohne erkennbare Auslöser hervorgerufen werden kann, ist eine präzise, kausale Einteilung in den meisten Fällen nicht möglich (3) (9).

Die Klassifikation des Asthma bronchiale nach ICD-10 lautet:

allergisches Asthma bronchiale:

- Allergische Bronchitis, Rhinopathie mit Asthma bronchiale
- Atopisches Asthma
- Exogen allergisches Asthma bronchiale [Extrinsisches Asthma]
- Heuschnupfen mit Asthma bronchiale

nichtallergisches Asthma bronchiale:

- Endogen nichtallergisches Asthma bronchiale [Intrinsisches Asthma]
- Medikamentös ausgelöstes nichtallergisches Asthma bronchiale [Analgetika-Asthma]

Mischformen aus allergischem und nicht-allergischem Asthma bronchiale sind sehr häufig. Weiters werden auch nicht näher bezeichnete Formen, wie asthmatische Bronchitis und Late-Onset-Asthma angeführt. Grundsätzlich lassen sich also, je nach auslösendem Trigger, zwei verschiedene Formen von Asthma unterscheiden (10) (11):

- extrinsisch, exogen allergisches Asthma
- intrinsisch, endogen nicht-allergisches Asthma

1.1.2.1 Exogenes Asthma

Das exogene Asthma entsteht sehr häufig schon im frühen Kindesalter in Form einer Atopie, gekennzeichnet durch Heuschnupfen, Ekzem und Neurodermitis. In diesem Falle handelt es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I nach Coombs und Gell, die IgE-vermittelt abläuft (Sofortreaktion) (12) (13). Eine Besonderheit des exogen-allergischen Asthma ist das Auftreten einer Spätreaktion, die etwa 6-12 Stunden nach Allergenexposition einsetzt (12) (13).

Zu den Inhalationsallergenen zählen Pollen, Hausstaubmilben, Mehlstaub, Tierhaare, Schuppen, Federn und Schimmelpilzsporen, es können aber auch Parasiten- und Nahrungsmittelallergene zu einem Asthmaanfall führen (8) (14).

1.1.2.2 Endogenes Asthma

Das endogene Asthma, welches nicht IgE-vermittelt auftritt, manifestiert sich sehr häufig erst bei erwachsenen PatientInnen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und betrifft häufiger Frauen als Männer (6). Diese intrinsische Form des Asthma bronchiale ist nichtallergischer Entstehung. PatientInnen, deren Asthma im Erwachsenenalter zum ersten Mal auftritt, leiden häufiger an der endogenen als an der exogenen Form (15).

Wesentliche auslösende Faktoren, die zu einem Asthmaanfall führen können, sind: Medikamente, Infekte, Nahrungsmittel (Sulfidasthma, durch schwefelhaltige Nahrungsmittel), körperliche Betätigung, physikalisch-chemisch inhalative Reize (Proteasen, Arzneistäube, Isocyanate), Stress und gastroösophagealer Reflux (10).

Bei einem Asthmaanfall, der durch Medikamente ausgelöst wird, ist das „Analgetikaasthma“ zu erwähnen, das durch eine pseudoallergische Reaktion auf Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale Antirheumatika hervorgerufen wird (10).

1.1.3 Asthmaphänotypen

Das Krankheitsbild des Asthma bronchiale ist heterogen und umfasst viele verschiedene Subtypen. Da die Entstehung des Asthma bronchiale sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird, können verschiedene Phänotypen unterschieden werden. Um diese Phänotypen zu klassifizieren berücksichtigt man pathophysiologische Charakteristika und Biomarker (16).

Es leiden in etwa 50 % der Asthma-PatientInnen mit leichten bis schweren Asthmaformen unter dem Th2-bedingten, eosinophilen Phänotyp (16). Geeignete Biomarker dafür sind die Eosinophilenzahl im Serum, Periostin und NO (Stickstoffmonoxid) in der Ausatemluft.

Beim Th2-bedingten Asthmaphänotyp gibt es wiederum mehrere Subtypen, welche unterschiedlich auf verschiedene Therapien ansprechen. Leichtes Asthma, welches primär mastzellassoziiert ist, spricht eher auf eine Anti-Interleukin-9-Therapie an. Leichte, hereditäre, exogene Asthmaformen sprechen eher auf gegen Interleukin-4 bzw. -13 gerichtete Therapien an (16).

Hochgradig eosinophiles Asthma spricht am ehesten auf Therapien an, welche sich gegen Interleukin-5 richten. Zu den nicht-Th-2-bedingten Asthmaphänotypen zählt man unter anderem das adipositas-bedingte Asthma, das neutrophile Asthma und das durch Rauchen bedingte Asthma. Durch die Unterteilung der Asthma-PatientInnen in verschiedene Phänotypen, ist eine gezielte individuelle Therapie möglich (16).

1.1.4 Pathogenese

Asthma bronchiale beginnt mit einer Entzündung der Atemwege, die bei genetisch prädisponierten Personengruppen durch unterschiedliche exogene Noxen, wie Allergene, Atemwegsinfekte oder inhalative Reizstoffe, ausgelöst wird. Das Krankheitsbild des Asthma bronchiale weist generell drei Charakteristika auf:

1. Bronchiale Entzündung

Ein wichtiger Prozess bei der Pathogenese des Asthma bronchiale ist die chronische Entzündungsreaktion der Bronchialwand (3). Diese Entzündung kann bereits bei geringgradigen Asthmaformen nachgewiesen werden. Eine frühestmögliche anti-inflammatorische Therapie ist daher von Vorteil, da man somit irreversiblen Strukturveränderungen vorbeugen kann (Remodelling) (3) (11). Ein charakteristisches Merkmal dieser Entzündung ist die verstärkte Einwanderung von Immunzellen in die unteren Atemwege. Die Akkumulierung, insbesondere von Eosinophilen und Lymphozyten, führt wiederum zur weiteren Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren (1) (17) (18).

Den einzelnen Effektorzellen und ihren Mediatoren werden unterschiedliche Wirkungen zugesprochen. Eine wichtige Rolle bei der bronchialen Entzündung spielen primäre und sekundäre mediatorfreisetzende Zellen (1) (15).

Primäre mediatorfreisetzende Zellen wie Mastzellen und Makrophagen locken Eosinophile an und sind dafür zuständig, dass sich diese auf den Bronchialgefäßen festankern und danach ins Gewebe einwandern (15) (17).

Dort werden diese wiederum zu sekundären mediatorfreisetzenden Zellen und daraus resultiert eine Trias aus Bronchospasmus, Schleimhautödem und Dyskrinie.

Zytokine spielen bei immunologischen Vorgängen eine wichtige Rolle und sind an der Antigenpräsentation, der Aktivierung von Entzündungszellen, der Expression von Adhäsionsmolekülen und der allergischen Sofortreaktion beteiligt. Th-Lymphozyten gehören zu den wichtigsten Vertretern der Effektorzellen (1) (3). Aufgrund ihres Zytokinprofils können sie in Th1-Zellen (sezernieren INF- γ und TNF- β) und Th2-Zellen (sezernieren IL-4, IL-5 und IL-9) unterteilt werden. Sowohl Th1 als auch Th2-Lymphozyten bilden GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-10 und IL-13 (3) (19).

Erwähnenswert ist, dass Th2-Lymphozyten einen enormen Einfluss auf allergische Reaktionen haben und Th1-Lymphozyten eher für die organspezifische Autoimmunität verantwortlich sind (3).

Bei AsthmatikerInnen herrscht ein deutliches Th1 / Th2 Ungleichgewicht zugunsten der pro-inflammatorischen Th2-Zellen. Die von Th2-Lymphozyten freigesetzten Zytokine führen zur Bildung und Sekretion anderer Entzündungsmediatoren, wie der Leukotriene und Prostaglandine und initiieren die Aktivierung und Rekrutierung anderer Entzündungszellen (15) (18):

Interleukin-5 (Eosinophile), Interleukin-3 (Mastzellen), Interleukin-4 (B-Lymphozyten) und Interleukin-1, Interleukin-5, TNF (Endothelzellen) (3) (15).

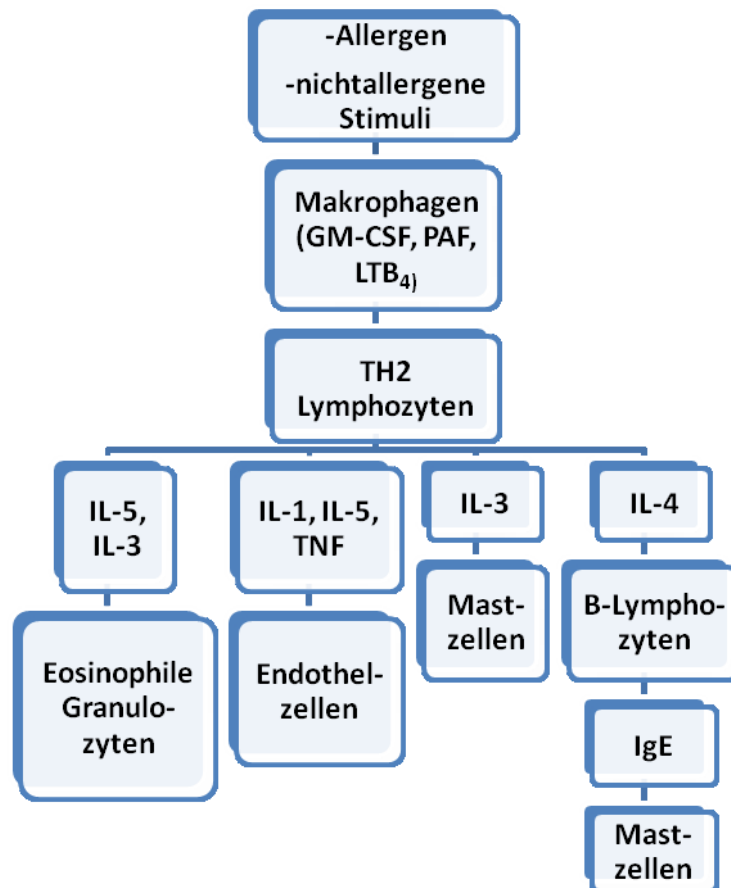


Abbildung 1: Entzündungszellen und deren Interaktion in der Pathogenese von Asthma: Modifiziert nach (3).

2. Bronchiale Hyperreaktivität

Wiederholter Allergenkontakt und die dadurch initiierte chronische Entzündung der Lunge führen zur Entstehung einer bronchialen Hyperreaktivität. Bei den meisten AsthmatikerInnen ist auch eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität, eine Überempfindlichkeit auf unspezifische, nichtallergene Reizstoffe oder auf Infekte nachweisbar. Durch die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine ins Gewebe werden Entzündungszellen angelockt und über die Stimulation der nervalen Bahn (Nervus vagus) werden nichtallergiebedingte Asthmaanfälle ausgelöst (11).

Bei 15 % der Erwachsenen ist im Methacholin-Provokationstest eine bronchiale Hyperreaktivität nachweisbar, wobei aber nur 5 % von ihnen tatsächlich an Asthma bronchiale erkranken (17).

Obstruktion

Die durch die Obstruktion bedingte Limitierung des Atemflusses wird durch die klassische Asthmatrias ausgelöst: Bronchospasmus, Hypersekretion mit Ödembildung und Schwellung der Schleimhaut (17).

Bronchospasmus und bronchiale Hyperreaktivität stehen gemeinsam mit entzündlicher Schleimhautschwellung im Vordergrund der Pathogenese des Asthma bronchiale (17). Zu einer Hypersekretion kommt es nur während des Asthmaanfalls, charakteristisch ist ein sehr zähes, glasiges Schleimsekret, das schwer abhustbar ist (11).

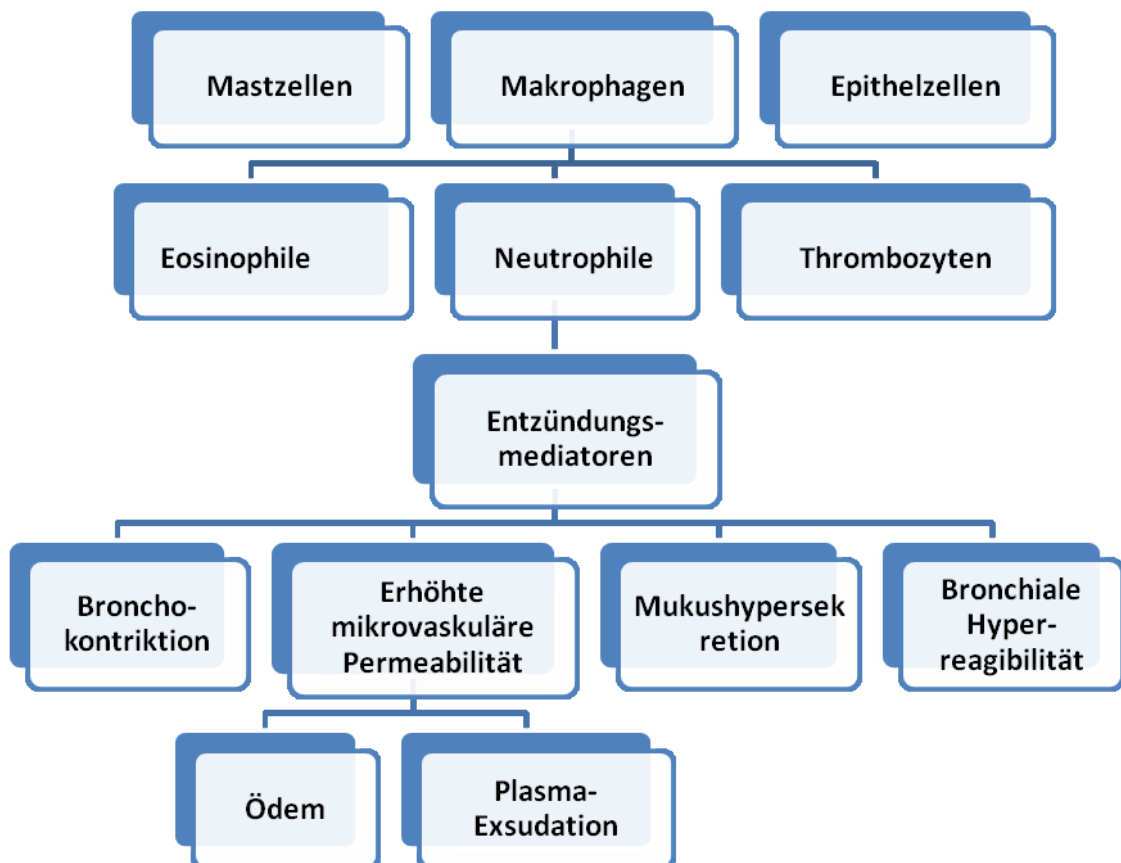


Abbildung 2: Entzündungsmediatoren des Asthma bronchiale in den Atemwegen:
Modifiziert nach (3).

Beim Asthma bronchiale unterscheidet man generell zwei wichtige Reaktionen:

1.) Sofortreaktion (frühe Asthmaantwort):

Binnen weniger Minuten nach Allergenkontakt löst IgE in Wechselwirkung mit spezifischen Allergenen eine Degranulation von Mastzellen aus und es kommt zur Freisetzung von Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen und dem plättchenaktivierenden Faktor. Durch diese Mediatorstoffe wird eine Bronchokonstriktion ausgelöst (12) (15), die als Sofortreaktion (early asthmatic reaction), welche nach 15-30 Minuten ihr Maximum erreicht und nach zirka zwei Stunden wieder abklingt, bezeichnet wird (12) (15). Das klinische Erscheinungsbild dieser durch den Bronchospasmus, Ödem und bronchialer Obstruktion geprägten Reaktion ist vor allem durch die Mediatorfreisetzung und die Aktivierung von Mastzellen und Basophilen geprägt (12) (15).

2.) Spätreaktion (späte Asthmaantwort):

Sie beginnt nach ca. 6-12 Stunden und wird als zweite Phase der Bronchokonstriktion beschrieben (late asthmatic reaction) (17).

Die Spätreaktion klingt innerhalb von 24 Stunden wieder ab und zeigt den typischen Ablauf einer protrahiert-verlaufenden Entzündungsreaktion. Für die Chronizität der Entzündung spielt diese Reaktion eine wichtige Rolle, da sie die Entstehung der bronchialen Hyperreagibilität mitbestimmt (3) (15).

1.1.5 Klinik

Das Hauptsymptom von Asthma bronchiale ist die anfallsartige Dyspnoe, die häufig nachts und in den frühen Morgenstunden auftritt (4) (12). Die Asthmaanfälle sind nachts gehäuft, da in der Nacht der Adrenalin Spiegel am niedrigsten und der Vagotonus am höchsten ist. Das Zusammenspiel dieser Faktoren kann eine Bronchokonstriktion bewirken (11).

Die typische Asthmabeschwerdesymptomatik ist gekennzeichnet durch Husten, expiratorischen Stridor, Expektoration von zähem, glasigem Sputum und Druckgefühl im Thorax. Das charakteristische Asthmabild ist ein plötzliches Beschwerdebild im Anfall worauf ein symptomfreies Intervall folgt (4) (12) (20).

Der Status asthmaticus, ein lebensbedrohlicher Asthmaanfall, ist charakterisiert durch Sprechdyspnoe, Agitiertheit, gesteigerte Atemfrequenz, stark abgeschwächtes Atemgeräusch („silent lung“), Tachykardie, stark erniedrigte Peak-Flow-Werte, arterielle Hypoxie und einen Anstieg des PaCO₂ (17) (20).

1.1.6 Diagnostik

Beim Auskultieren der Lunge kann man ein expiratorisch betontes, beidseitiges Giemen, Pfeifen oder Brummen feststellen. Manche PatientInnen weisen im klinischen Untersuchungsbild ein verlängertes Expirium, einen hypersonoren Klopfeschall oder einen Zwerchfelltiefstand auf (4) (6).

Eine Lungenfunktionsüberprüfung dient einerseits zur Diagnosesicherung und andererseits zur Bestimmung des Schweregrades einer Atemwegsobstruktion und sollte daher zur Standarduntersuchung gehören. Die Einsekundenkapazität FEV₁ beschreibt das Volumen, das nach maximaler Inspiration innerhalb der ersten Sekunde durch eine maximal willkürliche Expiration ausgeatmet werden kann. Sie ist ein Parameter zur Erkennung von obstruktiven Lungenfunktionsstörungen (4) (20) (21).

Die Peakflowmetrie ist eine einfache Methode für die Selbstkontrolle der Atemflussbehinderung, insbesondere der großen Atemwege, und kann von PatientInnen zuhause selbstständig durchgeführt werden. Charakteristisch bei unzureichend behandelten AsthmatikerInnen sind morgendliche niedrige Werte sowie Tagesschwankungen über 20 % der Messwerte (12) (21).

Bei den Laboruntersuchungen ist zu bedenken, dass beim extrinsischen Asthma das Gesamt-IgE der PatientInnen erhöht sein kann. Kommt es zu einer Asthmaexazerbation, so können auch Leukozyten, Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein erhöht sein. Eine Routineuntersuchung zum Nachweis oder Ausschluss allergischer Ursachen ist der perkutan durchgeführte Pricktest. Des Weiteren kann spezifisches IgE im Serum bestimmt werden (12) (20).

Im Thoraxröntgen können bei AsthmatikerInnen Zeichen der Überblähung sichtbar sein.

Vor allem aber dient dieses bildgebende Verfahren in der Differentialdiagnostik zum Ausschluss anderer Ursachen wie Stenosen der großen Atemwege oder zur

Erkennung von Komplikationen wie Pneumonie, Atelektasen oder Pneumothorax (17) (22).

Zusammenfassend sind Anamnese, körperliche Untersuchung, Lungenfunktionsprüfung und Allergiediagnostik zur Sicherung der Asthadiagnose wichtig (12) (20).

1.1.7 Therapie

Für die richtige Therapie von Asthma teilt man die Krankheit in verschiedene Schweregrade ein, unter Miteinbeziehung von Symptomen, Häufigkeit der Asthmaanfälle und Lungenfunktion (18) (23). Zur Therapie des Asthma bronchiale gehören sowohl die medikamentöse Behandlung, bestehend aus einer bedarfsweisen Anfallstherapie (=Relievertherapie) und einer Langzeittherapie (=Controllertherapie), als auch nicht pharmakologische Maßnahmen wie Reizabschirmung, krankengymnastische Atemtherapie, PatientInnen Schulung und Hyposensibilisierung (18) (23) (24) (25).

Schweregrad	Symptome Tag	Symptome Nacht	Lungenfunktion FEV1 bzw. PEF (% des Sollwerts)
I: intermittierend	Weniger als 2 x pro Woche	Weniger als 2 x pro Monat	Mehr als 80 %
II: persistierend leicht	Weniger als 1 x pro Tag	Mehr als 2 x pro Monat	Mehr als 80 %
III: persistierend mittelgradig	Täglich	Mehr als 1 x pro Woche	Mehr als 60 % und weniger als 80 %
IV: persistierend schwer	Ständig	Häufig	Weniger als 60 %

Tabelle 1: Schweregrade des Asthma bronchiale (Deutsche Atemwegsliga, 1998):
Modifiziert nach (22).

Controllertherapie:

In der Controllertherapie setzt man anti-inflammatorische Medikamente und langwirksame Bronchospasmolytika ein.

Dabei verwendete Substanzen sind mitunter inhalative Glukokortikoide, Cromone, Leukotrienantagonisten und monoklonale IgE-Antikörper bei allergischem Asthma (25) (26).

Langwirksame β_2 -Sympatomimethika und retardierte Theophylline zählen auch zu den Controllern, da sie in der Langzeittherapie zur Unterstützung der Verlaufskontrolle dienen. Langwirksame β_2 -Sympatomimethika zeigen jedoch deutlich mehr Wirksamkeit als Theophylline, die kaum mehr einen Stellenwert in der Asthmatherapie haben (26).

Relievertherapie:

Bronchodilatatorisch wirksame Medikamente wie kurzwirksame inhalative β_2 -Sympathomimetika und inhalative Anticholinergika lösen Bronchospasmen und sind zur Relievertherapie bestens geeignet (27) (28).

Die geeignetste Darreichungsform von Medikamenten in der Asthmatherapie ist die Verabreichung per inhalationem. Diese lokale Darreichungsform ist deswegen sehr gut geeignet, da es in dieser Form zu geringen systemischen Nebenwirkungen kommt (12) (25) (29).

10-40 % der inhalierten Substanz gelangt in den respiratorischen Bereich und dieser Anteil kann demnach therapeutische Wirksamkeit zeigen. Der restliche Prozentsatz verteilt sich im Bereich des Mundes und Oropharynx sowie des übrigen Verdauungstraktes. Von diesem verschluckten Anteil des Wirkstoffes kommt aber aufgrund des hohen First-Pass-Effekts nur ein geringer Teil in den systemischen Kreislauf (3) (30).

1.1.7.1 Anti-inflammatorische Therapie

Kortikosteroide

Für die anti-inflammatorische Therapie von Asthma bronchiale sind inhalative Kortikosteroide derzeit die wirksamste Substanz (26).

Sie werden inhalativ verwendet, weil sie in der Lunge eine sehr hohe topische Wirksamkeit aufweisen und zu wenigen systemischen Nebenwirkungen führen

(31) (32). Bei einer Gabe von topischen Glukokortikoiden werden die bronchiale Hyperreagibilität verringert, die Lungenfunktion verbessert, die Exazerbationsrate vermindert und die Lebensqualität verbessert (31) (32) (33).

Inhalative Glukokortikoide werden vor allem zur Dauertherapie eingesetzt und werden erst nach einigen Tagen klinisch wirksam (11) (31). Das Maximum einer topischen Kortikosteroidtherapie ist somit frühestens nach 3-4 Wochen erreicht, daraus folgt, dass inhalative Glukokortikoide für einen akuten Asthmaanfall therapeutisch nicht geeignet sind. Man sollte bei der topischen Glukokortikoidgabe eine maximale Tagesdosis von 1,5-2 mg nicht überschreiten (11) (26) (31).

Durch Gabe von topischen Glukokortikoiden kann es jedoch zu unerwünschten Nebenwirkungen, wie der oropharyngeale Kandidiasis (Präventive Maßnahme: Inhalation vor dem Essen), Heiserkeit, Suppression der Nebennierenrinde (jedoch selten bei Tagesdosen unter 1 mg) und Osteoporose (bei Langzeittherapie) kommen (11) (17) (26). Die Gabe eines oralen Glukokortikoids kann in jeder Asthmastufe zur Behandlung von Exazerbationen notwendig sein. Dabei werden Dosen von 50 mg Prednisolon pro Tag gegeben, wobei der weitere individuelle Verlauf die Dosisreduktion bestimmt (17) (26) (31).

Beim Status asthmaticus ist eine intravenöse Therapie mit Glukokortikoiden unverzichtbar (17).

Cromone

Dinatriumcromoglicicum(DNCG) oder Nedocromil haben ein schwächeres Wirkungsprofil als topische Glukokortikoide (34). Sie wirken inhibitorisch auf Entzündungszellen und lösen eine Interaktion mit sensorischen Nerven aus. Den Einsatzbereich dieser Medikation stellt vor allem leichtes, allergisches Asthma im Kindesalter dar (3) (34). Cromoglycat wird per inhalationem verabreicht und führt zu einer Hemmung der Freisetzung von Mediatorsubstanzen aus den Mastzellen (Mastzell-Stabilisator) (30).

Antileukotriene

Eine der bedeutendsten Effektormediatoren im Rahmen der Asthmatherapie sind die Leukotriene (17) (35). Antileukotriene stellen somit die zweitbesten Entzündungshemmer nach den inhalativen Glukokortikoiden dar. In Studien wurde bewiesen, dass Antileukotriene die Atemwegsentzündung verringern, die

Lungenfunktion verbessern und das Auftreten von Exazerbationen reduzieren können (36) (37). Durch eine Kombination von Antileukotrien-C4, -D4 und -E4 ist eine Veränderung der Leukotriensynthese bzw.- wirkung auf unterschiedlichen Ebenen möglich (3).

1.1.7.2 Bronchodilatatorische Therapie

β_2 -Sympathomimetika

β_2 -Sympathomimetika haben eine aktive bronchodilatatorische Wirksamkeit (30). Als inhalative, langwirksame β_2 -Sympathomimetika sind Salmeterol und Formoterol in Verwendung (11). Salmeterol und Formoterol haben eine Wirkdauer von etwa 12 Stunden und sind damit sehr gut wirksam bei PatientInnen, die unter nächtlichen Asthmabeschwerden leiden (38) (39). Sie führen aber zu einer Bronchodilatation, die sehr lange anhält und dadurch eine Entzündungsreaktion maskieren kann, weshalb langwirksame β_2 -Sympathomimetika nur bei gleichzeitiger Glukokortikoidtherapie verwendet werden dürfen (38) (39).

Es gibt jedoch auch inhalative Kombinationspräparate aus Glukokortikoiden und lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika. Eine Nebenwirkung von lang wirksamen β_2 -Sympathomimetika kann die Entwicklung einer Toleranz des broncho- protektiven Effekts gegenüber konstringierenden Stimuli sein (3).

Zum Abfangen einer drohenden Asthmaattacke verwendet man kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika, da sie ihre Wirkung rasch entfalten und eine gute therapeutische Bandbreite aufweisen (40).

Theophyllin

Xanthin-Derivate führen zu einer Bronchodilatation, sind jedoch weniger wirksam als β_2 -Sympathomimetika. Sie haben auch eine anti-inflammatorische Komponente und werden deswegen zur Controllertherapie des Asthma bronchiale verwendet (3). Theophyllin hat eine schwächere Wirksamkeit als die topischen Glukokortikoide. Nebenwirkungen, die unter Theophyllintherapie auftreten können, sind: gastrointestinale Beschwerden, Herzrhythmusstörungen, Unruhe, Schlafstörungen und generalisierte Krämpfe (bei zu hoher Serumkonzentration) (3). Auf Grund der geringen therapeutischen Breite bei vergleichsweiser geringer Wirkung

spielt Theophyllin bei Kindern keine und bei Erwachsenen eine untergeordnete Rolle in der Asthmathherapie (17). Daher ist dieses Medikament derzeit nur als Reserveoption ab Stufe 3 im Asthmatherapieschema vorgesehen. Durch Theophyllin steigt das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko, weshalb es derzeit sowohl in der Langzeittherapie als auch in der Anfallstherapie nur Mittel letzter Wahl ist (17).

Anticholinergika

Anticholinergika wie Ipratropiumbromid (kurz wirksam) und Tiotropiumbromid (lang wirksam) besitzen eine schwächere Wirksamkeit als β_2 -Sympathomimetika, haben dafür aber auch weniger unerwünschte Nebenwirkungen (3). Auf Grund der schwächeren Wirksamkeit bei Asthma bronchiale befinden sie sich derzeit noch nicht in der Stufentherapie (17). Die beiden Wirkstoffe Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid gehören zu den Atropin-Derivaten und sind Muskarinrezeptor-Antagonisten, welche parasympholytisch wirken (29). Ein großer Vorteil von Tiotropium ist die lange Wirkdauer, sodass eine Inhalationsdosis pro Tag ausreichend ist (41).

Stufe 1	Inhalation von schnellwirksamen β_2 -Sympathomimetika (Salbutamol, Terbutalin,...) bei Bedarf.
Stufe 2	Schnellwirksames β_2 -Sympathomimetikum bei Bedarf + niedrige Dosierung eines inhalativen Glukokortikoids (Budesonid, Beclometasondipropionat,...) oder Gabe von Leukotrien-Antagonisten.
Stufe 3	Schnellwirksames β_2 -Sympathomimetikum bei Bedarf + niedrige Dosierung eines inhalativen Glukokortikoids plus ein langwirksames β_2 -Sympathomimetikum. Alternativ ein höher dosiertes inhalatives Glukokortikoid oder zusätzlich zum niedrig dosierten Glukokortikoid ein Leukotrienantagonist oder Retardtheophyllin.
Stufe 4	Zusätzlich zur Stufe 3: hohe Dosierung von inhalativem Glukokortikoid mit langwirksamem β_2 -Sympathomimetikum. Alternative Gabe von Leukotrienantagonisten oder Retardtheophyllin.
Stufe 5	Zusätzlich zur Stufe 4: Glukokortikoid p.o. und bei Bedarf ein Anti-IgE-Präparat.

Tabelle 2: Die Therapie von Asthma bronchiale muss stufenweise angepasst werden, je nach Schweregrad der Erkrankung. 5-Stufen-Anpassung nach GINA-Leitlinien 2006 / 2012, modifiziert nach (17) (26).

1.1.8 Parameter zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit

Wichtige Parameter um die Wirksamkeit klinischer Studien zu Asthma bronchiale und Biologika zu bewerten sind die Beschwerdesymptomatik, der Asthma Kontrollfragebogen, die Lungenfunktion, der Peak-Flow und die bronchiale Hyperreaktivität. Der Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität der Asthma-PatientInnen, bei dem die Bewertung von 1 bis 7 erfolgt. Je niedriger der Wert desto schwerer ist die Beeinträchtigung. Eine Veränderung des Wertes um 0,5 wird als klinisch relevant gesehen (42).

1.1.9 Neue Perspektiven in der Asthma Therapie

Die Prävalenz des Asthma bronchiale steigt kontinuierlich. Bei einem Großteil der PatientInnen kommt es durch die aktuelle Standardtherapie zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik. Ein kleiner Prozentsatz der AsthmatikerInnen ist jedoch von der schwersten Form der Krankheit betroffen. Bei diesen PatientInnen kommt es trotz korrekter Anwendung der Asthma-standardtherapie zu keinem entsprechenden Therapieerfolg.

Die Asthmasymptome bleiben bestehen und die Lebensqualität dieser PatientInnen kann auf diese Weise kaum verbessert werden. PatientInnen mit nicht ausreichend therapiertem Asthma bronchiale können ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen (26) (43).

Obwohl die Prävalenz des schweren persistierenden Asthma bronchiale relativ gering ist stellt diese Erkrankung eine immer größer werdende Belastung für das Gesundheitswesen dar (43).

Im Zuge der Standardtherapie des Asthma bronchiale können auch immer wieder Nebenwirkungen auftreten, die zu einem Abbruch der Behandlung führen können. Ein Beispiel dafür sind Nebenwirkungen von Glukokortikoiden wie oropharyngeale Kandidiasis, Heiserkeit, Suppression der Nebennierenrinde und Osteoporose (43).

Da man bei einigen Asthma-PatientInnen an die therapeutischen Grenzen stößt, versuchen biomedizinische Forschung und Pharmaindustrie neue Ansatzpunkte für die Asthmatherapie zu finden, und somit die Beschwerdesymptomatik der PatientInnen zu verringern und deren Lebensqualität zu verbessern (43).

Mit der Entwicklung der Biologika wird versucht in den frühen pathophysiologischen Verlauf des Asthma bronchiale einzugreifen. Es wurden bereits einige vielversprechende Ansatzpunkte gefunden, wobei die Verwendung von spezifischen Anti-IgE Antikörpern (Omalizumab) bereits als biologische Therapiemöglichkeit für allergisches Asthma zugelassen ist (44).

1.1.10 Studien am Tiermodell

Da in dieser Literaturarbeit auch Studien am Tiermodell beschrieben werden, sollen nachfolgend einige grundlegende Fakten dazu erläutert werden.

Das klassische Asthma-Tiermodell ist das Ovalbumin (OVA)-Modell bei der Maus. Dabei wird zur Sensibilisierung Ovalbumin / Aluminiumhydroxid (OVA) als Antigen intraperitoneal verabreicht und anschließend eine OVA-Antigenprovokation durch Verabreichung per inhalationem oder durch intratracheale Gabe durchgeführt. Durch die wiederholte OVA-Provokation wird eine chronische, asthmaähnliche Immunantwort ausgelöst.

Nach Wochen der Provokation entwickeln die Tiere eine Atemwegshyperreaktivität (AHR) auf Methacholin, schwere Atemwegsentzündungen und bilden vermehrt Sekret. Es kann zu einer Steigerung der Anzahl der Entzündungszellen (vor allem Eosinophile) und einer Schädigung des Lungengewebes kommen.

Des Weiteren können sich ein erhöhtes Serum - IgE und erhöhte Werte der pro-inflammatorischen Mediatoren wie NO und Th2-Zytokinen in Lunge und Serum zeigen. Es gibt invasive und nicht invasive Verfahren zur Messung der Überempfindlichkeit der Atemwege und zur Beurteilung der Infiltration der Entzündungszellen in den Atemwegen. Eine Möglichkeit zur Quantifizierung stellt die Bestimmung der Entzündungszellen in der bronchoalveoläre Lavage dar. Weiters können durch histopathologische Zellveränderungen in der Lunge spezifische Entzündungsmarker identifiziert und quantifiziert werden (45).

1.2 Biologika

Das zunehmende Wissen über die Pathogenese von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und deren molekularen Grundlagen führte zur Entwicklung der jüngsten Gruppe der anti-inflammatorischen Therapeutika, den Biologika (=Biopharmazeutika). Biologika sind biotechnologisch / gentechnisch hergestellte Nukleinsäuren und Proteine, die gezielt in die der Entzündungsreaktion zugrunde liegenden Mechanismen eingreifen, indem sie die an der Pathogenese beteiligten Zytokine oder deren Rezeptoren ausschalten (29).

1.2.1 IgE-spezifische Therapie

1.2.1.1 Eigenschaften und Aufbau

Das von B-Zellen gebildete Allergen-spezifische IgE bindet an hochaffinen FcεRI (FcεpsilonRI) Rezeptoren der Mastzellen und basophilen Granulozyten. Kommt es bei Allergenkontakt zur Kreuzvernetzung von Rezeptor-gebundenen IgE-Molekülen, wird die Aktivierung und Degranulation der Zelle induziert. Innerhalb von Minuten werden präsynthetisierte Entzündungsmediatoren freigesetzt, die sowohl die Früh- als auch die Spätreaktion der Asthmaantwort initiieren. Die Folgen der Mastzellaktivierung sind eine chronische Gewebseosinophilie und eine Bronchialwegsreorganisation (46).

Omalizumab (Xolair®) ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Anti-IgE-Antikörper (mAk), der mit dem Fc-Teil des freien IgE-Moleküls interagiert und dadurch die Bindung von IgE an die zellulären hochaffinen FcεRI-Rezeptoren der Mastzellen und basophilen Granulozyten blockiert (30).

Obwohl er freies IgE bindet, interagiert er nicht mit IgA, IgG oder zellgebundenem IgE. Omalizumab führt auch nicht zur Kreuzvernetzung von zellgebundenen IgE-Molekülen, welches die Degranulation der Zelle und die Freisetzung von allergischen Mediatoren induzieren würde. Omalizumab bewirkt somit eine Senkung der IgE-Spiegel im Serum und führt dadurch zur Hemmung der asthmatischen Früh- und Spätphaseantwort (6) (46).

Bisher ist Omalizumab für die Behandlung von moderatem bis schwer persistierendem allergischem Asthma bei Therapie-resistenten PatientInnen zugelassen. In den USA und in Kanada wurde die Zulassung bereits im Jahre 2003 erteilt, in Deutschland erfolgte die Zulassung 2005. Omalizumab wird subkutan verabreicht, wobei die Dosierung abhängig von Körpergewicht und Serum-IgE ist. Omalizumab hat eine Bioverfügbarkeit von 62 % und eine Halbwertszeit von 26 Tagen. Auftretende unerwünschte Nebenwirkungen sind Reaktionen am Injektionsort, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Pharyngitis, Husten, Bronchospasmus, Durchfall und Übelkeit (29).

1.2.2 Tumornekrosefaktor-alpha-spezifische Therapie

1.2.2.1 Aufbau

Tumornekrosefaktor (TNF) - alpha ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das eine zentrale Rolle bei der Regulation des Immunsystems spielt. Chronisches Asthma ist meist mit einer Atemwegseosinophilie verbunden. Geht die Krankheit in einen Phänotyp mit einer schweren Ausprägungsform über, kommt es auf zellulärer Ebene zu einer Verschiebung in Richtung Neutrophilie, wobei die Eosinophilie auch weiterhin bestehen bleiben kann. Interessanterweise korreliert die Anzahl der Neutrophilen mit dem Ausmaß der Atemwegsschädigung und der reduzierten Reaktion auf Kortikosteroide. Es wird vermutet, dass dieser Veränderung eine vermehrte Produktion an TNF-alpha und Interferon (IFN) – gamma zugrunde liegt, der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt.

Zu den TNF-alpha-Antagonisten zählen Infliximab, Adalimumab und Etanercept (29) (47).

Infliximab (Remicade ®) wird biotechnologisch / gentechnisch hergestellt und ist ein chimärer, monoklonaler IgG-Antikörper gegen TNF-alpha. Er besteht zu etwa 70 % (vor allem die Fc-Region) aus menschlichen Anteilen und zu etwa 30 % (besonders die variablen Anteile der Fab-Fragmente) aus murinen Bestandteilen (29) (48).

Adalimumab (Humira ®) ist ebenfalls ein monoklonaler IgG-Antikörper gegen TNF- α , der nur aus humanen Anteilen aufgebaut ist (29).

Etanercept (Enbrel®) ist ein dimeres Fusionsprotein, das aus zwei extrazellulären Liganden des menschlichen p75 TNF-Rezeptors besteht, der mit einem Fc-Anteil des menschlichen IgG verbunden ist (29) (49).

1.2.2.2 Eigenschaften, Wirkung und Dosierung

TNF- α wird von zahlreichen Zelltypen gebildet. Im Zuge der Pathogenese von Asthma bronchiale können aktivierte Makrophagen, aber auch T-Lymphozyten und Mastzellen als Hauptbildungsorte genannt werden.

Eine bedeutende Eigenschaft des Infliximab ist die große Bereitschaft sich hochaffin an freies und zellgebundenes TNF- α zu binden (29). Infliximab hemmt auf diese Weise den pro-inflammatorischen Effekt von TNF- α auf Zellen wie Endothelzellen, Granulozyten, Makrophagen und T-, B- und NK-Zellen. Nach der Bindung von Infliximab an die Zellmembran werden diese Zellen entweder apoptotisch und sterben ab oder werden durch das Komplementsystem lysiert. Dies erklärt die antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung von Infliximab. Infliximab wird intravenös durch Infusion über eine Zeitspanne von etwa 2 Stunden verabreicht. Die Medikamentengabe beginnt mit einer Dosierung von 3-5mg / kg in den Wochen 0, 2 und 6 und wird anschließend im Intervall von 8 Wochen verabreicht (29).

Adalimumab weist analoge pharmakologische Effekte wie Infliximab auf. Es wird subkutan verabreicht wobei 40 mg jede 2. Woche gegeben werden.

Etanercept entfaltet seine Wirkung indem es an freies TNF- α bindet und so die Interaktion des freien TNF- α mit den membrangebundenen TNF- α -Rezeptoren unterbindet (29). Daraus ergibt sich wiederum die antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung. Etanercept wird ebenfalls subkutan mit einer Dosis von 2x25mg / Woche verabreicht (29).

1.2.2.3 Pharmakokinetik

Infliximab hat eine Halbwertszeit von 9 Tagen und die Bioverfügbarkeit liegt aufgrund der intravenösen Verabreichung bei 100 % (29).

Die Bioverfügbarkeit von Adalimumab liegt bei 64 % bei einer Halbwertszeit von 14 Tagen. Etanercept hat eine Bioverfügbarkeit von 76 % bei einer Halbwertszeit von 70 Stunden (29).

1.2.2.4 Indikationen der TNF-alpha-Antagonisten

TNF- α -Antagonisten zeigen ihre Wirksamkeit bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Krankheitsbildern. Infliximab, Adalimumab und Etanercept werden derzeit bei rheumatoider Arthritis, Arthritis psoriatica und ankylosierender Spondylitis angewandt. Infliximab wird auch bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Psoriasis verwendet. Da es bei diesen Beschwerdebildern zu einem destruktiven Entzündungsprozess kommt, kann dies durch TNF- α -Antagonisten am schnellsten und am effektivsten gestoppt werden. Eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten ist jedoch ausnahmslos symptomatisch, denn der Erkrankungsfortschritt wird dadurch nicht aufgehalten (47) (50).

1.2.2.5 Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen

Durch die Gabe von Infliximab kann es zu Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen, Übelkeit, Urtikaria und Bronchospasmus kommen (29) (51). Etanercept und Adalimumab können durch ihre subkutane Gabe zu entzündlichen Reaktionen am Injektionsort führen. Prinzipiell besteht eine erhöhte Gefahr von Infektionen verschiedenster Art wie unter anderem Atemwegs- und Urogenitalinfektionen, Tuberkulose, Herpes simplex, Pilzinfektionen und opportunistischen Infektionen (29) (49). Diese erwähnten, unerwünschten Nebenwirkungen kommen jedoch mit Ausnahme der Infusionsreaktion bei Infliximabgabe, die bei 10-20 % der PatientInnen auftritt, selten vor (29) (49) (51).

1.2.2.6 TNF-alpha im Tiermodell

In einer Studie von Nam et al. wurde getestet, ob Etanercept die Atemwegsentzündung und bronchiale Hyperreaktivität bei Mäusen mit Ovalbumin-induziertem Asthma hemmt. Dazu wurden die Mäuse intraperitoneal mit Etanercept behandelt (52).

In der Etanercept-behandelten Gruppe kam es zu einem statistisch signifikanten Abfall in der Gesamtanzahl an Entzündungszellen, vor allem an Eosinophilen in der bronchoalveolären Lavage Flüssigkeit (BAL), jedoch zu keiner signifikanten Abnahme der bronchialen Hyperreaktivität.

Es kam aber zur Reduktion von IL-4, IL-5 und IL-13 in der BAL Flüssigkeit, woraus geschlossen wurde, dass die Behandlung mit Etanercept zu einer Unterdrückung der Atemwegsentzündung führt, die durch die Regulierung der TH2-Zytokinproduktion und Adhäsionsmolekülexpression vermittelt wird (52).

Deveci et al. versuchten in einer Arbeit den anti-inflammatorischen Effekt von Infliximab bei Mäusen mit akutem Ovalbumin-induzierten Asthma zu evaluieren (49). Vor der Sensibilisierung mit Ovalbumin, wurde eine Gruppe mit niedrig-dosiertem (2,5 mg / kg), die zweite Gruppe mit hochdosiertem (6,25 mg / kg) Infliximab i.p. behandelt. Kontrolltieren wurde physiologische Kochsalzlösung i. p. verabreicht. Mit diesem Asthmodell konnte ein signifikanter Abfall der Neutrophilen und Eosinophilen in der bronchoalveolären Lavage in der niedrig- und hochdosierten Infliximab Gruppe erzielt werden. Daraus lässt sich schließen, dass Anti-TNF-alpha Medikamente einen beträchtlichen anti-inflammatorischen Effekt bei der Allergen-induzierten Inflammationen der Lunge im Tiermodell aufweisen (53). Ähnliche Ergebnisse zur Wirkweise von Infliximab wurden auch von Cai et al. in einem Ovalbuminmodell in der Ratte erzielt (54).

1.2.3 Interleukin-13-spezifische Therapie

1.2.3.1 Eigenschaften und Vorkommen

Das menschliche Interleukin-13 (IL-13) ist ein 17-kDa Glykoprotein, und zählt wie IL-4 und IL-5 zu den Th2-Zytokinen (55). Es wird vor allem von Th2-polarisierten CD4⁺ T-Zellen, Th1-polarisierten CD4⁺ T-Zellen und CD8⁺ T-Zellen, aber auch von NK-Zellen, Eosinophilen, Mastzellen und Basophilen produziert und sezerniert (56).

IL-13 hat diverse Funktionen, die in der Entstehung von allergischem Asthma relevant sind. Unter anderem führt IL-13 zu epithelialen Zellveränderungen wie

Schleimüberproduktion, Atemwegsentzündung, bronchialer Hyperreaktivität und Gewebsfibrose (55) (56). IL-13 stimuliert die Freisetzung anderer Mediatoren des Atemwegepithels wie Leukotriene, Chitinasen und Adenosine, und fördert somit die Kontraktion der glatten Muskulatur (55) (56).

1.2.3.2 Aufbau und Pharmakokinetik

Anrukinzumab (IMA 638) ist ein voll humanisierter IgG1 Antikörper der an verschiedene Epitope bindet und die Bioaktivität von IL-13 neutralisiert.

Tralokinumab (CAT-254) ist ein menschlicher Anti-IL-13 monoklonaler Antikörper, welcher potent und spezifisch IL-13 neutralisiert (56) (57).

Die Halbwertszeit von Tralokinumab beträgt 12-17 Tage und ist dosisunabhängig (58).

Pitrakinra (Aerovant™) ist ein humaner rekombinanter Rezeptorantagonist, welcher sowohl die Wirkung von IL-4 als auch von IL-13 durch seine Blockade von IL-4R α hemmt (56). Es wird also somit die durch IL-4 und IL-13 verursachte Entzündung verhindert (55).

Lebrikizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der speziell an IL-13 bindet und sich in der Entwicklung zum Therapeutikum für Asthma bronchiale befindet. Es wurde bewiesen, dass Lebrikizumab das menschliche IL-13 mit einer hohen Affinität bindet und so die Wirkung von diesem Zytokin neutralisiert (56).

AMG-317 ist ähnlich dem Pitrakinra ein voll humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen IL-4R α gerichtet ist und die IL-4 und IL-13 spezifischen Effekte neutralisiert (56).

1.2.3.3 Die Blockade von IL-13 im Tiermodell

Gauvreau et al. testeten an Tiermodellen den Zusammenhang von IL-13 und Asthma (59). Dafür wurden die humanisierten IgG-Antikörper IMA-638 (Anrukinzumab) und IMA-026 verwendet, die an verschiedene Epitope binden und die Bioaktivität von IL-13 neutralisieren. 56 Tiere mit mildem atopischen Asthma wurden in 2 doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien untersucht. Die Medikamente wurden an den Tagen 1 und 8 verabreicht und eine Allergenprovokation wurde an den Tagen 14 und 35

durchgeführt. Die Behandlung mit IMA-026 reduzierte die asthmatische Reaktion weder am Tag 14 noch am Tag 35. Es gab keine Wirkung beider Antikörper auf Allergen-induzierte Atemwegshyperreaktivität oder Sputumseosinophilie (59).

In einer weiteren experimentellen Studie von Yang et al. wurde ein neutralisierender Ratten-Anti-Maus-IL-13 mAk erzeugt und dessen Wirkung in einem chronisch asthmatischen Mausmodell untersucht (60).

Chronische asthmaähnliche Antworten wurden bei Ovalbumin-sensibilisierten Mäusen durch wiederholte intranasale OVA-Provokation ausgelöst. Nach Wochen der Provokation entwickelten die Mäuse eine AHR auf Methacholin, schwere Atemwegsentzündungen, vermehrte Schleimproduktion und subepitheliale Fibrosen. Wenn zum Zeitpunkt der jeweiligen intranasalen OVA-Provokation auch ein Anti-IL-13-Antikörper gegeben wurde kam es zu einer signifikanten Verminderung von AHR und eosinophilen Entzündungen sowie auch der pro-inflammatorischen Zytokinproduktion, dem Serum-IgE und Atemwegsremodeling (60).

Die Arbeitsgruppe um Blanchard et al. stellte das therapeutische Potential von CAT-354 (Tralokinumab) in einem Mausmodell dar (61). Intratracheale Gabe von menschlichem IL-13 induzierte Atemwegs- und Speiseröhrenentzündungen. Den Mäusen wurde an den Tagen 1 und 3 eine intraperitoneale CAT-354-Injektion verabreicht und humanes IL-13 wurde intratracheal an den Tagen 2 und 4 verabreicht. Es wurden die AHR auf Methacholin, die Atemwegseosinophilie in der BAL und die Metaplasie evaluiert. Eine Dosis von 25 Mikrogramm des humanen IL-13 war ausreichend um AHR, Metaplasie und ösophageale Eosinophilie zu erzeugen. Durch die Vorbehandlung mit CAT-354 kam es jedoch zu einer signifikanten Reduktion der Entzündungsreaktion. Diese Ergebnisse zeigen, dass Anti-humanes-IL-13 (CAT-354) eine potentielle therapeutische Behandlung von allergischen Lungenerkrankungen sein könnte (61).

1.2.4 Interleukin-5-spezifische Therapie

1.2.4.1 Aufbau und Eigenschaften

Interleukin-5 (IL-5) ist ein Wachstumsfaktor für eosinophile Granulozyten und spielt eine wichtige Rolle sowohl in der Entwicklung der Eosinophilen als auch bei ihrer Freisetzung aus dem Knochenmark. Ferner beeinflusst IL-5 ihre Bindung an endotheliale Zellen in den post-kapillären Venolen und reguliert die Aktivierung und Sekretion der Zellen. Eosinophile Granulozyten sind bekanntlich bedeutende Effektorzellen in der Pathogenese von Asthma bronchiale (62).

IL-5 Antikörper wie Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab wurden mit dem Ziel, Eosinophilie-bezogenen Entzündungen bei Asthma-PatientInnen vorzubeugen, entwickelt (62). Der Interleukin-5-Rezeptor besitzt eine IL-5-spezifische α -Untereinheit, die für die Bindung des Liganden entscheidend ist (63).

Mepolizumab (voraussichtlicher Handelsname: Bosatria) ist ein voll humanisierter monoklonaler Antikörper vom Typ IgG1 κ , der freies IL-5 effektiv bindet und dadurch die Bindung an die α -Kette des IL-5 Rezeptorkomplex auf der eosinophilen Zelloberfläche verhindert (64).

Reslizumab (CinquilTM) ist ebenfalls ein humanisierter monoklonaler Antikörper mit potenten Interleukin-5 neutralisierenden Effekten der zur Behandlung von schwer therapierbarem Asthma eingesetzt wird (62). Ferner wurde in Studien an Mäusen, Affen und Meerschweinchen eine sehr lange Wirkdauer für Reslizumab beschrieben (62).

Der dritte Vertreter Benralizumab ist ein humanisierter IgG1 κ Klasse mAk, der ein Epitop auf der IL-5R-alpha-Kette (die sich in der Nähe der Bindungsstelle des authentischen IL-5 befindet) erkennt. Die Bindung von Benralizumab verhindert somit die Bindung von IL-5 an den Rezeptor und hemmt dadurch die Liganden-induzierte Signaltransduktion durch den IL-5 Rezeptor (65).

1.2.4.2 Anwendungsbereiche und Wirkung

IL-5 und IL-5-Rezeptoren sind wichtige Komponenten der allergischen und inflammatorischen Immunantwort. Aus diesem Grund kommt die Anti-IL5-Therapie vor allem bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen wie den eosinophilen gastrointestinalen Erkrankungen, sowie Asthma, atopischer Dermatitis, COPD,

Hypereosinophilie-Syndrom, Churg-Strauss Syndrom und eosinophiler nasaler Polyposis zum Einsatz.

Kortikosteroide stellen zwar die primäre Therapiewahl dieser Krankheitsbilder dar, da es aber bei einer beträchtlichen Anzahl von PatientInnen zu einem Therapieversagen und zum Auftreten von starken Nebenwirkungen kommt wird ständig nach alternativen Therapeutika gesucht. Für die beiden mAk Mepolizumab und Reslizumab wurde die Fähigkeit, die Blut- und Gewebseosinophilie zu senken, bereits in klinischen Studien bewiesen. Mepolizumab und Reslizumab befinden sich derzeit in multiplen Phase-3-Studien, welche aktiv PatientInnen rekrutieren (66).

1.2.4.3 Pharmakokinetik und Dosierung

Die pharmakokinetische Wirkung von Mepolizumab wurde in klinischen Studien bei einer Dosierung von 0,05-10 mg / kg und für Einzeldosen von 250 mg, 750 mg und 1500 mg getestet. Mepolizumab wird langsam eliminiert. Die Angaben über die Halbwertszeit sind sehr unterschiedlich, in der Literatur werden Werte von 2 bis 20 Tagen angegeben. Die Bioverfügbarkeit war bei subkutaner Injektion 64-75 % und bei intramuskulärer Injektion 81 % (64).

Die terminale Halbwertszeit von Reslizumab betrug bei Asthma-PatientInnen ca. 25 Tage und Reslizumabdosen von 0,3 mg / kg oder mehr führten zu einer Abnahme der peripheren Bluteosinophilie. Eine maximale Unterdrückung der Bluteosinophilie wurde bei einer Dosis von 1,0 mg / kg beobachtet und konnte für mindestens 4 Wochen nach Gabe aufrechterhalten werden (67).

Reslizumab wurde auch in einer Reihe von Tiermodellen getestet. So wurde beispielsweise die pulmonale Eosinophilie bei allergischen Mäusen und Affen nach einer einmaligen Dosis von Reslizumab gehemmt (62).

1.2.5 Interleukin-4-spezifische Therapie

1.2.5.1 Aufbau

Interleukin-4 (IL-4) ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das von T-Lymphozyten, aktivierten Mastzellen und Basophilen produziert wird (68).

Pascolizumab ist ein humanisierter, monoklonaler IL-4 Antikörper, der die Interaktion von IL-4 mit seinem Rezeptor blockiert und dabei sowohl die Frühphase des Asthma bronchiale als auch die später auftretende Eosinophilie hemmt (69).

Altrakinept ist ein rekombinanter, humaner, löslicher IL-4 Rezeptor, welcher endogen produziertes IL-4 bindet und neutralisiert (70).

1.2.5.2 Eigenschaften, Vorkommen und Wirkung

Erhöhte IL-4 Spiegel werden mit einer vermehrten Schleimproduktion und Kontraktion der glatten Muskulatur in den Atemwegen in Verbindung gebracht. Daraus wird geschlossen, dass TH2-Zytokine (vor allem IL-4 und IL-13) in der Pathogenese des Asthma bronchiale eine zentrale Rolle als pro-inflammatorische Mediatoren spielen (68).

IL-4 ist maßgeblich an der Frühphase des Asthma bronchiale beteiligt, hauptsächlich wegen seiner Effekte auf die eosinophile Chemotaxis und die Entwicklung der T-Zell Antwort. Gemeinsam mit anderen Zytokinen (IL-5 und IL-13) induziert es die Entwicklung von allergisch bedingten entzündlichen Erkrankungen. IL-4 fördert die Differenzierung von TH-Zellen zu Typ 2 Helfer Zellen, welche für die Initiierung und Aufrechterhaltung der Asthmaantwort (Atemwegsentzündung, Obstruktion, Hyperreaktivität) mitverantwortlich sind (69).

1.2.5.3 Anti-IL-4-Therapie im Tiermodell

In einer Studie von Tomkinson et al. wurde bewiesen, dass OVA-sensibilisierte Mäuse, die mit Anti-IL-4 behandelt wurden, signifikant weniger IgE im Serum aufwiesen als die Kontrollgruppe ($p < 0.05$). Daraus folgerte man, dass Anti-IL-4 möglicherweise als Prophylaxe bei Asthma und allergischen Erkrankungen verwendet werden könnte (71).

Ferner haben Studien zur in-vivo-Pharmakokinetik und Sicherheit bei Affen gezeigt, dass der Anti-IL-4 mAk Pascolizumab gut vertragen wurde und keine unerwünschten Nebenwirkungen nach bis zu 9-monatigen Behandlungen verursacht. Zusammenfassend ist Pascolizumab ein humanisierter Anti-IL-4-mAk,

der die Th-2-Zell-Aktivierung und die IgE-Produktion hemmen kann. Weitere klinische Studien sind notwendig um die Wirksamkeit von Pascolizumab für Asthma zu testen (69). Daten über die Wirksamkeit von Pascolizumab in der klinischen Anwendung stehen leider noch aus.

Eine Studie von Hahn et al. untersuchte das therapeutische Potential der IL-4 / IL-13-Hemmung in einem Asthma-Mausmodell mit persistierenden pathologischen Atemwegsveränderungen (72). Die Mäuse wurden dazu mit Ovalbumin sensibilisiert und mit IL-4 / IL-13-Hemmern behandelt. Die Hemmung des IL-4 / IL-13-Systems während der allergischen Sensibilisierungsphase ergab eine dosisabhängige Reduzierung des Ovalbumin-spezifischen IgE's, eine Hemmung der Atemwegseosinophilie, eine Abnahme der IL-5 Level und eine Abnahme der IL-4-sezernierenden CD4⁺-T-Zellen. Darüber hinaus kam es zur Reduktion einer globalen Zellmetaplasie und der Atemwegsreaktionsfähigkeit auf Methacholin. Die offensichtliche Hemmung der bronchialen Inflammation zeigte allerdings nur geringe Auswirkungen auf die Symptomatik der Tiere. Obwohl die Hemmung des IL-4 / IL-13-Systems den allergischen Phänotypen des Asthma bronchiale effizient verhindern kann, scheinen diese Zytokine eine untergeordnete Rolle zu spielen (72).

1.2.6 Interleukin-9-spezifische Therapie

1.2.6.1 Aufbau und Vorkommen

Interleukin-9 (IL-9) ist ein aus 144 Aminosäuren bestehendes Protein, das von CD4⁺-Th2-Zellen, Mastzellen, Eosinophilen und Neutrophilen sezerniert wird, weshalb man es mit der Atemwegshyperreaktivität und Atemwegsentzündung in Verbindung setzt (73).

1.2.6.2 Eigenschaften und Wirkung

Primär werden IL-9 antiapoptotische und proliferationsfördernde Effekte auf Immunzellen, insbesondere auf Mastzellen zugeschrieben. IL-9 stimuliert aber ebenso die Produktion der Mastzellproteasen und induziert die Expression der high affinity IgE-Rezeptoren (FcεRI) (74).

In vitro Studien haben gezeigt, dass IL-9 als Wachstumsfaktor und Stimulator von zahlreichen Zelltypen wie T- und B-Zellen, Mastzellen und hämatopoetischen Vorläuferzellen agiert und somit eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Asthma bronchiale einnehmen könnte.

In vivo Studien zeigten, dass eine Überexpression von IL-9 im murinen Asthmodell zur Entzündung der Atemwege führt, begleitet durch eine pulmonale Infiltration von Eosinophilen und Lymphozyten (75). Im deutlichen Gegensatz dazu weisen IL-9-defiziente Tiere keine Asthmasymptomatik auf. IL-9 scheint somit ein zentraler Mediator der Th2-Antwort in vivo zu sein und stellt daher einen weiteren interessanten therapeutischen Angriffspunkt für die Therapie von allergischem Asthma dar (73) (74) (76).

Der humanisierte monoklonale Anti-IL-9 Antikörper MEDI-528 wurde zur Behandlung von Asthma entwickelt. MEDI-528 ist somit einer der ersten IL-9 Antikörper und befindet sich derzeit noch in einer Entwicklungsfrühphase (77).

1.2.6.3 IL-9 im Mausmodell

Cheng et al. haben in einer in vivo Studie im Mausmodell gezeigt, dass IL-9 ein wichtiger Entzündungsmediator bei Asthma ist (78). Um die Auswirkungen des IL-9-Antagonismus auf Entzündungen der Atemwege zu untersuchen, wurde Ovalbumin-sensibilisierten Mäusen intravenös IL-9-Ak oder Isotyp-Kontroll-Ak 30 Minuten vor der Ovalbuminprovokation verabreicht. Es wurde die Atemwegsreaktion auf Methacholin gemessen und Lungengewebe histopathologisch untersucht. Nach der Ovalbumin-Provokation kam es zu einer deutlichen Steigerung in der Atemwegshyperreaktivität, die Anzahl der Entzündungszellen in der Lunge und die IL-4, IL-5 und IL-13-Produktion in der BAL stiegen ebenfalls an. Eine Behandlung mit Anti-IL-9-Antikörpern verhinderte signifikant die Atemwegsüberreaktivität nach Methacholin-Inhalation und reduzierte die Zahl der Eosinophilen und Lymphozyten, sowie die Konzentration von IL-4, IL-5 und IL-13 in der BAL (78).

1.2.7 Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor

1.2.7.1 Aufbau, Vorkommen und Eigenschaften

Der Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) ist ein Glykoprotein aus der Gruppe der koloniestimulierenden Faktoren und zählt zu den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. GM-CSF nimmt eine wichtige Position bei der Regulation von Entzündungsprozessen, der Wundheilung und der Immunabwehr ein und wird hauptsächlich von aktivierten Makrophagen, T-Zellen, Mastzellen, Endothelzellen und Fibroblasten produziert (79). Seine Rezeptoren (GM-CSFR) sind Heterodimere, die aus einer spezifischen alpha-Untereinheit (GM-CSFR-alpha) und einer β -Kette bestehen. Die β -Kette entspricht der β -Untereinheit der IL-3 und IL-5 Rezeptoren (80).

Vor einigen Jahren wurde MT203, ein humaner Anti-GM-CSF IgG1 Antikörper als neues, anti-inflammatorisches Therapeutikum entwickelt. Erste Studien an AsthmatikerInnen zeigten inhibierende Effekte auf die Aktivierbarkeit und Lebensdauer von Eosinophilen (81).

1.2.7.2 Wirkung und Anwendungsbereiche

GM-CSF wird im Zuge von Autoimmunerkrankungen und von chronisch entzündlichen Erkrankungen vermehrt gebildet und scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese der eosinophilen Atemwegsentzündungen bei Asthma bronchiale und der neutrophilen Atemwegsentzündungen wie chronischer Bronchitis zu spielen (82).

An Tiermodellen wurde gezeigt, dass eine GM-CSF Neutralisation durch MT 203 einen starken therapeutischen Effekt bei rheumatoider Arthritis, entzündlichen Lungenerkrankungen, Psoriasis und Multipler Sklerose hat (81).

1.2.7.3 GM-CSF im Tiermodell

Die Auswirkungen der Neutralisierung von GM-CSF wurden von Yamashita et al. in einem murinen Asthmadmodell getestet, um seine Rolle in der Pathogenese der Atemwegsinflammationen zu klären (83). Mäuse, die genetisch für eine Acetylcholin-Hyperresponsiveness prädisponiert sind, wurden einer Ovalbumin /

Alum-Inhalation unterzogen und zusätzlich wurden Ziegen-Anti-Maus-polyklonale GM-CSF-Antikörper intranasal verabreicht. Die Lungenfunktion wurde vor und nach der Acetylcholininhalation bestimmt. Es wurde gezeigt, dass eine Ovalbumin-Inhalation nach erfolgter Ovalbumin-Immunisierung die Atemwegsreaktionsfähigkeit auf Acetylcholin erhöht und sowohl die GM-CSF als auch die IL-4 und IL-5 Expression in der Lunge induziert. Die Verabreichung von GM-CSF-neutralisierenden Antikörpern während der Ovalbumin-Inhalation reduzierte deutlich diese erhöhte Atemwegshyperreaktivität und hemmte auch die Entzündung der Atemwege.

Die Autoren schlossen daraus, dass endogenes GM-CSF eine wichtige Rolle in der Entstehung der Atemwegsentszündung und -überempfindlichkeit nach antigenspezifischer Immunisierung spielt (83).

Krinner et al. beschrieben die biophysikalischen und biologischen Eigenschaften des menschlichen Anti-GM-CSF IgG1-Antikörpers mit der Bezeichnung MT203. MT203 neutralisiert rekombinantes, humanes GM-CSF aus *Escherichia coli* und Hefe und auch GM-CSF, welches durch Epithelzellen der Lunge sezerniert wurde. Des Weiteren reduziert MT203 signifikant das Überleben und die Aktivierung von peripheren menschlichen Eosinophilen, wie es für eine wirksame Behandlung von entzündlichen Lungenerkrankungen erforderlich ist (81).

1.2.8 Interleukin-17, Interleukin-23, Interleukin-25, Interleukin-2 und Thymusstroma Lymphopoietin

Interleukin-17, Interleukin-23:

Interleukin-23 (IL-23) ist ein Zytokin, welches zur Interleukin-12-Zytokin-Familie gehört. Es ist für die Differenzierung von TH17-Lymphozyten essentiell, einer Untergruppe der T-Lymphozyten, die an chronisch entzündlichen, autoimmunen Erkrankungen beteiligt sind (84).

In genetischen Studien wurde gezeigt, dass Interleukin-17 (IL-17) eine Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und seronegativen Spondyloarthropathien

spielt. Es wurde bewiesen, dass IL-17 auch von Mastzellen, Makrophagen, natürlichen Killerzellen, Neutrophilen und dendritischen Zellen produziert wird. Aus diesem Grund nimmt man an, dass die Hemmung von IL-17 bei Autoimmunerkrankungen verschiedenste positive Effekte bewirken könnte. Secukinumab ist ein hochaffiner, monoklonaler, humaner Interleukin-17-Antikörper, der in klinischen Studien bei immunbedingten inflammatorischen Krankheiten getestet wurde. IL-17 wird von Gedächtniszellen und CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten produziert und ist wie IL-23 ein zentrales Lymphokin der TH17-Zellen, und somit in die Pathogenese von autoimmunen und inflammatorischen Prozessen involviert (85).

Interleukin-17, Interleukin-23 in Tiermodellen:

Hellings et al. testeten am OVA-Modell die Beteiligung von IL-17 am bronchialen Zustrom der Neutrophilen (86). Eine Inhalation von OVA durch sensibilisierte Mäuse induzierte eine frühe IL-17-mRNA-Expression im entzündeten Lungengewebe und einen gleichzeitigen neutrophilen Zustrom. Anti-IL-17 mAk, die vor der Allergeninhalation injiziert wurden, reduzierten diesen neutrophilen Zustrom. Dieses Ergebnis wurde somit in seiner Wirksamkeit dem entzündungshemmenden Dexamethason gleichgesetzt.

Bemerkenswert war, dass Anti-IL-17 mAk signifikant erhöhte IL-5-Level in der BAL und im Serum verursachten und außerdem die Allergen-induzierte bronchiale Eosinophilie verschlimmerten. In einer weiteren Versuchsreihe wurden die Anti-IL-17-mAk während der Inhalationsprovokations-Phase mit OVA bei sensibilisierten Mäusen appliziert. Es kam zu einer Verminderung bronchialer Neutrophilie und zu einer Reduktion von Neutrophilen in Knochenmark und Blut. Darüber hinaus erhöhte Anti-IL-17 mAk-Behandlung die Eosinophilenzahl im Knochenmark und die bronchiale IL-5-Produktion, ohne Änderung der Allergen-induzierten bronchialen Überempfindlichkeit (86).

Wakashin et al. untersuchten den Effekt von Anti-IL-23-Ak auf die Entzündung der Atemwege im Mausmodell. Man fand IL-23-mRNA in der Lunge von durch Antigeninhalation sensibilisierten Mäusen. Die Neutralisierung von IL-23 vermindert eine antigeninduzierte eosinophile Anreicherung von Th2-Zytokin-produzierenden Zellen in den Atemwegen (87).

Toussiot et al. beschrieben, dass IL-23 und Th17 einer neuen Achse entsprechen, die für die Aktivierung des Immunsystems und bei chronischen Entzündungen für Differenzierung und Aktivierung von Th17-Zellen verantwortlich sei (84).

Ustekinumab hat seine Wirksamkeit gegenüber Placebo in randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien unter Beweis gestellt und ist derzeit für die Behandlung von Psoriasis lizenziert (84).

Secukinumab befindet sich in der Entwicklung und hat bislang positive Ergebnisse bei entzündlich vermittelten Erkrankungen wie Psoriasis und Morbus Bechterew gezeigt. Weitere IL-23 oder IL-17 blockierende Agents werden zurzeit in klinischen Studien untersucht. Somit wird IL-23 / IL-17 als relevantes therapeutisches Ziel im Bereich der autoimmun verursachten Erkrankungen betrachtet und es werden derzeit biologische Agents zur Blockierung von IL-23 und IL-17 entwickelt (84).

Thymusstroma Lymphopoietin:

TSLP (thymic stromal lymphopoietin, Thymusstroma Lymphopoietin) ist ein wichtiger Faktor bei allergischen Entzündungen. Es ist ein IL-7-verwandtes Zytokin. Ursprünglich wurde TSLP in Thymusstromazellen identifiziert und charakterisiert. Es wird vorwiegend in Epithelzellen der Haut, Lungenzellen und Darmzellen exprimiert. Studien zu TSLP haben gezeigt, dass TSLP mit der Pathogenese von verschiedenen entzündlichen Erkrankungen, einschließlich atopischer Dermatitis und Asthma, assoziiert wird. Menschliche Asthmatiker haben erhöhte TSLP-Konzentrationen in den Atemwegen, dies korreliert mit der Th2-Chemokin-Expression und der Schwere der Erkrankung (88).

Thymusstroma Lymphopoietin entpuppt sich als ein zentraler Mediator von Th-2-dominanten allergischen Erkrankungen. Allergenprovokationen führten zu einer raschen Akkumulation von TSLP in den Atemwegen bei asthmatischen Mäusen. Aufgrund TSLP-Blockierung durch Anti-TSLP-Ak kam es zu einer Verminderung von eosinophilen Entzündungen, Kelchzellhyperplasie und Th-2-Zytokinproduktion. Diese Verminderung wurde durch eine Hemmung der Reifung und Migration von dendritischen Zellen erreicht (89).

Interleukin-25:

Das Interleukin-25 ist ein Zytokin, welches mit Allergie und Asthma assoziiert ist. Es fördert die Immunantwort an der Schleimhautoberfläche und schützt den Körper vor Parasiteninfektionen im Verdauungstrakt (90).

Ballantyne et al. entwickelten einen neutralisierenden mAk gegen IL-25, um IL-25 in einem Mausmodell mit allergischer Atemwegserkrankung zu hemmen. Die Blockade von IL-25 verhinderte ein entscheidendes Merkmal des allergischen Asthmas, die AHR. Es kam auch zu einer Reduzierung von IL-5, IL-13, Eosinophileninfiltration und Serum-IgE (91).

Tamachi et al. stellten den Zusammenhang von IL-25 mit allergischen Entzündungen der Atemwege dar. IL-25 mRNA war in den Lungen von sensibilisierten Mäusen nach Antigeninhalation exprimiert worden und die Neutralisierung von IL-25 verringerte die antigeninduzierte Eosinophile und CD4-T-Zell-Rekrutierung in den Atemwegen (92).

In einer Studie von Petersen, BC et al. wurde der IL-25 Rezeptor (IL-17 Rezeptor B) als ein Schlüsselmediator sowohl für die angeborene Typ-2 Immunantwort als auch für die erworbene Typ-2 Immunantwort in der Lunge beschrieben (90). Durch Allergenexposition kam es zu einer IL-25 Upregulation und zu einer Induktion der Typ-2-Zytokinproduktion in den Typ-2-myeloischen (T2M) Zellen (granulozytäre Zellreihe). IL17-RezeptorB (-/-) Mäuse zeigten weniger Lungenpathologien nach chronischer Allergenexposition und eine verminderte Typ-2-Zytokinproduktion in T2M Zellen und CD4 (+) -T-Lymphozyten. Eine Verabreichung von IL-25 in die Atemwege induzierte eine IL-4 und IL-13 Produktion in den T2M Zellen. Dies demonstrierte die Bedeutung von IL-25 in der Entstehung T-Zell-unabhängiger Entzündungen.

Die Daten belegten, dass IL-25 und sein Rezeptor IL-17RB als Ziele für die angeborene und adaptive Immunantwort bei chronisch allergischen Atemwegserkrankungen wichtig sind und T2M-Zellen eine neue kortikosteroidresistente Zellpopulation darstellen (90).

Interleukin-2:

Die Atemwegsentszündung des Asthma bronchiale wird durch CD4⁺-(Th2)-Zellen ausgelöst. Diese CD4⁺-(Th2)-Zellen werden durch IL-2 aktiviert und dies führt zu einer eosinophilen Entzündung, IgE-Sekretion und zu Schleimüberproduktion.

Eine Blockierung des IL-2 Rezeptors könnte eine potente entzündungshemmende Therapie des Asthma bronchiale darstellen, da es früh in die Entzündungskaskade des Asthma bronchiale eingreift.

Daclizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1 Antikörper gegen die IL-2 Rezeptor-Alpha-Kette (IL2RA), wird derzeit als Immunsuppressor bei Organtransplantationen verwendet (93).

2 Material und Methoden

Die Literaturrecherche zu dieser Diplomarbeit erfolgte unter Zuhilfenahme von Lehrbüchern, Fachzeitschriften, wissenschaftlichen Berichten, Publikationen, Literaturdatenbanken (vor allem PubMed) und dem Internet. Es wurden dabei entsprechende Kapitel sowohl vom deutschsprachigen als auch vom englischsprachigen Raum genutzt. Dieses, für die Bearbeitung der wissenschaftlichen Arbeit notwendige Material, konnte größtenteils von der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz ausgeliehen werden.

Die Abhandlung der Thematik „Asthma und Biologika“ wurde nach erfolgter Literatursammlung im Rahmen einer Literaturrecherche verfasst. Zu Beginn der Arbeit wurde ein Überblick über Asthma bronchiale und Biologika gegeben. Danach wurde der aktuellste Stand der Asthmatherapie anhand der neuesten Literatur dargestellt und diskutiert. Abschließend wurden die neuesten Studien über Biologika, welche im Rahmen der Asthmatherapie in Verwendung oder in Erprobung sind, miteinander verglichen und interpretiert.

3 Ergebnisse

3.1 IgE und Asthma

Die meisten klinischen Studien zur Wirksamkeit der Biologika in der Asthmatherapie wurden mit dem Anti-IgE Antikörper Omalizumab durchgeführt. Bisher wurden über 100 klinische Studien mit Omalizumab publiziert. Es gibt über 30 doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien und auch drei multizentrische zu Omalizumab als Therapieform des Asthma bronchiale. Die erste doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie führten Milgrom et al. 2001 durch. Des Weiteren gibt es in etwa 3 Studien zur Pharmakokinetik und Sicherheit. Es sind sowohl retrospektive als auch prospektive Studien zu finden. Auch open-label, single-centre Studien konnten gefunden werden. Es gibt reichlich Studien an Tiermodellen und zahlreiche Reviews.

Im folgenden Absatz werden die wichtigsten Studien analysiert.

Reduktion der Exazerbationen und Kortikosteroideinsparungsmöglichkeiten bei allergischen AsthmatikerInnen

In einer der ersten doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Behandlung von Kindheitsasthma wurden im Jahr 2001 von Milgrom et al. die Sicherheit, die Kortikosteroid-Einsparungsmöglichkeiten und das Auftreten von Exazerbationen unter Therapie mit Omalizumab evaluiert (46). In diese Studie wurden 334 männliche und weibliche Teilnehmer zwischen 6 und 12 Jahren mit moderatem bis schwerem Asthmaverlauf, die bereits auf inhalative Kortikosteroidtherapie angewiesen waren, eingeschlossen. Anfangs wurden alle Kinder auf eine gleiche Dosis von Beclometasondipropionat (BDP) eingestellt, um eine angemessene Asthmatherapie mit Kortikosteroiden aufrechtzuerhalten. Die Kinder wurden randomisiert mit subkutanem Placebo oder Omalizumab behandelt und zwar in einer an das Körpergewicht und den Initial-IgE-Serumspiegel angepassten Dosis. Die BDP Dosis wurde für die nächsten 16 Wochen gleichmäßig weitergeführt, anschließend 8 Wochen lang reduziert und in den letzten 4 Wochen konstant gehalten.

Ergebnis: Es wurde gezeigt, dass eine intensive Exposition mit Hausstaubmilben in der Kindheit zu einem früherem Auftreten der Asthmabeschwerdesymptomatik und einem erhöhten Serum-IgE führt. Die Autoren berichteten, dass Omalizumab den IgE-Spiegel im Serum senkt und die frühe sowie auch die späte Asthmaantwort verhindert. Es konnte bewiesen werden, dass Omalizumab zu einer sicheren und effektiven Kontrolle des Asthma bronchiale führt und den Gebrauch von oralem und inhalativem Kortikosteroid gegenüber der Placebogruppe senkt (mittlere Reduktion 100 % vs. 66,7 %). Die Verabreichung von BDP konnte bei 55 % der PatientInnen aus der Omalizumab Gruppe und bei 39 % aus der Placebo Gruppe eingestellt werden. In der Steroid-Reduktionsphase waren die Behandlungsunterschiede statistisch signifikant, da in der Omalizumab Gruppe deutlich weniger Exazerbationen auftraten (18,2 % vs. 38,5 %) (46).

In einer zeitgleich erschienenen Studie von Soler et al. zur Reduzierung der Exazerbationen und zu Kortikosteroideinsparungsmaßnahmen wurden 546 allergische Asthmatiker (im Alter von 12 bis 76 Jahren), die trotz inhalierter Kortikosteroidtherapie Symptome aufwiesen, in einer doppelblinden Studie randomisiert untersucht (94). Die PatientInnen erhielten entweder Placebo oder Omalizumab alle 2 - 4 Wochen subkutan für 7 Monate. In den ersten 16 Wochen wurde die Beclometason-Therapie stark vermindert und dann schleichend auf eine Minimaldosis reduziert.

Ergebnis: Wie auch schon von Milgrom et al. beschrieben ergab diese Studie, dass Omalizumab zu einer Verbesserung der Asthmasymptomatik führt und eine Steroidreduktion erlaubt. Bei voller Dosierung mit Beclometason, wies die Omalizumabgruppe, verglichen mit der Placebogruppe, 58 % weniger Exazerbationen pro PatientIn auf. In der Steroidreduktionsphase waren es um 52 % weniger (94).

Eine weitere randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über die Wirkung von Omalizumab als Zusatztherapie bei urbanen Asthma-PatientInnen wurde 2011 von Busse et al. im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlicht (95). In dieser Studie wurde der therapeutische Effekt des Anti-IgE Antikörpers bei persistierendem Allergen-vermitteltem Asthma in 419 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 6-20 Jahren evaluiert. Hierbei

wurde Omalizumab über 60 Wochen lang verabreicht und die Ergebnisse mit der Placebo-Zusatztherapie verglichen.

Ergebnis: Wie schon zuvor wurde von Busse et al. bestätigt, dass Omalizumab die Symptomatik der PatientInnen verbessert und eine Reduktion der Standardtherapie erlaubt. Bei 73 % der Betroffenen, die unter moderatem bis schwerem Asthma litten, reduzierte Omalizumab die Anzahl der symptomatischen Tage von 1.96 auf 1.48 Tage pro 2-Wochen, das entspricht einer Verminderung von 24,5 % ($p < 0,001$). Außerdem reduzierte Omalizumab das Auftreten von Exazerbationen von 48,8 auf 30,3 % ($p < 0,001$). Es kam zu dieser Verbesserung, obwohl die inhalative Glukokortikoid- und langwirksame β_2 -Sympathomimetika-therapie reduziert wurde (95).

Dosierungsstrategien für Omalizumab

In einem Review aus dem Jahr 2003 wurde von Hochhaus et al. die Korrelation zwischen klinischen Ergebnissen und einem geeigneten Marker (Serum IgE) zur Entwicklung einer individualisierten Dosierungsstrategie für Omalizumab, zusammenfassend aus bisher publizierten Studien, diskutiert (96).

In einigen Studien zur Pharmakodynamik von Omalizumab wurde gezeigt, dass bei PatientInnen mit IgE-medierten Erkrankungen der Atemwege ein klinischer Nutzen dann beobachtet werden konnte, wenn der freie IgE-Spiegel im Serum auf 50 ng/ml (20.8 IU/ml) oder weniger (Ziel ist 25 ng/ml (10.4 IU/ml)) reduziert wurde (96). Die Fähigkeit von Omalizumab den freien IgE-Spiegel zu reduzieren hängt von der Dosis, dem Gewicht der PatientInnen und dem IgE-Grundspiegel ab. Eine subkutane Dosis von 150-375 mg alle 2-4 Wochen konnte bei PatientInnen mit allergischem Asthma als klinisch wirksam erwiesen werden (96).

Die anti-inflammatorische Wirkung von Omalizumab:

In einer 2004 erschienen Studie von Djukanovic et al. wurden die antientzündlichen Effekte von Omalizumab in 45 PatientInnen mit leichtem bis mittelgradigem Asthma untersucht (97). Den PatientInnen der Omalizumab Gruppe wurden dafür, abhängig von ihrem Serum-IgE und Körpergewicht alle 2 Wochen 225-375 mg oder alle 4 Wochen 150-300 mg Omalizumab subkutan verabreicht.

Ergebnis: Die Behandlung mit Omalizumab resultierte in einer deutlichen Reduktion von Serum-IgE, IgE-positiven Zellen in der Bronchialmukosa, der FcεRI-positiven Zellen, sowie der eosinophilen Granulozyten im Sputum und Gewebe. Ferner wurde eine Verminderung der CD4⁺, CD8⁺ T-Lymphozyten, B-Zellen und der IL-4-positiven Zellen in den Atemwegen der PatientInnen festgestellt. Omalizumab brachte jedoch keine Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität gegenüber Methacholin. Die Autoren nahmen daher an, dass Omalizumab sehr wohl zur Verbesserung der bronchialen Inflammation beiträgt, jedoch kein kausaler Zusammenhang zwischen Eosinophilen bzw. IgE und der bronchialen Hyperreaktivität bei leichtem bis mittelgradigem Asthma besteht (97).

Huang, Leyko & Frieri et al. untersuchten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2005 die Auswirkungen von Omalizumab auf die Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen und die Stickstoffmonoxidproduktion (NO) in menschlichen bronchialen Epithelzellen und verglichen diese mit den Auswirkungen von Budesonid (98).

Ergebnis: Diese in vitro Studie ergab, dass Omalizumab nicht nur freies IgE bindet, sondern auch die Produktion entzündungsfördernder Zytokine und Wachstumsfaktoren in menschlichen Bronchialepithelzellen hemmt. Die Produktion von NO wurde durch beide Therapeutika, Omalizumab und Budesonid, gleicherweise gehemmt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen somit, dass Omalizumab eine Entzündung der Atemwege reduzieren kann und wahrscheinlich zu einem verminderten Umbau der Atemwege bei Asthma-PatientInnen beiträgt (98).

Einen weiteren Beweis, dass Omalizumab eine anti-inflammatorische Wirkung hat, lieferten 2006 Noga et al., die in ihrer Studie 19 PatientInnen mit allergischem Asthma untersuchten (99). Die PatientInnen erhielten alle 4 Wochen Omalizumab in einer Dosierung von mindestens 0,016 mg/kg/IgE (IU/ml). Anschließend wurde die periphere Eosinophilen- und T-Lymphozyten-Funktion mittels Flowzytometrie in drei Phasen bestimmt: 1. vor der Behandlung, 2. nach 12 Wochen Behandlung mit Omalizumab oder Placebo und 3. 12 Wochen nach Absetzen der Behandlung. Ergebnis: Annexin V (ein Marker der eosinophilen Apoptose) war in der Omalizumabgruppe im Vergleich zur Placebogruppe deutlich erhöht. Es kam zu keinen Veränderungen bei den Nekrosemarkern (7-Amino-Actinomycin), bei der

eosinophilen Aktivierung oder bei den Fas-Rezeptoren. GM-CSF-Lymphozyten waren bei PatientInnen, die Omalizumab erhielten, reduziert und IL-2 und IL-13-positive Lymphozyten waren in dieser Gruppe auch deutlich verringert. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den IL-5, IFN-gamma oder TNF-alpha-positiven Zellen in beiden Gruppen.

Diese Ergebnisse bestätigten abermals, dass Omalizumab zusätzlich eine anti-inflammatorische Aktivität aufweist, und zwar aufgrund der Induktion von Apoptose und der Verminderung der entzündlichen Zytokine IL-2 und IL-13 (99).

Omalizumab moduliert die Dicke der Basalmembran:

In zwei, 2012 publizierten Studien, wurde bestätigt, dass die Therapie mit Omalizumab neben antientzündlichen Effekten auch zu einer Verringerung der Basalmembrandicke bei asthmatischen PatientInnen führt (100).

Hoshino et al. untersuchten 30 PatientInnen mit schwerem persistierendem Asthma randomisiert auf eine konventionelle Therapie mit (14 PatientInnen) oder ohne (16 PatientInnen) Omalizumab für die Zeitspanne von 16 Wochen.

Ergebnis: Die Behandlung mit Omalizumab führte zu einem deutlichen Rückgang der Atemwegswandfläche pro Körperoberfläche (WA/BSA, airway wall area corrected for body surface area, $p < 0,001$), WA % (Prozentsatz des Wandbereichs, $p < 0,01$) und der Wandstärke ($p < 0,01$). Ferner kam es zu einer Erhöhung des Lumens im Bereich des rechten apikalen Segmentbronchus

($p < 0,05$). In der Omalizumabgruppe (14 PatientInnen) zeigten sich auch eine signifikante Abnahme der Eosinophilie im Sputum ($p < 0,01$) und eine Verbesserung der FEV1 und des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Diese Befunde legen nahe, dass Omalizumab die Wandstärke der Atemwege reduziert und außerdem eine Reduktion der Atemwegsentzündung bewirkt (101).

Riccio et al. untersuchten die Wirkung langfristiger Anti-IgE-Therapie auf die Verdickung der retikulären Basalmembran (RBM) und Eosinophileninfiltration in Bronchialbiopsien von PatientInnen mit schwerem, persistierendem allergischen Asthma. Man entnahm Biopsien von 11 PatientInnen vor und nach der 12-monatigen Behandlung mit Omalizumab. RBM-Dicke und Eosinophilenanzahl wurden mittels Lichtmikroskop untersucht.

Ergebnis: Es wurde eine signifikante mittlere Reduktion der Dicke der RBM und der Eosinophileninfiltration nach einem Jahr Omalizumabtherapie gemessen.

Jedoch konnte keine Korrelation zwischen der Eosinophilenreduktion und der RBM-Dickenreduktion nachgewiesen werden (100).

3.2 Tumornekrosefaktor-alpha und Asthma

3.2.1.1 Etanercept

Zum Wirkstoff Etanercept als Behandlungsmethode beim Asthma bronchiale gibt es derzeit 4 randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien und eine offene unkontrollierte Studie mit 17 PatientInnen. Des Weiteren wurden bereits zahlreiche Reviews und Studien am Tiermodell publiziert.

Verbesserung der Asthmasymptome und der bronchialen Hyperreaktivität

In einer Studie aus dem Jahr 2005 untersuchten Howarth et al. TNF-alpha als neuen Ansatzpunkt für die Therapie von symptomatischem Kortikosteroid-abhängigen Asthma (102). Es wurden die TNF-alpha-Spiegel in der bronchoalveolären Lavage (BAL) von 26 gesunden Kontrollpersonen, 42 PatientInnen mit mildem Asthma und 29 PatientInnen mit schwerem Asthma getestet. Die TNF- α Genexpression wurde in endobronchialen Biopsien von 14 PatientInnen mit mildem Asthma und 14 PatientInnen mit schwerem Asthma bestimmt. Eine offene, unkontrollierte klinische Studie wurde mit 17 schweren AsthmatikerInnen durchgeführt, um den Effekt einer 12-wöchigen Behandlung mit Etanercept zu testen.

Ergebnis: In dieser Studie zeigten sich eine Erhöhung der TNF-alpha Spiegel in der BAL Flüssigkeit sowie eine Erhöhung der TNF-alpha Genexpression und der TNF-alpha immunreaktiven Zellen in den bronchialen Biopsien. Die Etanerceptbehandlung bewirkte eine signifikante Verbesserung der Asthmasymptomatik, der Lungenfunktion und der bronchialen Hyperreaktivität (102). Jedoch traten lokale Reaktionen an der Injektionsstelle als häufigste Nebenwirkung der Etanercepttherapie auf (102).

Morjaria et al. und Holgate et al. führten jeweils randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien zur Asthmabehandlung mit Etanercept bei PatientInnen mit moderaten bis schweren Asthmaformen durch (103).

In der 2008 publizierte Studie von Morjaria et al. wurde Etanercept einmal in der Woche für 12 Wochen an 39 PatientInnen mit schwerem Kortikosteroid-resistenten Asthma getestet. Die Wirksamkeit der Therapie wurde mittels Asthmakontrollfragebogen, sowie durch Veränderungen der Lungenfunktion, des Peak-Flow und der bronchialen Hyperreaktivität bewertet. Im Sputum und Serum wurden außerdem Entzündungszellen und Zytokine, Serumalbumin und C-reaktives Protein als Entzündungsmarker gemessen.

Ergebnis: Im Gruppenvergleich konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich Asthma Related Quality of Life Score, Lungenfunktion, Peak-Flow, bronchialer Hyperresponsiveness oder Exazerbationsrate bestätigt werden. Jedoch kam es zu einer signifikanten Reduzierung der Sputumsmakrophagen und des CRP, zu einer leichten Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität der PatientInnen, aber auch zu einem leichten Anstieg von TNF-alpha und Albumin im Serum nach Behandlung mit Etanercept (103).

In einer weiteren, 2011 von Holgate et al. veröffentlichten, Studie wurde die Wirkung von Etanercept bei ProbandInnen mit moderaten bis schweren Asthmaformen in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie getestet (49). 132 Personen bekamen zweimal wöchentlich subkutane Injektionen von 25 mg Etanercept oder Placebo. Die PatientInnen wurden zu Beginn der Studie und in der 2., 4., 8. und 12. Woche evaluiert.

Ergebnis: Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Etanercept- und der Placebo-Gruppe betreffend FEV1, Asthmaexazerbationen und Asthma-Kontrollfragebogen festgestellt. Die klinische Wirksamkeit von Etanercept konnte somit in dieser 12-wöchigen Studie nicht bewiesen werden (49).

TNF-alpha-Aktivität in peripheren Blutmonozyten:

2006 wurden in einer Studie von Berry et al. Messungen des TNF-alpha-Aktivitätsmarkers in peripheren Blutmonozyten von 10 PatientInnen mit schwerem Asthma, 10 PatientInnen mit mildem bis moderatem Asthma und 10 KontrollpatientInnen durchgeführt. Daneben wurde der Effekt von Etanercept (25 mg, 2 Mal die Woche) in einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden Crossover-Pilot-Studie untersucht (104).

Ergebnis: In dieser klinischen Studie stellte man fest, dass es nach einer 10-wöchigen Behandlung mit Etanercept zu einer signifikanten Verbesserung der bronchialen Hyperreaktivität gegenüber Methacholin kam und die Lebensqualität der Betroffenen sich auch verbesserte. Die positive Wirkung von Etanercept beschränkte sich jedoch auf PatientInnen mit schweren Asthmaformen, da bei PatientInnen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma kein Hinweis auf einen erhöhten TNF-alpha-Marker in den peripheren Blutmonozyten geben war (104).

3.2.1.2 Infliximab

Mit dem Wirkstoff Infliximab wurden bisher 2 randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien mit relativ geringen PatientInnenzahlen durchgeführt. In eine Studie wurden 7 und in die andere 38 PatientInnen eingeschlossen. Es gibt des Weiteren einige Reviews und einige Studien am Tiermodell.

Taille et al. testeten Infliximab als Therapie eines schweren steroidabhängigen Asthma bronchiale und erzielten ähnliche Ergebnisse wie Erin et al. an PatientInnen mit moderatem steroidabhängigen Asthma (105). In der Studie von Taille et al. bekamen sieben PatientInnen im Zeitraum von 2007 bis 2010 Infliximab verabreicht. All diese PatientInnen litten unter schwerem hartnäckigen Asthma und bei allen kam es zum Auftreten von gravierenden Exazerbationen und vermehrten Krankenhausaufenthalten auf der Intensivstation, obwohl die inhalative und die orale Medikamentenverabreichung bereits ausgeschöpft war.

Ergebnis: Bei 6 PatientInnen konnte unter Infliximabgabe eine Verbesserung der Asthmaeinstellung für mindestens 3 Monate erzielt werden. Die Gabe von oralem Kortikosteroid konnte bei 4 PatientInnen gestoppt werden und die Häufigkeit von Exazerbationen und Krankenhausaufenthalten konnte deutlich reduziert werden.

Nebenwirkungen: Zwei PatientInnen zeigten schwere Nebenwirkungen wie zum Beispiel bakterielle Pneumonien. Drei PatientInnen bekamen Infliximab über einen Zeitraum von zwei Jahren, hier zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit (48).

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie von Erin et al. wurden Lungenfunktion, klinische Symptomatik und Verwendung von Beta₂-Agonisten nach Infliximabgabe bei PatientInnen mit moderatem Asthma untersucht. Es wurden 38 PatientInnen mit moderatem Asthma getestet, wobei in

dieser Gruppe alle Teilnehmer trotz inhalativer Kortikosteroidtherapie symptomatisch waren. Infliximab (5 mg / kg) oder Placebo wurde intravenös in den Wochen 0, 2 und 6 gegeben.

Ergebnisse: Die Veränderung des Morgen-Peak-Flow an den Tagen 50-56 war nicht signifikant unterschiedlich mit Infliximabbehandlung. Darüber hinaus kam es zu einem Rückgang der Anzahl an PatientInnen mit Exazerbationen und zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für exazerbationsfreie Intervalle ($p = 0,03$). Des Weiteren verringerte Infliximab das Level von TNF-alpha im Sputum (105).

3.2.1.3 Golimumab

Über die Wirksamkeit von Golimumab in der Asthmathherapie gibt es derzeit nur eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie und zwei Reviews.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie von Wenzel et al. überprüfte man die Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab bei persistierendem Asthma (106). Von 2004 bis 2006 wurden 309 PatientInnen, die trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroidtherapie und langwirksamer Beta-2-Agonistentherapie an schwerem und medikamentös nicht mehr beeinflussbarem Asthma litten, randomisiert untersucht. Die Betroffenen erhielten einmal monatlich subkutane Injektionen von Placebo oder Golimumab (50, 100 oder 200 mg) bis zur Woche 52.

Ergebnisse: Diese Studie ergab keine signifikanten Unterschiede in der FEV1 bis zur Woche 24. Des Weiteren brachen 2,6 % der PatientInnen mit Placebo und 19,5 % der mit Golimumab behandelten PatientInnen die Studie ab. Eine Wirksamkeit von Golimumab konnte somit nicht bewiesen werden und man demonstrierte ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für diesen Wirkstoff (106).

3.3 Interleukin-13 und Asthma

Die Wirkung von Tralokinumab wurde bisher in 2 randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien, in 2 Reviews und einigen Studien am Tiermodell evaluiert.

Tralokinumab:

In einer 2010 publizierten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-1-Studie von Singh et al. wurden die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil von CAT-354 (Tralokinumab) bei 23 Erwachsenen mit Asthma untersucht (58). Den ProbandInnen wurden drei intravenöse Infusionen von CAT-354 (1 mg / kg, 5 mg / kg oder 10 mg / kg) oder Placebo in Intervallen von 28 Tagen randomisiert gegeben. Die Sicherheit wurde anhand von Vitalfunktionen, EKG, Labor- und Lungenfunktionsparametern beurteilt.

Ergebnis: Die Halbwertszeit von CAT-354 betrug 12-17 Tage und war dosisunabhängig. Die maximale Serumkonzentration und die Fläche unter der Kurve (area under the curve) waren dosisabhängig. Die Clearance und das Verteilungsvolumen waren niedrig und dosisunabhängig. CAT-354 hatte keinen Effekt auf die gemessenen klinischen Parameter wie EKG, Laborwerte und pulmologische Parameter wie FEV1. CAT-354 zeigte somit eine lineare Pharmakokinetik und ein akzeptables Sicherheitsprofil (58).

Im Rahmen einer Phase-IIb Studie wird zurzeit die Wirksamkeit von CAT-354 als Zusatzmedikation zur Standardtherapie bei erwachsenen AsthmatikerInnen überprüft (58).

Lebrikizumab:

Zum Wirkstoff Lebrikizumab gibt es derzeit 3 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, einige Reviews und einige Studien am Tiermodell.

Corren et al. beschrieben die Wirkung von Lebrikizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen IL-13, in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 219 AsthmatikerInnen, die trotz inhalativer Kortikosteroidtherapie nicht beschwerdefrei waren (107).

Getestet wurden die Veränderungen der FEV1 innerhalb von 12 Wochen vom Ausgangswert und die Rate der Asthmaexazerbationen über einen Zeitraum von 24 Wochen lang.

Diese 219 ProbandInnen entsprachen dem Th2-Asthmasubtyp (bewertet anhand des IgE-Spiegels und der Bluteosinophilie) und wiesen erhöhte Periostin-Serumlevels auf.

Ergebnis: Nach 12 Wochen war der Anstieg der FEV1 um 5,5 % höher in der Lebrikizumab Gruppe als in der Placebogruppe ($p = 0,02$) - verglichen mit dem Ausgangswert vor Therapiebeginn.

Bei PatientInnen mit erhöhtem Periostin-Level im Serum stieg die FEV1 um 8,2 % in der Lebrikizumab-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe ($p = 0,03$). Bei PatientInnen mit niedrigem Periostin-Level im Serum erhöhte sich die FEV1 um 1,6 % im Vergleich zum Vorwert ($p = 0,61$).

Die muskuloskelettalen Nebenwirkungen waren häufiger in der Lebrikizumab-Gruppe als in der Placebogruppe (13,2 % versus 5,4 %, $p = 0,045$).

Aus dieser Studie resultiert, dass eine Lebrikizumab-Behandlung mit einer verbesserten Lungenfunktion verbunden ist. PatientInnen mit einem hohen Periostin-Level im Serum zeigten eine deutlichere Verbesserung der Lungenfunktion durch Lebrikizumab als PatientInnen mit einem niedrigen Periostin-Level (107).

In einer aktuellen Phase-II-Studie von Noonan et al. wurden Wirksamkeit und Sicherheit der IL-13-Blockade durch Lebrikizumab bei asthmatischen PatientInnen untersucht. 212 PatientInnen wurden randomisiert und erhielten 125, 250 oder 500 mg Lebrikizumab oder Placebo subkutan einmal monatlich für 12 Wochen.

Ergebnis: Die mittlere relative Verbesserung der FEV1 war in allen Lebrikizumab-Dosierungsgruppen höher als in der Placebogruppe, obwohl der Unterschied statistisch und klinisch nicht signifikant war (108).

Pitrakinra:

Der Wirkstoff Pitrakinra wurde bisher in 3 randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien evaluiert. Ferner wurde eine Studie zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie einige Reviews und Studien an Tiermodellen publiziert.

In zwei unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-IIa-Parallelstudien deren Ergebnisse 2007 in der Fachzeitschrift Lancet von Wenzel et al. publiziert wurden, wurden PatientInnen mit atopischem Asthma mit dem IL-4/IL-13 Blocker Pitrakinra oder mit Placebo behandelt (109). In Studie 1 wurden die PatientInnen randomisiert und entweder mit 25 mg Pitrakinra (12 PatientInnen) oder mit Placebo (12 PatientInnen) täglich subkutan behandelt. In

Studie 2 wurden die PatientInnen mit 60 mg Pitrakinra (16 PatientInnen) oder Placebo (16 PatientInnen) täglich per inhalationem randomisiert behandelt. Eine inhalative Allergen-Provokation wurde vor und nach der 4-wöchigen Behandlung durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie 1 war die maximale prozentuale Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) über 4-10 Stunden nach Allergen-Provokation. In Studie 2 war die durchschnittliche FEV1-Abnahme der primäre Endpunkt.

Ergebnisse: Studie 1 ergab eine 17,1 %-ige maximale Abnahme der FEV1 in der Pitrakinra-Gruppe, dagegen betrug die maximale Abnahme 23,1 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,243$). In Studie 2 gab es bei höherer Pitrakinra-Dosierung einen 4,4 %-igen durchschnittlichen Rückgang der FEV1 in der Gruppe der mit Pitrakinra Behandelten, dagegen betrug die durchschnittliche prozentuale Abnahme 15,9 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0001$). In Studie 1 wurden, im Vergleich zu Placebo, weniger asthmabezogene unerwünschte Ereignisse ($p = 0,069$) nach subkutaner Verabreichung von Pitrakinra erfasst. In Studie 2 waren asthmabezogene unerwünschte Ereignisse zu selten, um eine statistische Aussage treffen zu können. Anhand der Ergebnisse dieser Studie postulierten Wenzel et al., dass die lokale Behandlung mit gezielter Hemmung von IL-4 und IL-13 die Asthmasymptomatik erheblich verringern könnte (109).

In einer Studie von Burmeister et al. wurde die Pharmakokinetik von Pitrakinra getestet (110). Dies wurde anhand subkutaner und inhalativer Pitrakinra-Verabreichung an 96 atopischen PatientInnen dargestellt. Die Absorption von Pitrakinra im Blut war schneller als dessen Eliminierung. Verglichen mit der subkutanen Injektion beträgt die systemische Verfügbarkeit nach inhalativer Gabe weniger als 3 %.

Trotz hoher systemischer Exposition war die subkutane Verabreichung nur wenig wirksam. Die inhalative Gabe führte zu einer guten Wirksamkeit trotz geringer systemischer Exposition (110).

3.4 Interleukin-5 und Asthma

Mepolizumab:

Zum Wirkstoff Mepolizumab gibt es derzeit 4 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien, eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, einige Reviews und einige Studien am Tiermodell.

In einer im Jahr 2000 in der Fachzeitschrift Lancet publizierten doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Leckie et al. wurde die Wirksamkeit von Mepolizumab in Bezug auf Eosinophilie, Atemwegshyperreaktivität und Asthmaspätphasenantwort getestet (111).

In dieser Studie wurde eine einzelne intravenöse Infusion von Mepolizumab bei einer Dosierung von 2,5 mg/kg (8 PatientInnen) oder 10 mg/kg (8 PatientInnen) verabreicht. Die Auswirkungen der Behandlung bezüglich der Antwort auf Allergenprovokation, Sputumseosinophilie und Atemwegsüberempfindlichkeit auf Histamin wurden mit Überwachung der Eosinophilenanzahl im Blut in einem Zeitraum von bis zu 16 Wochen gemessen.

Ergebnis: Mepolizumab führte zu einer Senkung der mittlere Bluteosinophilie von $0,25 \times 10^9 / L$ (Placebo) auf $0,04 \times 10^9 / L$ (10 mg / kg-Gruppe; $p < 0,0001$). Nach inhalativer Allergenprovokation, 9 Tage nach der Behandlung, zeigte die Placebogruppe eine prozentuale Sputumseosinophilie von 12,2, die 10 mg / kg-Gruppe wies einen Wert um 0,9 % ($p = 0,0076$) auf. Dieser Effekt hielt bis zu 30 Tage an. Die Studie ergab keinen signifikanten Effekt auf die späte asthmatische Reaktion oder die Überempfindlichkeit der Atemwege auf Histamin. Es zeigte sich, dass eine Einzeldosis von Mepolizumab die Bluteosinophilie für die nächsten 16 Wochen und die Sputumeosinophilie für die nächsten 4 Wochen senkte (111).

Die Arbeitsgruppe um Flood-Page et al. führte auch klinische Studien mit Mepolizumab durch. In einer ersten, 2003 veröffentlichten Arbeit wollten sie wiederum feststellen, ob Mepolizumab zu einer Verminderung der Gewebseosinophilie in den Atemwegen führen kann (112). Zu diesem Zweck erhielten 24 PatientInnen mit leichtem Asthma drei intravenöse Dosen von entweder 750 mg Mepolizumab oder Placebo in einer 20-wöchigen randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie.

Ergebnis: Mepolizumab bewirkte eine 55 -%ige Abnahme der Atemwegs-eosinophilie ($p = 0,009$ versus Placebo), eine 52 -%ige Reduktion der Knochenmarkseosinophilie ($p = 0,003$) und eine um 100 % verringerte Bluteosinophilie ($p = 0,02$). Die Studie ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Messwerten (AHR, FEV1 und Peak Flow) zwischen der Mepolizumab- und der Placebogruppe (112).

In einer weiteren Studie untersuchten Flood-Page et al. die Wirkung von drei intravenösen Mepolizumabgaben in einer Dosierung von 250 oder 750 mg bei 362 PatientInnen mit Asthma (mit anhaltenden Beschwerden trotz inhalativer Kortikosteroidtherapie) (113). Dies war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie.

Ergebnis: Mepolizumab führte zu einer signifikanten Reduktion der Blut- und Sputumseosinophilie in beiden Behandlungsgruppen (Blut, $p < 0,001$ für beide Dosierungen, Sputum, $p = 0,006$ für 250 mg und $p = 0,004$ für 750 mg). Es kam wiederum zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der anderen klinischen Parameter (Peak-Flow, FEV1, Lebensqualitätsveränderung oder Symptom-Score) (113).

Haldar et al. publizierten 2009 eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie mit 61 PatientInnen, die unter refraktärem eosinophilen Asthma litten und in der Vorgeschichte rezidivierende schwere Exazerbationen erlebt hatten (114). 29 PatientInnen erhielten Infusionen von Mepolizumab und 32 Personen erhielten Placebo in monatlichen Abständen über eine Zeitspanne von einem Jahr.

Ergebnis: Durch Mepolizumab traten deutlich weniger schwere Exazerbationen als mit Placebo im Verlauf von 50 Wochen (2,0 vs. 3,4 schwere Exazerbationen pro Person; 95 % Konfidenzintervall, 0,32 vs. 0,92; $p = 0,02$) auf. In Bezug auf den Asthma Quality of Life – Fragebogen (AQLQ, in denen die Noten von 1 bis 7 reichen; mit niedrigeren Werten wird eine schwere Beeinträchtigung angegeben und eine Veränderung von 0,5 als klinisch wichtig gesehen) kam es zu einer signifikanten Verbesserung (mittlerer Anstieg vom Ausgangswert, 0,55 vs. 0,19; mittlere Differenz zwischen den Gruppen, 0,35; Konfidenzintervall 95 %, 0,08 bis 0,62; $p = 0,02$). Mepolizumab senkte deutlich die Anzahl an Eosinophilen in Blut ($p < 0,001$) und Sputum ($p = 0,002$). Es gab jedoch wiederum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Symptome oder FEV1 (114).

In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Pavord et al. an 81 verschiedenen Zentren in 13 Ländern testete man von 2009 bis 2011 621 PatientInnen zwischen 12 und 74 Jahren mit schweren Asthmaexazerbationen und Anzeichen von eosinophilen Inflammationen in ihrer Krankengeschichte (115). Sie wurden nach dem Zufallsprinzip auf eine von drei Dosen von intravenös verabreichtem Mepolizumab (75 mg, 250 mg, 750 mg) oder Placebo (100 ml 0,9 % NaCl) verteilt.

Die PatientInnen erhielten 13 Infusionen in 4-wöchigen Abständen. Die primären Endpunkte waren die Rate der klinisch signifikanten Asthmaexazerbationen und die Aufenthalte in einer Notaufnahme. 621 PatientInnen wurden randomisiert, 159 wurden mit Placebo behandelt, 154 mit 75 mg Mepolizumab, 152 mit 250 mg Mepolizumab und 156 mit 750 mg Mepolizumab.

Ergebnis: 776 Exazerbationen wurden als klinisch signifikant angesehen. Die Rate der klinisch signifikanten Exazerbationen betrug 2,4 pro PatientIn und Jahr in der Placebogruppe und 1,24 pro PatientIn und Jahr in der 75 mg-Mepolizumab-Gruppe (48 % Reduktion, $p < 0,0001$), 1,46 in der 250 mg Mepolizumab-Gruppe (39 % Reduktion, $p = 0,0005$) und 1,15 in der 750 mg Gruppe (52 % Reduktion, $p < 0,0001$). Mepolizumab wurde in der Studie gut vertragen (116).

Robinson et al. stellten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 616 PatientInnen fest, dass es durch Mepolizumab zu einer Senkung der Exazerbationsraten um 50 % im Vergleich zur Placebogruppe kam. Die PatientInnen bekamen Placebo oder 75, 250, oder 750 mg Mepolizumab intravenös alle 4 Wochen über 1 Jahr. Man fand jedoch keine Veränderung im Bereich der Asthmasymptomatik, der Lebensqualität oder der Lungenfunktion (115).

Nair et al. versuchten in einer randomisierten, doppelblinden, Parallelgruppenstudie die kortikosteroidsparenden Effekte von Mepolizumab zu untersuchen (117). Die Studie wurde an PatientInnen durchgeführt, die trotz Kortikosteroidbehandlung eine Sputumseosinophilie und Atemwegssymptome aufwiesen. Man testete 9 PatientInnen mit Mepolizumabbehandlung (5 monatliche Infusionen von 750 mg) und 11 PatientInnen mit Placebobehandlung.

Ergebnis: Es waren 12 Asthmaexazerbationen bei 10 PatientInnen der Placebogruppe aufgetreten und 9 davon zeigten zu der Zeit auch eine

Sputumseosinophilie. Im Vergleich dazu hatte nur eine PatientIn der Mepolizumabgruppe eine Asthmaexazerbation und diese ohne Sputumseosinophilie ($p = 0,002$). PatientInnen aus der Mepolizumabgruppe konnten ihre Prednisondosis im Vergleich zur Placebogruppe ($p = 0,004$) statistisch signifikant reduzieren. Die Verwendung von Mepolizumab war assoziiert mit einer deutlichen Abnahme der Sputums- und Bluteosinophilie. Eine Verbesserung der Eosinophilenanzahl und der FEV1 konnte bis zu 8 Wochen nach der letzten Infusion aufrechterhalten werden (117).

Reslizumab:

Der Wirkstoff Reslizumab wurde bisher nur in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie an 53 PatientInnen als Asthma-Therapeutikum getestet. Ferner wurde seine Wirksamkeit in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierte Studie als Therapie von eosinophiler Ösophagitis mit 226 PatientInnen und einer multizentrischen, retrospektiven Studie als Therapie des Hypereosinophilen Syndroms anhand von 188 PatientInnen überprüft. Zur Reslizumabtherapie bei Asthma bronchiale findet man des Weiteren einige Reviews und Studien an Tiermodellen.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Castro et al. wurde der Effekt vom Anti-IL-5-Ak Reslizumab an PatientInnen mit eosinophilem Asthma getestet (118). 53 PatientInnen erhielten randomisiert 3 mg / kg Infusionen von Reslizumab oder Placebo. Zu Beginn und jeweils nach 4, 8 und 12 Wochen in Behandlung wurde ein Asthmakontrollfragebogen ausgefüllt.

Die mittlere Veränderung des Asthmakontrollfragebogen-Scores vom Ausgangswert bis zum Therapieende war in der Reslizumabgruppe -0,7 und in der Placebogruppe -0,3 ($p = 0,054$). Die Veränderung der FEV1 war in der Reslizumabgruppe im Vergleich zur Placebogruppe ebenfalls signifikant ($p = 0,002$). Die Reduktion der Sputumseosinophilie in der Reslizumabgruppe verglichen mit der Placebogruppe war auch signifikant ($p = 0,007$). Bei 8 % der PatientInnen aus der Reslizumabgruppe und bei 19 % aus der Placebogruppe trat eine Asthmaexazerbation auf ($p = 0,083$). Reslizumab wurde von den PatientInnen gut vertragen, die häufigsten, jedoch unerwünschten Nebenwirkungen, waren Nasopharyngitis, Müdigkeit und Pharyngolaryngealschmerzen (118).

Spergel et al. führten eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zu Reslizumab bei eosinophiler Ösophagitis durch. 226 PatientInnen erhielten entweder Reslizumab oder Placebo. Die Reduktion der Speiseröhreneosinophilie war in der Reslizumabgruppe signifikant verglichen mit der Placebogruppe ($p < 0,001$). Es kam in beiden Untersuchungsgruppen zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik, sodass dies keinen signifikanten Unterschied zwischen der Reslizumab- und der Placebogruppe ergab (119).

MEDI-563:

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Anti-IL-5-Therapie bei allergischem Asthma ist Benralizumab (MEDI-563) (120). Im Gegensatz zu Mepolizumab und Reslizumab handelt es sich hierbei um einen gegen IL-5 Rezeptoren gerichteten Antikörper. Zu Benralizumab gibt es derzeit eine open-label Studie zur Sicherheit und Pharmakokinetik, eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 27 PatientInnen, mehrere Reviews und Studien am Tiermodell.

In einer 2010 veröffentlichten open-label Phase-I Studie von Busse et al. zur Sicherheit und Pharmakokinetik des Antikörpers, wurden 44 PatientInnen mit leichtem atopischen Asthma 0,0003 bis 3 mg / kg MEDI-563 verabreicht (120). Ergebnis: Die mittlere periphere Bluteosinophilie wurde dosisabhängig verringert. 94 % der PatientInnen die 0,03 mg / kg oder mehr erhielten, zeigten Levels zwischen $0,001 \times 10^3 / \mu\text{l}$ und $0,01 \times 10^3 / \mu\text{l}$. Diese Reduzierung hielt bei einer Dosis von 0,03 bis 0,1 und 0,3 bis 3 mg / kg mindestens 8 - 12 Wochen an. Das ECP (eosinophil cationic protein) wurde auch reduziert. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Nebenwirkungen waren Verminderung der weißen Blutkörperchen (34,1 %), Nasopharyngitis (27,3 %) und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (25 %). Mittleres C-reaktives Protein stieg um das 5,5 -fache 24 Stunden nach der Gabe. Die Pharmakokinetik war proportional zur Dosis bei Dosen von 0,03 bis 3 mg / kg. Einzelne Dosen von MEDI-563 hatten ein akzeptables Sicherheitsprofil und führten zu einer deutlichen Reduktion der Eosinophilenanzahl innerhalb von 24 Stunden nach Medikamentengabe (120).

3.5 Interleukin-4 und Asthma

Zur IL-4-Therapie gibt es derzeit 2 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien von Borish et al und eine Placebo-kontrollierte Studie von Shi et al. anhand von 8 PatientInnen. Es gibt einige Studien an Tiermodellen und einige Reviews.

Shi et al. untersuchten in einer Placebo-kontrollierten Studie die Rolle von IL-4 bei Entzündungs-bedingter Atemwegshyperreaktivität. Dabei wurde der Effekt von inhalativem, rekombinantem, humanem IL-4 untersucht. Die Studie zeigte, dass IL-4 durch Rekrutierung von Eosinophilen eine erhöhte Atemwegsempfindlichkeit bei PatientInnen mit allergischem Asthma bronchiale verursacht und IL-4 somit einen weiteren Ansatzpunkt für die anti-asthmatische Therapie darstellt (121).

Anti-IL-4 Therapie und Verbesserung der FEV1:

Borish et al. führten 1999 und 2001 Studien zur Anti-IL-4 Therapie und deren Auswirkung auf die FEV1 durch (122). Dazu wurde ein löslicher IL-4 Rezeptor, der als IL-4 Antagonist wirkt, getestet. In der Phase I / II einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie testeten Borish et al. 25 PatientInnen mit moderatem atopischen Asthma und behandelten diese mit IL-4-R. Man gab ihnen eine Einzeldosis von 1500 Mikrogramm IL-4-R, 500 Mikrogramm IL-4-R oder Placebo nachdem die inhalativen Kortikosteroide abgesetzt wurden.

Ergebnis: Die Behandlung mit IL-4-R führte zu einer signifikanten Verbesserung der FEV1 am Tag 4 (1500 Mikrogramm im Vergleich zu Placebo). Die PatientInnen der IL-4-R 1500 Mikrogramm-Gruppe zeigten auch einen signifikant geringeren Gebrauch von Beta-Agonisten. Es wurden anti-inflammatorische Effekte durch signifikant reduziertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid demonstriert. Dies ergab, dass eine Einzeldosis von IL-4-R sicher und effektiv bei Asthma ist. Die Gabe von 1500 Mikrogramm erwies sich als gleich sicher aber effektiver als die Gabe von 500 Mikrogramm (122).

Die darauffolgende Studie von Borish et al. war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 62 PatientInnen, denen man einmal wöchentlich 0,75, 1,5 oder 3,0 mg von IL-4-R oder Placebo-Verneblungen über 12 Wochen verabreichte (123).

IL-4-R wurde gut vertragen. Die Wirksamkeit wurde durch einen FEV1-Rückgang in der Placebo-Gruppe (-13 %) beobachtet. In der PatientInnengruppe, die 3,0 mg IL-4-R erhielt, konnte man solch einen FEV1-Rückgang nicht beobachten (-2 %, $p = 0,05$). Bei der täglichen Messung der morgendlichen FEV1 kam es auch bei der Placebogruppe zu einem signifikanten Rückgang (-18 %). In der 3,0 mg-Gruppe waren es nur - 4 % ($p = 0,02$).

Die Wirksamkeit von IL-4-R wurde weiter durch den fehlenden Anstieg des Asthma-Symptom-Scores in der 3,0 mg Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt. Diese viel versprechenden Daten deuten darauf hin, dass IL-4R in der Behandlung von mittelschwerem persistierendem Asthma sicher und wirksam sind (123).

3.6 Interleukin-9 und Asthma

MEDI-528:

Zum Wirkstoff MEDI-528 gibt es derzeit 2 open-label Studien zur Sicherheit und 2 randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien zum Sicherheitsprofil und zur potentiellen Wirksamkeit. Des Weiteren sind einige Reviews und Studien an Tiermodellen vorhanden

.

Ziel von White et al. war es, Sicherheit, pharmakokinetisches Profil und Immunogenität von MEDI-528, einem humanisierten IgG1k Anti-IL-9- mAk, bei gesunden erwachsenen ProbandInnen zu bestimmen (124). In zwei separaten open-label, Phase-1-Studien wurden Einzeldosen von MEDI-528 0,3, 1, 3, oder 9 mg / kg über intravenöse Infusionen und subkutane Injektionen verabreicht. Alle ProbandInnen wurden über 84 Tage beobachtet. 24 ProbandInnen wurden in die intravenöse Studie aufgenommen und 29 ProbandInnen in die subkutane.

Ergebnis: Die Pharmakokinetik der Einzeldosis von MEDI-528 war linear und proportional. Die mittlere Halbwertszeit nach intravenöser Gabe war in etwa 26 Tage und die mittlere Halbwertszeit nach subkutaner Gabe betrug 33 bis 87 Tage. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der intravenösen Studie waren Laborwertabweichungen und in der subkutanen Studie waren es pharyngolaryngeale Schmerzen, tastbare Lymphknoten und Laborwertabweichungen. Intravenöses und subkutanes MEDI-528 hatten ein akzeptables

Sicherheitsprofil und zeigten eine lineare Pharmakokinetik im Dosisbereich bei gesunden Erwachsenen in diesen Phase-1-Studien (124).

In zwei weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien von Parker et al. wurden das Sicherheitsprofil und die potentielle Wirksamkeit mehrfacher, subkutaner Dosen von MEDI-528 bei AsthmatikerInnen bewertet (75). In Studie 1 erhielten Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren mit mildem Asthma MEDI-528 (0,3, 1, oder 3 mg / kg) oder Placebo subkutan zweimal die Woche für 4 Wochen. In Studie 2 erhielten Erwachsene zwischen 18 und 50 Jahren mit stabilem, leichtem bis mittelschwerem Asthma 50 mg MEDI-528 oder Placebo subkutan zweimal wöchentlich für 4 Wochen. Unerwünschte Nebenwirkungen, Pharmakokinetik, Immunogenität, Asthmakontrolle (einschließlich Asthmaexazerbationen) und Provokationstest wurden in Studie 1 und 2 evaluiert.

Ergebnis: In Studie 1 zeigte MEDI-528 eine lineare Serum-Pharmakokinetik. Es wurden keine Anti-MEDI-528-Antikörper nachgewiesen. Einer von 27 PatientInnen der MEDI-528-Gruppe und zwei von 9 ProbandInnen der Placebogruppe zeigten eine Asthmaexazerbation in Studie 1. In Studie 2 löste MEDI-528 eine Reduktion der mittleren maximalen Abnahme der post-exercise FEV1 im Vergleich zur Placebogruppe aus. In diesen Studien zeigte MEDI-528 somit ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil und wies klinische Aktivität bei leichtem bis schwerem Asthma auf (75).

3.7 Interleukin-2 und Asthma

Zu Daclizumab gibt es derzeit eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Busse et al., ein Review und eine Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit.

Busse et al. zeigten in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie den Zusammenhang zwischen Entzündungen der Atemwege bei Asthma und einer erhöhten Anzahl aktivierter CD25⁺ T-Zellen, IL-2 und von löslichem IL-2-Rezeptor (125). Es wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Daclizumab, einem humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper gegen die IL-2 Rezeptor alpha Kette (CD25) bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem

Asthma getestet. Man gab PatientInnen, welche mit inhalativen Kortikosteroiden behandelt wurden und trotzdem eine obstruktive Lungenfunktion aufwiesen, Triamcinolon Azetonid Azetat.

115 PatientInnen wurden randomisiert (3:1) mit Daclizumab (88 PatientInnen bekamen eine 12-wöchige intravenöse Gabe von anfangs 2 mg / kg, dann 1 mg / kg) oder Placebo (27 PatientInnen) alle 2 Wochen behandelt. Von der 12. bis zur 20. Behandlungswoche wurde die Dosis des Triamcinolon Azetonid Azetat verringert.

In den ersten 12 Wochen kam es durch Daclizumab zu einer signifikanten Verbesserung der FEV1 ($p = 0,05$) und der Asthmabeschwerdesymptomatik ($p = 0,024$) im Vergleich zur Placebogruppe. Die Zeit bis zum Auftreten von Exazerbationen wurde durch Daclizumab ($p = 0,024$) statistisch signifikant verlängert (125).

4 Diskussion

4.1 Biologika in der Asthmatherapie

Anti-IgE-Antikörper

Omalizumab (Xolair®) ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Anti-IgE Antikörper, der zur Behandlung IgE-medierter Krankheiten entwickelt wurde. Schon 1995 zeigten zahlreiche klinische Studien, dass eine direkte Blockade der IgE-Antwort zu einer Eliminierung und Verringerung allergischer Symptome geführt hat. Einer der bedeutendsten Effekte von Omalizumab ist, dass es den IgE-Spiegel im Serum reduziert und es sowohl die frühe als auch die späte Asthmaantwort hemmt (46). Ein weiterer wichtiger Effekt ist, dass es bei der Abnahme der Atemwegsentzündungen und Bronchialstrukturveränderungen eine wesentliche Rolle spielt (98) (126).

Es wurde gezeigt, dass Omalizumab zu einer sicheren und effizienten Kontrolle des Asthma bronchiale führt und den Gebrauch von oralem und inhalativem Kortikosteroid senkt (46) (94). Es kam sowohl zu einer deutlich niedrigeren Exazerbationsrate (46) (94) (95), einer Verbesserung der Symptome und der Lungenfunktion, als auch zu einer geringeren Benutzung der Notfallmedikamente (46).

Sowohl die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von Milgrom et al. mit 334 Teilnehmern, als auch die Placebo-kontrollierte Studie von Soler et al. mit 546 allergischen Asthmatikern bewiesen, dass es zu einer signifikanten Reduktion der Kortikosteroidtherapie und der Exazerbationen kommt (46) (94). Auch die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Busse et al. über 60 Wochen bei 419 ProbandInnen erzielte dieselben Ergebnisse bezüglich Reduktion der Exazerbationen und Kortikosteroidtherapie. Es wurde die Anzahl der symptomatischen Tage vermindert, obwohl die inhalativen Glukokortikoide und die langwirksame β_2 -Sympathomimetikatherapie reduziert wurde (95). In der doppelblind und Placebo-kontrolliert durchgeführten INNOVATE-Studie von Humbert et al. wurde Omalizumab als add-on Therapie in Ergänzung zur Standardtherapie getestet.

Die Studie an über 400 AsthmatikerInnen ergab eine signifikante Reduktion der Gesamt-Exazerbationsrate um 26 %, bezogen auf schwere Exazerbationen sogar um 50 % (127).

Die aktuelle EXTRA Omalizumab-Studie aus dem Jahr 2013 von Hanania et al. zeigte anhand von 850 PatientInnen, dass die durch Omalizumab bedingte Reduktion der Exazerbationen größer ist bei PatientInnen mit einer hohen Konzentration an Biomarkern (Stickoxid in der Ausatemluft, eosinophile Granulozyten und Periostin im Serum). Dies könnte ein Hinweis für ein größeres Exazerbationsrisiko in diesen Subpopulationen sein (128).

Im August 2013 stellten Garcia et al. sich die Frage ob Omalizumab auch bei PatientInnen mit nicht-allergischem Asthma biologisch und klinisch wirksam ist (129). Sie testeten 41 PatientInnen mit schwerem nicht-atopischem Asthma in einer randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie. Omalizumab führte bei den nicht-atopischen Asthma-PatientInnen zu einer Verbesserung der FEV₁, zu einer statistisch signifikanten Reduktion der hochaffinen IgE-Rezeptor-(FcεRI)-Expression und zu einer Reduktion der Exazerbationsrate. Weitere klinische Studien sind notwendig, um zu prüfen, ob Omalizumab auch bei nicht-atopischem Asthma seine Wirkung zeigt (129).

Insgesamt war das Auftreten von Nebenwirkungen in den oben beschriebenen Studien sehr selten, Omalizumab wurde von den ProbandInnen sehr gut vertragen (46) (130).

Omalizumab wurde als erster monoklonaler Antikörper für die Behandlung von Asthma 2003 eingeführt und wird heute für die Behandlung des schwer therapierbaren, allergischen Asthma (Stufe 4) als add-on-Therapie in den international gültigen Leitlinien empfohlen. Allerdings birgt die Therapie mit Omalizumab für die Betroffenen auch einige Nachteile: Omalizumab kann nur subkutan angewandt werden, die Dosierung muss individuell eingestellt werden und Omalizumab ist nur im schwersten Erkrankungsstadium zugelassen, wenn die Standardtherapie keinen Nutzen mehr bringt. Ein weiterer wesentlicher und wichtiger Aspekt betrifft den Kostenpunkt, denn die Therapie mit Omalizumab ist eine kostspielige Behandlungsform.

Anti-Tumornekrosefaktor- α -Antagonisten

Es gibt verschiedene Möglichkeiten die TNF-alpha-Achse zu blockieren: Infliximab (chimärer Maus-humanisierter mAk), Etanercept (löslicher TNF-alpha Rezeptor) und die vollständig humanen mAk Adalimumab und Golimumab wurden bisher in klinischen Studien getestet (29).

Etanercept: 2008 testeten Morjaria et al. Etanercept an 39 PatientInnen mit schwerem kortikosteroidabhängigen Asthma. Von der TNF-alpha-Blockade mit Etanercept profitierten in erster Linie PatientInnen mit schwerem Glukokortikoid-refraktärem Asthma. Die mittels Asthmakontroll-Fragebogen erhobenen Scores verbesserten sich im Vergleich zur Placebogruppe signifikant ($p = 0,037$). Keine Unterschiede gab es jedoch bei der Lungenfunktion, dem Peak Flow, bei der AHR, der Exazerbationsrate und der Lebensqualität (131).

Holgate et al. führten 2011 eine Studie mit Etanercept an 132 PatientInnen mit schwerem Asthma durch. Es wurden abermals keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf FEV1, Exazerbationen und Scores aus dem Asthmakontroll-Fragebogen festgestellt (49).

Zwar konnten Howarth et al. in ihrer Studie eine signifikante Verbesserung der Asthmasymptome, der Lungenfunktion und der AHR beweisen, jedoch war dies eine offene unkontrollierte Studie mit nur 17 PatientInnen über einen kurzen Zeitraum von 12 Wochen (102). In den Studien von Morjaria et al. und Holgate et al. konnte anhand einer größeren PatientInnenzahl und anhand eines aussagekräftigeren Studiendesigns (randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind) die klinische Wirksamkeit von Etanercept nicht bewiesen werden (49) (131).

Berry et al. stellten in ihrer Studie unter Messung der TNF-alpha-Aktivitätsmarker in den peripheren Blutmonozyten (10 PatientInnen mit schwerem, 10 mit mildem bis moderatem Asthma und 10 Kontroll-PatientInnen) und einer weiteren Placebo-kontrollierten, doppelblinden Crossover-Pilot-Studie fest, dass die positive Wirkung von Etanercept auf PatientInnen mit schweren Asthmaformen eingeschränkt ist, da man bei leichten bis mittelschweren Asthmaformen keine Hinweise auf einen erhöhten TNF-alpha-Marker in den peripheren Blutmonozyten finden konnte (104). Etanercept wurde von den PatientInnen grundsätzlich gut vertragen, es kam sehr selten zu unerwünschten Begleiterscheinungen. Nebenwirkungen, die am

häufigsten auftraten, waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (49) (102) (103).

Es steht fest, dass Etanercept einige positive Effekte in der Asthmatherapie aufweist, deswegen könnte es eine neue Behandlungsmethode bei einigen Subtypen des Asthma bronchiale (wie unter anderem bei schweren Asthmaformen) sein. Um die klinische Wirksamkeit von Etanercept vollständig bewerten zu können sind jedoch eine größere Anzahl an Studien über einen längeren Zeitraum und mit größerer PatientInnenzahl erforderlich (49) (52) (104) (131).

Infliximab: 2006 ergab eine Studie von Erin et al. mit dem TNF-alpha Antikörper Infliximab (doppelblind, Placebo-kontrolliert, Parallelgruppendesign) an 38 PatientInnen mit moderatem Asthma keine Verbesserung des Peak Flow, jedoch senkte Infliximab den TNF-alpha Spiegel im Sputum und auch die Anzahl der Exazerbationen wurde vermindert (105). In einer Infliximabstudie von Taille et al. aus dem Jahr 2013 an 7 PatientInnen wurde beschrieben, dass Anti-TNF-alpha Medikamente die Symptomatik bei PatientInnen mit schwerem kortikosteroidabhängigen Asthma verbessern, das Auftreten von Exazerbationen und anderen Komplikationen senken und auch die Gabe von oralen Kortikosteroiden reduzieren (48). Infliximab führt somit zu einer leichten Verbesserung der Exazerbationsrate sowie der Symptomatik und senkt den Kortikosteroidverbrauch der Betroffenen. Infliximab könnte somit als Anti-TNF-alpha-Antikörper eine neue wertvolle Asthmatherapie darstellen, jedoch fehlen für den Beweis der klinischen Wirksamkeit noch weitere Studien. Die Mehrheit der bisherigen Studien erfolgte am Tiermodell oder mit sehr geringen PatientInnenzahlen (54).

Golimumab: Im Jahre 2009 haben Wenzel und colleagues in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zu schwerem Asthma mit Golimumab an 309 PatientInnen wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles die Wirksamkeit von Golimumab nicht nachweisen können. Um in weiteren klinischen Studien die Wirksamkeit von Golimumab beurteilen zu können, müsste vorab das Nebenwirkungsspektrum der Therapie deutlich verringert werden (106).

Interleukin-13-spezifische Therapie

Das menschliche Interleukin-13, welches von Th2-polarisierten CD4⁺ T-Zellen, Th1-polarisierten CD4⁺ T-Zellen, CD8⁺ T-Zellen, NK-Zellen, Eosinophilen, Mastzellen und Basophilen produziert wird, hat viele verschiedene Funktionen, die in der Pathogenese von allergischen Dysfunktionen relevant sind. Eine IL-13 Blockade verhindert eine allergische Entzündung unabhängig von IL-4 und scheint, betreffend die Schleimüberproduktion, wichtiger zu sein als IL-4. In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Anti-IL-4 / IL-13-Therapie zu einer Abschwächung der asthmatischen Früh- und Spätphasenantwort führt (132). Eine Reduktion der chronisch asthmaähnlichen Antworten im Sinne einer AHR, eosinophilen Entzündungen, pro-inflammatorischen Zytokinproduktion, Serum-IgE und Atemwegsremodeling wurde auch bei Ovalbumin sensibilisierten Mäusen (OVA-Modell) nach Gabe eines neutralisierenden Ratten-Anti-Maus-IL-13 mAk festgestellt (60).

Tralokinumab, ein humaner, immunglobuliner, monoklonaler Antikörper, der spezifisch IL-13 neutralisiert, zeigte in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-1-Studie an 23 Erwachsenen mit Asthma ein akzeptables Sicherheitsprofil (58). In einer weiteren, randomisierten Studie an 194 PatientInnen zeigt sich durch Tralokinumab eine Verbesserung der FEV1 (57). Tralokinumab bewies seine maximale Wirksamkeit bei einer, durch hohe IL-13 Sputumslevel charakterisierten, Untergruppe von Asthma-PatientInnen. Die gezielte IL-13 Blockade mit Tralokinumab scheint somit bei PatientInnen, bei denen IL-13 überexprimiert wird, eine sinnvolle add-on-Therapie darzustellen (133). Um die Wirksamkeit von Tralokinumab zu bestätigen, sind aber noch weitere klinische Studien notwendig. Zurzeit befindet sich Tralokinumab in der Phase II der klinischen Entwicklung. Die Wirksamkeit von *Lebrikizumab*, einem weiteren humanisierten mAk, der speziell an IL-13 bindet und sich gerade in Phase II als Therapeutikum für Asthma bronchiale befindet, konnte bisher ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Corren et al. beschrieben die Wirkung von Lebrikizumab in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 219 AsthmatikerInnen. Es kam zu einer klinisch signifikanten Verbesserung der FEV1 nach 12 Wochen Therapie in der Lebrikizumab Gruppe verglichen mit der Placebogruppe ($p = 0,02$) (107).

In einer im Jahr 2013 veröffentlichten Phase-II-Studie mit 212 PatientInnen von Noonan et al. kam es durch Lebrikizumab zu einer Verbesserung der FEV₁, jedoch war dieser Unterschied statistisch und klinisch nicht signifikant (108).

Pitrakinra ist ein IL-4 Muteinrezeptorantagonist, welcher sowohl die Wirkung von IL-4 als auch von IL-13 durch seine Blockade von IL-4R α hemmt (56). Dass durch die lokale Behandlung mit gezielter Hemmung von IL-4 und IL-13 die Asthmasymptome erheblich verringert werden können, schloss man aus zwei unabhängigen, klinischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen Phase 2a Studien. Auch andere Phase-I und Phase-II klinische Studien, in denen die subkutane oder inhalative Verabreichung von Pitrakinra getestet wurde, ergaben eine Reduktion der Atemwegsinflammation, wobei bessere Effekte bei inhaliertem Pitrakinra beobachtet wurden (55). **Anrukinzumab**, (IMA 638) ein humanisierter IgG1 Antikörper, der an verschiedene Epitope bindet und die Bioaktivität von IL-13 neutralisiert, brachte hingegen keine Verbesserung der Allergen-induzierten Atemwegshyperreaktivität oder der Sputumseosinophilie (59).

Zusammenfassend spielt IL-13 eine wichtige Rolle bei Allergen-induzierten Reaktionen der Luftwege sowie bei Atopien und Infektionserkrankungen (59) (61) (134). Die beschriebenen Studien zeigten, dass Anti-IL-13 mAk ein wirksames Therapeutikum für Asthma sein könnten (61). Anti-IL-13 mAk könnten vor allem eine Wirksamkeit an PatientInnen zeigen, die den biologischen Nachweis einer persistierenden IL-13 Aktivität erfüllen (107). Es sind jedoch noch weitere Studien notwendig um die klinische Wirksamkeit der Anti-IL-13 Antikörper eindeutig bestimmen zu können (59).

Interleukin-5-spezifische Therapie

Mepolizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper der zurzeit in sechs Phase-3-Studien getestet wird. Die Durchführung dieser sechs Studien reicht noch von März 2013 bis Dezember 2016. Derzeit ist Mepolizumab für den therapeutischen Gebrauch bei eosinophilie-assoziierten Krankheiten noch nicht zugelassen, jedoch wurde die pharmakokinetische Wirkung von Mepolizumab bereits in klinischen Studien bestätigt (64). Auch die Tatsache, dass es durch Mepolizumab zu einer Abnahme der Eosinophilenzahl kommt, wurde bereits mehrfach in Studien bewiesen.

Schon 1999 zeigten Garlisi et al., dass eine Einzeldosis von IL-5-Ak (1 mg / kg, intraperitoneal) bei Mäusen die antigenabhängige Eosinophilie in der Lunge und die Freisetzung von Eosinophilen aus dem Knochenmark reversibel hemmt (135). Mehrere unabhängige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien zeigten eine Abnahme der Atemwegs-, Knochenmarks- und Bluteosinophilie (113). Es zeigten sich in diesen Studien allerdings keine signifikanten Veränderungen anderer klinischer Messwerte durch Mepolizumab (112).

Andere randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien ergaben jedoch, dass durch Mepolizumab die Anzahl der Exazerbationen verringert wurde, es kam allerdings zu keinen signifikanten Veränderungen in Bezug auf die klinischen Symptome oder auf die FEV1 (114) (116).

Fazit ist, dass man sowohl in klinischen Studien als auch in Studien mit Tiermodellen mit Mepolizumab kaum Veränderungen im Bereich der Asthmasymptomatik, der Lebensqualität oder der Lungenfunktion gefunden hat. Man kann aus den bisherigen Studien schließen, dass Mepolizumab ein wirksames und gut verträgliches Medikament ist, welches die Anzahl der Asthmaexazerbationen bei PatientInnen mit schwerem eosinophilen Asthma reduziert. Um diese Wirkung zu bestätigen, sind aber noch weitere klinische Studien erforderlich (115).

Reslizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper mit potenten Interleukin-5 neutralisierenden Effekten. Derzeit werden PatientInnen für insgesamt 4 Phase-III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Reslizumab rekrutiert. In experimentellen Tiermodellen wurde bisher gezeigt, dass Reslizumab die Entwicklung der pulmonalen Eosinophilie, der Bronchokonstriktion und der kutanen Eosinophilie hemmt. Reslizumab wurde in allen Studien gut vertragen und das Nebenwirkungsprofil ist vergleichbar mit dem eines Placebos. Klinische Studien für Reslizumab wurden mit einer kleinen PatientInnenanzahl und an PatientInnen mit Asthma, nasaler Polyposis, Hypereosinophiliesyndrom und eosinophiler Gastroenteritis durchgeführt. In allen Studien kam es durch Reslizumab zu einer Abnahme der Eosinophilie, jedoch fehlte oft eine klinische Besserung, vor allem bei den Asthma-PatientInnen (119) (136) (137).

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von Castro et al. wurde der Effekt von Reslizumab an 53 PatientInnen mit eosinophilem Asthma getestet (118).

Die PatientInnen aus der Reslizumabgruppe zeigten eine Reduktion der Sputumseosinophilie ($p = 0,007$), Verbesserung der Atemwegsfunktion ($p = 0,002$) und einen besseren Score im Asthmakontrollfragebogen ($p = 0,054$), verglichen mit der Placebogruppe (118).

Spergel et al. führten eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zu Reslizumab bei eosinophiler Ösophagitis mit 226 PatientInnen durch. Die Reduktion der Speiseröhreneosinophilie war signifikant in der Reslizumabgruppe ($p < 0,001$). Es kam in beiden Untersuchungsgruppen zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik, sodass dies nicht mit der Verbesserung der Speiseröhreneosinophilie in Verbindung gesetzt wurde (119).

Reslizumab scheint jedoch ein potentes, effektives und gut verträgliches Medikament für die Behandlung der eosinophilen Gastroenteritis und Ösophagitis, des Hypereosinophiliesyndroms und der eosinophilen Polyposis zu sein. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen sind klinischen Studien aber sehr schwer durchführbar, daher konnte die klinische Wirksamkeit bislang noch nicht eindeutig erwiesen werden (119) (136) (137).

Interleukin-4-spezifische Therapie

Tiermodelle sind sehr hilfreich um genaue Vorgänge der Pathophysiologie des Asthma bronchiale besser verstehen und erklären zu können. Man versucht an Tiermodellen eine Reaktion ähnlich der des Asthma bronchiale künstlich zu erzeugen, kann jedoch nie gleiche Bedingungen wie beim Menschen und seinem komplexen Immunsystem herstellen (45). Dass IL-4 einige Vorgänge in der Pathogenese des Asthma bronchiale beeinflusst, konnte man durch diverse Tierstudien belegen. Es wurde unter anderem bewiesen, dass Mäuse, die mit Anti-IL-4 behandelt wurden, signifikant weniger IgE im Serum aufweisen als die Kontrollgruppe. Daraus schloss man schon 1997, dass Anti-IL-4 möglicherweise als Prophylaxe bei Asthma und allergischen Erkrankungen verwendet werden könnte (71) (121). Des Weiteren bewies man in einem Mausmodell, dass IL-4 die Eosinophilie in der BAL, AHR und Globalzellhyperplasie stimuliert (138).

IL-4 spielt eine sehr wichtige Rolle in der Frühphase des Asthma bronchiale, hauptsächlich wegen seiner Teilnahme an der eosinophilen Chemotaxis und Entwicklung der T-Zell Antwort.

Durch die Hemmung der Aktivität von IL-4 könnten die pulmonale Inflammation und das pulmonale Remodelling, welches das chronisch persistierende Asthma bestimmt, reduziert werden. Weiters induziert IL-4 die IL-5 Synthese. Dies bedeutet, dass eine IL-4 Neutralisation auch eine IL-5 abhängige pulmonale Eosinophilie blockieren könnte. Wichtig ist, dass es durch die IL-4 Hemmung zu einer Verhinderung der Langzeitverschlechterung der Pulmonalfunktion kommt, da IL-4 für die Regulierung der Kollagen- und Fibronectin-Synthese in den subepithelialen Fibroblasten zuständig ist (69). In vivo Pharmakokinetik und chronische Sicherheitsprüfungen bei Affen haben gezeigt, dass Pascolizumab gut vertragen wurde und keine unerwünschten Nebenwirkungen auftraten. Es sind aber noch keine Daten aus klinischen Studien veröffentlicht worden, welche die klinische Wirksamkeit von Pascolizumab bei Asthma bestätigen (69).

Borish et al. führten 1999 und 2001 Studien zur Anti-IL-4-Ak-Therapie durch, die eine signifikante Verbesserung der FEV1 und einen signifikant niedrigeren Verbrauch an Beta-Agonisten ergaben. Die Studien zeigen, dass Anti-IL-4-Ak ein sicheres und effektives neues Medikament für Asthma ist und auch eine Einsparung in der Standardtherapie bewirkt (139) (123). Wenzel et al. zeigten in ihrer Studie 2013, dass Anti-IL-4-Ak bei PatientInnen mit eosinophilie-assoziierten moderaten bis schweren Asthmaformen zu einer Reduktion der Exazerbationen führen und somit bei gewissen Asthmasubtypen (erhöhte Eosinophilenanzahl) klinisch wirksam sind (140). Es sind jedoch weitere klinische Studien notwendig, um die eindeutige Wirksamkeit von Anti-IL-4-Ak als Therapie des Asthma bronchiale beweisen zu können.

Interleukin-9-spezifische Therapie

Zahlreiche in vitro und in vivo Studien im Tierversuch und bei PatientInnen mit Asthma haben bestätigt, dass IL-9 ein wichtiger Entzündungsmediator in der Pathogenese von Asthma bronchiale ist (76) (141). Bei IL-9 überexprimierenden Mäusen kam es zu einer massiven Entzündung der Atemwege mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen und Lymphozyten, sowie zur Obstruktion der Atemwege und zu einer erhöhten Anzahl von Mastzellen im Atemwegsepithel (73). Eine Anti-IL9-Antikörpertherapie führte zu verringerter Atemwegshyperreaktivität beim Allergen-induzierten Asthmodell in Mäusen (75).

Bei ovalbumin-sensibilisierten Mäusen, denen man intravenös IL-9-Ak verabreichte, kam es zu einer signifikanten Reduktion der Eosinophilen und Lymphozyten in der BAL. Die Konzentration von IL-4, IL-5 und IL-13 in der BAL war ebenfalls vermindert. Diese Ergebnisse unterstreichen somit die Bedeutung von IL-9 in der Pathogenese von Asthma und legen nahe, dass die Blockierung von IL-9 eine neue therapeutische Strategie für Asthma bronchiale sein könnte (76) (78) (142).

MEDI-528, ein humanisierter IgG1k Anti-IL-9- mAk, wurde bereits in mehreren open-label Phase-1-Studien getestet und zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil und eine lineare Pharmakokinetik (124). MEDI-528 scheint eine Reihe asthmapathogener Eigenschaften zu hemmen. Bisher waren die klinischen Daten dazu jedoch bescheiden und nicht ausreichend um die Wirksamkeit dieses Arzneimittels beim Menschen aussagekräftig zu beurteilen. MEDI-528 wird derzeit in Phase II Studien zur Behandlung von Asthma bronchiale getestet und es wird sich erst zeigen, ob Anti-IL-9 mAk eine entzündungshemmende Therapie in der Behandlung des Asthma bronchiale ersetzen oder ergänzen kann (75).

Granulozyten-Makrophagen koloniestimulierender Faktor

GM-CSF ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor und wird von Makrophagen, T-Zellen, Mastzellen, Endothelzellen und Fibroblasten sezerniert.

In einem Mausmodell (Ovalbumin-Modell) zeigte die Verabreichung von GM-CSF-neutralisierenden Antikörpern eine deutliche Reduktion der erhöhten Atemwegshyperreaktivität und hemmte auch die Entzündungen der Atemwege (83).

Der menschliche Anti-GM-CSF IgG1 Antikörper, bezeichnet als MT 203, wurde für eine neue anti-inflammatorische mAk Therapie entwickelt. Man konnte beweisen, dass dadurch das Überleben und die Aktivierung von peripheren menschlichen Eosinophilen reduziert wird, und zwar in einer Größenordnung, wie es für eine wirksame Behandlung von entzündlichen Lungenerkrankungen erforderlich ist (81). GM-CSF spielt eine wichtige Rolle im Prozess der Entzündung und der Überempfindlichkeit der Atemwege. Es gibt jedoch derzeit noch zu wenige klinische Daten um eine signifikante Wirksamkeit in der Therapie des Asthma bronchiale zu belegen (82) (83).

TSLP-, IL-17-, IL-23-,IL-2, IL-25-spezifische Therapie

Anti-IL-17 mAk induzierten in einer Studie von Hellings et al. im Tiermodell eine Reduzierung der Neutrophilen in Knochenmark und Blut. Da Neutrophile beim Atemwegsremodeling bei chronisch schwerem Asthma eine bedeutende Rolle spielen, könnte IL-17 auch beim Menschen ein therapeutisches Potential aufweisen (86).

2012 wurde in einem Review von Toussiro et al. die Blockade der IL-23 / Th17-Achse als ein neuer therapeutischer Ansatz als additive oder alternative Behandlungsmethode zu den derzeit verfügbaren Biologika bei chronisch entzündlichen Erkrankungen diskutiert (84).

Tamachi et al. bewiesen in ihrer Studie am Mausmodell, dass IL-25 die antigeninduzierte allergische Entzündung in den Atemwegen durch Verstärkung des Th-2-zellabhängigen Weges fördert (92). Ballantyne et al. zeigten anhand eines Mausmodells, dass es durch Anti-IL-25-mAk zur Hemmung der AHR kommt. Des Weiteren kam es zu einer Verminderung von IL-5, IL-13, Eosinophileninfiltration und von Serum-IgE. Durch die starke Reduzierung der AHR könnte IL-25 ein wichtiges therapeutisches Mittel für die Behandlung von Asthma werden (91). In einer Studie am Mausmodell von Petersen, BC et al. wurde der IL-25 Rezeptor (IL-17 Rezeptor B) als ein Schlüsselmediator sowohl für die angeborene Typ-2 Immunantwort als auch für die erworbene Typ-2 Immunantwort in der Lunge beschrieben (90).

In einer weiteren Studie kam es durch Anti-TSLP-Ak zu einer Verminderung der eosinophilen Entzündungen, der Kelchzellhyperplasie und der TH2-Zytokinproduktion. Somit könnte die lokale Applikation von Anti-TSLP-Rezeptoren eine TH2-vermittelte Entzündung der Atemwege verhindern und damit eine neue Behandlungsstrategie von Asthma darstellen (89).

Obwohl diese weiteren Ansatzpunkte der Biologika wie IL-17, IL-25 und TSLP bereits Wirkungen an Mausmodellen zeigten, fehlen jedoch weitere klinische Studien um die tatsächliche Wirksamkeit bei Asthma-PatientInnen beweisen zu können.

Auch zur Interleukin-2-spezifischen Therapie gibt es bei Asthma bislang noch wenige klinische Studien.

Daclizumab, ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen die IL-2 Rezeptor alpha Kette, führte in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie von Busse et al. bei 115 PatientInnen zu einer signifikanten Verbesserung der FEV1 ($p = 0,05$) und der Asthmabeschwerdesymptomatik ($p = 0,024$) im Vergleich zur Placebogruppe (125). Die Zeit bis zum Auftreten von Exazerbationen wurde durch Daclizumab ebenfalls ($p = 0,024$) statistisch signifikant verlängert. Eine Blockierung des IL-2 Rezeptors könnte eine potente entzündungshemmende Therapie des Asthma bronchiale darstellen, da es früh in die Entzündungskaskade des Asthma bronchiale eingreift (125).

4.2 Limitationen

Bislang hat sich die Wirksamkeit einer Biologikatherapie beim Asthma bronchiale meist als enttäuschend erwiesen. Die Mehrzahl der Biologika ist bei Asthma für den klinischen Gebrauch ungeeignet, obwohl sie hoch effektiv in asthmaassoziierten Tiermodellen wirkten. Letzteres ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die künstlich-induzierte Entzündung der Atemwege im Tiermodell keine wahrheitsgemäße Repräsentation des vollen Spektrums der Pathologien darstellt, wie sie tatsächlich beim Asthma bronchiale beobachtet werden. Man versucht an Tiermodellen zwar eine Reaktion ähnlich dem Asthma bronchiale künstlich zu erzeugen, kann jedoch damit nie gleiche Bedingungen wie beim Menschen und seinem komplexen Immunsystem erzeugen.

Ein weiterer Aspekt ist, dass in klinischen Studien aufgrund der geringen PatientInnenzahl die Wirksamkeit der Biologika in der Asthmatherapie oft nicht ausreichend bewiesen werden kann.

Es können anhand einer Internet Recherche niemals alle zu den in dieser Arbeit genannten Medikamenten und Therapieoptionen gefundenen Studien und Forschungsergebnisse dargestellt werden. Aus diesem Grund beziehen sich alle Angaben über die Anzahl genannter Studien lediglich auf eine, anhand von bestimmten Stichworten, vor allem über PubMed durchgeführte Suche.

4.3 Conclusio:

Die klinische Wirksamkeit von Biologika bei schweren Asthmaformen, die mit Kortikosteroiden nicht behandelbar sind, konnte bis heute nicht eindeutig bewiesen werden.

Anti-IgE-mAk (Omalizumab) sind die einzigen unter den monoklonalen Antikörpern, die zum jetzigen Zeitpunkt für die Therapie des moderaten bis schweren allergischen Asthma bronchiale (Stufe 4) zugelassen sind. Omalizumab (Xolair®) vermindert effektiv den IgE-Spiegel im Serum und hemmt somit die frühe sowie auch die späte Asthmaantwort. Des Weiteren kommt es zu einer Abnahme der Atemwegsentzündungen und Bronchialstrukturveränderungen. Es wurde gezeigt, dass Omalizumab den Gebrauch von Kortikosteroiden senkt, die Exazerbationsrate vermindert, die Lungenfunktion verbessert und die Beschwerdesymptomatik lindert.

Zusammenfassend können Biologika bei einigen Asthma-Subformen positive Effekte erzielen. Diese betreffen verschiedene Bereiche der Erkrankung wie beispielsweise die Veränderung der Neutrophilen- oder Eosinophilen-Achse, die Verminderung der Exazerbationsrate sowie die Verbesserung der Lungenfunktion. Dies ist ein Hinweis dafür, dass Biologika auf jeden Fall bei verschiedenen Subtypen des Asthma bronchiale wirksam sein könnten. Eine Phänotypisierung des Asthma bronchiale könnte hierfür von bedeutender Wichtigkeit sein, denn die Medikamente weisen eine bemerkenswerte Variabilität in ihrer Wirkungsweise bei verschiedenen Asthmaformen auf.

Um eine bestmögliche Therapie für eine große Anzahl an PatientInnen zu erreichen, sollte daher gezielt auf die verschiedenen Subtypen des Asthma bronchiale eingegangen werden und diese sollten individuell behandelt werden. So könnten PatientInnen je nach individuellen Anforderungen mit verschiedenen Kombinationen von Biologika therapiert werden.

Es sind jedoch weitere klinische Studien mit größeren PatientInnenzahlen notwendig, um die tatsächliche Wirksamkeit der Biologika zu beweisen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol* 2013 Sep 10;4:263.
- (2) Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet* 2013 Oct 19;382(9901):1360-1372.
- (3) Alexander K, Daniel WG, Diener H, et al. *Thiemes Innere Medizin TIM*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1999.
- (4) Killeen K, Skora E. Pathophysiology, diagnosis, and clinical assessment of asthma in the adult. *Nurs Clin North Am* 2013 Mar;48(1):11-23.
- (5) Lowhagen O. Diagnosis of asthma - a new approach. *Allergy* 2012 Jun;67(6):713-717.
- (6) Greten H, Rinninger F, Greten T, et al. *Innere Medizin*. 13. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010.
- (7) Bach M, Witzel S, Arnold U, Nagel G, Vettin J, Wilck A, et al. *Pschyrembel, klinisches Wörterbuch*. 261 Auflage ed. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 2007.
- (8) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, et al. *Pathologie*. 5. Auflage ed. München: Urban&Fischer Verlag; 2012.
- (9) Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Feb;127(2):355-360.
- (10) Handoyo S, Rosenwasser LJ. Asthma phenotypes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009 Nov;9(6):439-445.
- (11) Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, et al. *Duale Reihe Innere Medizin*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
- (12) Lorenz J., et al. *Checkliste XXL Pneumologie*. 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2009.
- (13) Schmidt R., Lang F., Heckmann M., et al. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 31st ed.: Springer; 2010.
- (14) Vernon MK, Wiklund I, Bell JA, Dale P, Chapman KR. What do we know about asthma triggers? a review of the literature. *J Asthma* 2012 Dec;49(10):991-998.
- (15) Riede U, Werner M, Schäfer H, et al. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004.

- (16) Akdis CA et al. Global Atlas of Asthma, Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2013; Available at: www.eaaci.org.
- (17) Herold Gerd et al. Innere Medizin. Köln; 2013.
- (18) Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. Expert Rev Clin Immunol 2009 May;5(3):239-249.
- (19) Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. Allergy Asthma Immunol Res 2013 Jul;5(4):189-196.
- (20) Ukena D, Fishman L, Niebling W-, et al. Deutsches Ärzteblatt; Asthma bronchiale - Diagnostik und Therapie im Erwachsenenalter. 2008(21).
- (21) Ulmer WT, Nolte D., Lecheler J., Schäfer T., et al. Die Lungenfunktion, Methodik und klinische Anwendung. 7th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2003.
- (22) Andreae S, Avelini P, Berg m, Blank I, et al. Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen. 2. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008.
- (23) Reddy AP, Gupta MR. Management of Asthma: The Current US and European Guidelines. Adv Exp Med Biol 2014;795:81-103.
- (24) Spangler M, Hawley H, Barnes N, Saxena S. A review of guidelines and pharmacologic options for asthma treatment, with a focus on exercise-induced bronchoconstriction. Phys Sportsmed 2013 Sep;41(3):50-57.
- (25) O'Byrne PM. Global guidelines for asthma management: summary of the current status and future challenges. Pol Arch Med Wewn 2010 Dec;120(12):511-517.
- (26) Kroegel C. Global Initiative for Asthma Management and Prevention--GINA 2006. Pneumologie 2007 May;61(5):295-304.
- (27) Lalloo UG, Ainslie GM, Abdool-Gaffar MS, Awotedu AA, Feldman C, Greenblatt M, et al. Guideline for the management of acute asthma in adults: 2013 update. S Afr Med J 2012 Dec 3;103(3 Pt 2):189-198.
- (28) Kling S, Zar HJ, Levin ME, Green RJ, Jeena PM, Risenga SM, et al. Guideline for the management of acute asthma in children: 2013 update. S Afr Med J 2013 Feb 5;103(3 Pt 3):199-207.
- (29) Graefe K, Lutz W, Bönisch H, et al. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2011.
- (30) Lüllmann H, Hein L, Mohr K, et al. Pharmakologie und Toxikologie . 17. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme; 2010.

- (31) Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990 Oct;142(4):832-836.
- (32) Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997 Nov 13;337(20):1405-1411.
- (33) Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992 Apr;145(4 Pt 1):890-899.
- (34) Szeffler SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998 Oct;102(4 Pt 2):S23-35.
- (35) Mastalerz L, Kumik J. Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Pol Arch Med Wewn* 2010 Mar;120(3):103-108.
- (36) Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998 Jul 16;339(3):147-152.
- (37) Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998 Jun 8;158(11):1213-1220.
- (38) Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 May 23-30;285(20):2583-2593.
- (39) Lemanske RF, Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 May 23-30;285(20):2594-2603.
- (40) Barnard A. Management of an acute asthma attack. *Aust Fam Physician* 2005 Jul;34(7):531-534.
- (41) Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64(6-7):457-464.
- (42) Kim MA, Ye YM, Park JW, Lee JH, Lee SK, Kim CW, et al. A Computerized Asthma-Specific Quality of Life: A Novel Tool for Reflecting Asthma Control and Predicting Exacerbation. *Int Arch Allergy Immunol* 2013 Nov 16;163(1):36-42.

- (43) Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011;4:49-59.
- (44) Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs* 2009 May-Jun;1(3):237-246.
- (45) Reddy AT, Lakshmi SP, Reddy RC. Murine model of allergen induced asthma. *J Vis Exp* 2012 May 14;(63):e3771. doi(63):e3771.
- (46) Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001 Aug;108(2):E36.
- (47) Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Jan;121(1):5-10; quiz 11-2.
- (48) Taille C, Poulet C, Marchand-Adam S, Borie R, Dombret MC, Crestani B, et al. Monoclonal Anti-TNF-alpha Antibodies for Severe Steroid-Dependent Asthma: A Case Series. *Open Respir Med J* 2013;7:21-25.
- (49) Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011 Jun;37(6):1352-1359.
- (50) Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNFalpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008 Jan;126(1):13-30.
- (51) Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008 Jul;63(7):584-591.
- (52) Nam HS, Lee SY, Kim SJ, Kim JS, Kwon SS, Kim YK, et al. The soluble tumor necrosis factor-alpha receptor suppresses airway inflammation in a murine model of acute asthma. *Yonsei Med J* 2009 Aug 31;50(4):569-575.
- (53) Deveci F, Muz MH, Ilhan N, Kirkil G, Turgut T, Akpolat N. Evaluation of the anti-inflammatory effect of infliximab in a mouse model of acute asthma. *Respirology* 2008 Jun;13(4):488-497.
- (54) Cai Y, Cao YX, Lu SM, Xu CB, Cardell LO. Infliximab alleviates inflammation and ex vivo airway hyperreactivity in asthmatic E3 rats. *Int Immunol* 2011 Jul;23(7):443-451.
- (55) Antoniu SA. Pitrakinra, a dual IL-4/IL-13 antagonist for the potential treatment of asthma and eczema. *Curr Opin Investig Drugs* 2010 Nov;11(11):1286-1294.
- (56) Townley RG, Sapkota M, Sapkota K. IL-13 and its genetic variants: effect on current asthma treatments. *Discov Med* 2011 Dec;12(67):513-523.

- (57) Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013 Feb;41(2):330-338.
- (58) Singh D, Kane B, Molfino NA, Faggioni R, Roskos L, Woodcock A. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2010 Jan 8;10:3-2466-10-3.
- (59) Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Fitzgerald JM, Carlsten C, Davis BE, et al. Effects of interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Apr 15;183(8):1007-1014.
- (60) Yang G, Volk A, Petley T, Emmell E, Giles-Komar J, Shang X, et al. Anti-IL-13 monoclonal antibody inhibits airway hyperresponsiveness, inflammation and airway remodeling. *Cytokine* 2004 Dec 21;28(6):224-232.
- (61) Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy* 2005 Aug;35(8):1096-1103.
- (62) Walsh GM. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics* 2013;7:7-11.
- (63) Molfino NA, Gossage D, Kolbeck R, Parker JM, Geba GP. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy* 2012 May;42(5):712-737.
- (64) Smith DA, Minthorn EA, Beerahee M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet* 2011 Apr;50(4):215-227.
- (65) Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5 α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012 Jan;12(1):113-118.
- (66) Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2013? *MAbs* 2013 Jan-Feb;5(1):1-4.
- (67) Wechsler ME, Fulkerson PC, Bochner BS, Gauvreau GM, Gleich GJ, Henkel T, et al. Novel targeted therapies for eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Sep;130(3):563-571.
- (68) Kirstein F, Horsnell WG, Kuperman DA, Huang X, Erle DJ, Lopata AL, et al. Expression of IL-4 receptor α on smooth muscle cells is not necessary for development of experimental allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Aug;126(2):347-354.

- (69) Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, Dede K, Al-Mahdi N, Zia-Amirhosseini P, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol* 2002 Oct;130(1):93-100.
- (70) Hendeles L, Asmus M, Chesrown S. Evaluation of cytokine modulators for asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004;5 Suppl A:S107-12.
- (71) Zhou CY, Crocker IC, Koenig G, Romero FA, Townley RG. Anti-interleukin-4 inhibits immunoglobulin E production in a murine model of atopic asthma. *J Asthma* 1997;34(3):195-201.
- (72) Hahn C, Teufel M, Herz U, Renz H, Erb KJ, Wohlleben G, et al. Inhibition of the IL-4/IL-13 receptor system prevents allergic sensitization without affecting established allergy in a mouse model for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Jun;111(6):1361-1369.
- (73) Temann UA, Geba GP, Rankin JA, Flavell RA. Expression of interleukin 9 in the lungs of transgenic mice causes airway inflammation, mast cell hyperplasia, and bronchial hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998 Oct 5;188(7):1307-1320.
- (74) Zhou Y, McLane M, Levitt RC. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-9 as a therapeutic target for asthma. *Respir Res* 2001;2(2):80-84.
- (75) Parker JM, Oh CK, LaForce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011 Feb 28;11:14-2466-11-14.
- (76) Oh CK, Raible D, Geba GP, Molfino NA. Biology of the interleukin-9 pathway and its therapeutic potential for the treatment of asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011 Jun;10(3):180-186.
- (77) Antoniu SA. MEDI-528, an anti-IL-9 humanized antibody for the treatment of asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2010 Apr;12(2):233-239.
- (78) Cheng G, Arima M, Honda K, Hirata H, Eda F, Yoshida N, et al. Anti-interleukin-9 antibody treatment inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):409-416.
- (79) Borojevic R, Carvalho MA, Correa-Junior JD, Arcanjo K, Gomes L, Joazeiro PP, et al. Stroma-mediated granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) control of myelopoiesis: spatial organisation of intercellular interactions. *Cell Tissue Res* 2003 Jul;313(1):55-62.
- (80) Burmester GR, Feist E, Sleeman MA, Wang B, White B, Magrini F. Mavrilimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor-alpha, in subjects with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I, first-in-human study. *Ann Rheum Dis* 2011 Sep;70(9):1542-1549.

- (81) Krinner EM, Raum T, Petsch S, Bruckmaier S, Schuster I, Petersen L, et al. A human monoclonal IgG1 potentially neutralizing the pro-inflammatory cytokine GM-CSF. *Mol Immunol* 2007 Feb;44(5):916-925.
- (82) Hoshi H, Ohno I, Honma M, Tanno Y, Yamauchi K, Tamura G, et al. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1995 Aug;25(8):720-728.
- (83) Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Kaneko F, Nakano J, Kato H, et al. Attenuation of airway hyperresponsiveness in a murine asthma model by neutralization of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Cell Immunol* 2002 Oct;219(2):92-97.
- (84) Toussiot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012 Apr;11(2):159-168.
- (85) Chioato A, Nosedà E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picaud H. Treatment with the interleukin-17A-blocking antibody secukinumab does not interfere with the efficacy of influenza and meningococcal vaccinations in healthy subjects: results of an open-label, parallel-group, randomized single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2012 Oct;19(10):1597-1602.
- (86) Hellings PW, Kasran A, Liu Z, Vandekerckhove P, Wuyts A, Overbergh L, et al. Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 Jan;28(1):42-50.
- (87) Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, et al. IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Nov 15;178(10):1023-1032.
- (88) Han H, Xu W, Headley MB, Jessup HK, Lee KS, Omori M, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)-mediated dermal inflammation aggravates experimental asthma. *Mucosal Immunol* 2012 May;5(3):342-351.
- (89) Shi L, Leu SW, Xu F, Zhou X, Yin H, Cai L, et al. Local blockade of TSLP receptor alleviated allergic disease by regulating airway dendritic cells. *Clin Immunol* 2008 Nov;129(2):202-210.
- (90) Petersen BC, Budelsky AL, Baptist AP, Schaller MA, Lukacs NW. Interleukin-25 induces type 2 cytokine production in a steroid-resistant interleukin-17RB+ myeloid population that exacerbates asthmatic pathology. *Nat Med* 2012 May;18(5):751-758.
- (91) Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE, Nath P, Williams AS, Chung KF, et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Dec;120(6):1324-1331.
- (92) Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, Kagami S, Hatano M, Seto Y, et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a TH2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Sep;118(3):606-614.

- (93) Antoniu SA. Daclizumab: a potential asthma therapy? *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010 Nov;4(3):214-221.
- (94) Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001 Aug;18(2):254-261.
- (95) Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011 Mar 17;364(11):1005-1015.
- (96) Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003;19(6):491-498.
- (97) Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Sep 15;170(6):583-593.
- (98) Huang YC, Leyko B, Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 Nov;95(5):443-451.
- (99) Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jun;117(6):1493-1499.
- (100) Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012 Apr-Jun;25(2):475-484.
- (101) Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83(6):520-528.
- (102) Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005 Dec;60(12):1012-1018.
- (103) Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008 Jul;63(7):584-591.
- (104) Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006 Feb 16;354(7):697-708.

- (105) Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Oct 1;174(7):753-762.
- (106) Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlen SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Apr 1;179(7):549-558.
- (107) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011 Sep 22;365(12):1088-1098.
- (108) Noonan M, Korenblat P, Mosesova S, Scheerens H, Arron JR, Zheng Y, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013 May 28.
- (109) Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007 Oct 20;370(9596):1422-1431.
- (110) Burmeister Getz E, Fisher DM, Fuller R. Human pharmacokinetics/pharmacodynamics of an interleukin-4 and interleukin-13 dual antagonist in asthma. *J Clin Pharmacol* 2009 Sep;49(9):1025-1036.
- (111) Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000 Dec 23-30;356(9248):2144-2148.
- (112) Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Jan 15;167(2):199-204.
- (113) Flood-Page P, Swenson C, Faierman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Dec 1;176(11):1062-1071.
- (114) 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 Mar 5;360(10):973-984.
- (115) Robinson DS. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med* 2013 Feb;7(1):13-17.
- (116) Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012 Aug 18;380(9842):651-659.

- (117) Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009 Mar 5;360(10):985-993.
- (118) 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 Nov 15;184(10):1125-1132.
- (119) Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, 3rd, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Feb;129(2):456-63, 463.e1-3.
- (120) Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jun;125(6):1237-1244.e2.
- (121) Shi HZ, Deng JM, Xu H, Nong ZX, Xiao CQ, Liu ZM, et al. Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1818-1821.
- (122) Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Dec;160(6):1816-1823.
- (123) Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Jun;107(6):963-970.
- (124) White B, Leon F, White W, Robbie G. Two first-in-human, open-label, phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2009 Apr;31(4):728-740.
- (125) Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Nov 15;178(10):1002-1008.
- (126) Zietkowski Z, Skiepmo R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma. *Respiration* 2010;80(6):534-542.
- (127) Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert 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* 2005 Mar;60(3):309-316.

- (128) Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Apr 15;187(8):804-811.
- (129) Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taille C, et al. A Proof-of-Concept, Randomized, Controlled Trial of Omalizumab in Patients With Severe, Difficult-to-Control, Nonatopic Asthma. *Chest* 2013 Aug;144(2):411-419.
- (130) Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV, et al. 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 Dec;120(6):1373-1377.
- (131) Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008 Jul;63(7):584-591.
- (132) Huang SK, Xiao HQ, Kleine-Tebbe J, Paciotti G, Marsh DG, Lichtenstein LM, et al. IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma. *J Immunol* 1995 Sep 1;155(5):2688-2694.
- (133) Antohe I, Croitoru R, Antoniu S. Tralokinumab for uncontrolled asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013 Feb;13(2):323-326.
- (134) McKenzie GJ, Emson CL, Bell SE, Anderson S, Fallon P, Zurawski G, et al. Impaired development of Th2 cells in IL-13-deficient mice. *Immunity* 1998 Sep;9(3):423-432.
- (135) Garlisi CG, Kung TT, Wang P, Minnicozzi M, Umland SP, Chapman RW, et al. Effects of chronic anti-interleukin-5 monoclonal antibody treatment in a murine model of pulmonary inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 Feb;20(2):248-255.
- (136) 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 Nov 15;184(10):1125-1132.
- (137) Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec;124(6):1319-25.e3.
- (138) Perkins C, Wills-Karp M, Finkelman FD. IL-4 induces IL-13-independent allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Aug;118(2):410-419.
- (139) Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Dec;160(6):1816-1823.

(140) Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013 Jun 27;368(26):2455-2466.

(141) Zhou Y, McLane M, Levitt RC. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-9 as a therapeutic target for asthma. *Respir Res* 2001;2(2):80-84.

(142) Temann UA, Laouar Y, Eynon EE, Homer R, Flavell RA. IL9 leads to airway inflammation by inducing IL13 expression in airway epithelial cells. *Int Immunol* 2007 Jan;19(1):1-10.