

**Diplomarbeit**

**Neue Biologika in der Therapie von T2-high Asthma**

eingereicht von

**Lena Mayer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Mag. Dr. rer. nat. Eva Sturm

Graz, 06.11.2021

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 06.11.2021*

*Lena Mayer eh*

## Danksagung

Ich möchte mich besonders bei Frau Dr.in Eva Sturm für die Betreuung meiner Diplomarbeit und die Unterstützung in wissenschaftlichen und organisatorischen Belangen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Schwester Hanna, denn ohne ihre Unterstützung hätte ich das Medizinstudium und die damit verbundenen Hochs und Tiefs niemals so gut bewältigt. Sie sind mir in jeder Lebenslage und bei all meinen Entscheidungen immer beratend zur Seite gestanden und haben mich immer dazu motiviert, meine Ziele zu verfolgen. Sie haben mich gelehrt, nicht einfach aufzugeben, auch wenn es im ersten Moment der einfachste Weg zu sein scheint, sondern mich auch durch schwierige Situationen durchzukämpfen.

Großer Dank gebührt auch meinem Freund Max, der mir immer eine große Schulter zum Ausweinen bot und mich in meinem Lebensalltag jederzeit unterstützt hat. Seine ruhige Art hat mich immer wieder auf den Boden der Tatsachen zurückgeholt und mir einen anderen Blickwinkel auf bestimmte Situationen gegeben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Großeltern, die während der gesamten Dauer meines Studiums an mich geglaubt haben, bedanken. Sie sind für mich sehr wichtige Ansprechpartner und Wegbegleiter. Es gab kaum eine Prüfung, bei der sie nicht den ganzen Tag die Daumen gedrückt haben.

Auch meinen Studienkolleginnen und gleichzeitig besten Freundinnen Nadine, Nina und Anna danke ich von ganzem Herzen. Wir haben uns in diesen sehr intensiven und prägenden Jahren unseres Studiums immer gegenseitig gepusht und uns den nötigen Halt gegeben.

# Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG .....	II
INHALTSVERZEICHNIS .....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	V
ZUSAMMENFASSUNG .....	VI
ABSTRACT .....	VII
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 DEFINITION .....	1
1.2 KLASSIFIKATION NACH ICD-10.....	2
1.2 EPIDEMIOLOGIE .....	3
1.3 ÄTIOLOGIE .....	4
1.3.1 <i>Endogene Faktoren</i> .....	4
1.3.2 <i>Exogene Faktoren</i> .....	6
1.4 ASTHMAFORMEN .....	7
1.4.1 <i>Extrinsisches versus intrinsisches Asthma</i> .....	7
1.4.2 <i>T2-high versus T2-low Asthma</i> .....	8
1.4.3 <i>Eosinophiles versus nicht-eosinophiles Asthma</i> .....	9
1.5 PATHOPHYSIOLOGIE .....	10
1.6 KLINISCHE MANIFESTATION.....	12
1.7 DIAGNOSTIK .....	13
1.8 DIFFERENTIALDIAGNOSEN .....	19
1.9 THERAPIE.....	20
1.9.1 <i>Nichtmedikamentöse Therapie</i> .....	20
1.9.2 <i>Medikamentöse Therapie</i> .....	21
<b>2 ZIELSETZUNG .....</b>	<b>27</b>
<b>3 METHODEN .....</b>	<b>28</b>
<b>4 BIOLOGIKA.....</b>	<b>29</b>
4.1 IL-5 SPEZIFISCHE THERAPIE .....	29
4.1.1 <i>Wirkmechanismus und Anwendung</i> .....	29
4.1.2 <i>Nebenwirkungen</i> .....	32
4.1.3 <i>Pharmakokinetik</i> .....	32
4.2 IL-4/13 SPEZIFISCHE THERAPIE .....	33
4.2.1 <i>Wirkmechanismus und Anwendung</i> .....	33
4.2.2 <i>Nebenwirkungen</i> .....	35
4.2.3 <i>Pharmakokinetik</i> .....	35
<b>5 RESULTATE .....</b>	<b>36</b>
5.1 IL-5 UND ASTHMA BRONCHIALE .....	36
5.1.1 <i>Mepolizumab</i> .....	36
5.1.2 <i>Reslizumab</i> .....	40
5.1.3 <i>Benralizumab</i> .....	44
5.2 IL-4/13 UND ASTHMA BRONCHIALE .....	47
5.2.1 <i>Dupilumab</i> .....	47
<b>6 DISKUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>7 CONCLUSIO.....</b>	<b>58</b>
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACQ-5	5-Item Asthma Control Questionnaire
ADA	Anti-Drug-Antibodies
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ASS	Acetylsalicylsäure
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit
FEF <sub>25%-75%</sub>	Forcierte expiratorische Fluss bei 25% und 75% des Lungenvolumens
FeNO	Fraktioniertes Exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forciertes Expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
ICS	Inhalative Corticosteroide
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILC2	Type 2 innate lymphoid cells
LABA	Langwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika
LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
NO	Stickstoffmonoxid
PEF	Peak Expiratory Flow
RR	Relatives Risiko
SABA	Kurzwirksame $\beta$ 2-Sympathomimetika
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
TFH	Follikuläre T-Helferzellen

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Symptome von Asthma bronchiale, adaptiert aus der Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale (8)</i>	13
<i>Abbildung 2 Unterscheidungsmerkmale von Asthma und COPD, adaptiert aus der Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale (8)</i>	19
<i>Abbildung 3 Therapieschemata von Asthma bronchiale, adaptiert aus der GINA-Leitlinie – Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma (25)</i>	24
<i>Abbildung 4 Wirkungsmechanismus der IL-5 spezifischen Therapie, adaptiert aus dem Artikel „Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma“ [38]</i>	31
<i>Abbildung 5 Wirkungsmechanismus der IL-4/13 spezifischen Therapie, adaptiert aus dem Artikel „The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma“ [46]</i>	34
<i>Abbildung 6 Grafischer Vergleich der ausgewerteten Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die prozentuale Reduktion der Asthmaexazerbationsrate</i>	53
<i>Abbildung 7 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Erhöhung des FEV1 (in ml)</i>	54
<i>Abbildung 8 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Reduktion der Eosinophilenzahlen</i>	55
<i>Abbildung 9 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Reduktion des Glucocorticoidgebrauchs</i>	56
<i>Abbildung 10 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Verbesserung des ACQ5-Scores.</i>	57

## Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit einer Prävalenz von 5-10% ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem in unserer Gesellschaft darstellt. In der Pathogenese von Asthma spielen neben bronchialer Hyperreagibilität und strukturellen Veränderungen des Bronchialepithels zahlreiche Entzündungsmediatoren wie die von Th2-Lymphozyten sezernierten Interleukine, eine bedeutende Rolle. Die Therapie von Asthma bronchiale setzt sich sowohl aus nicht-medikamentösen Maßnahmen wie Allergenkarenz als auch aus pharmakologischen Interventionen, bestehend aus einer bedarfsweisen Anfallsmedikation und einer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden, zusammen. Viele Personen leiden jedoch an schwerem Asthma bronchiale, wobei die Standardtherapie nicht mehr ausreichend ist bzw. erst gar keine Wirkung zeigt und orale Glucocorticoide sowie die damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen der letzte Ausweg sind. Um auch für diese Patienten und Patientinnen die bestmögliche Therapie zu gewährleisten, wurde die Medikamentengruppe der Biologika ins Leben gerufen. Diese Arzneimittel sind monoklonale Antikörper, die gegen Bestandteile der asthma-spezifischen Typ 2 Entzündungskaskade wie Interleukin 5, 4 und 13 gerichtet sind. Aufgrund von hohen Kosten wurden die Biologika lange nicht in den klinischen Alltag integriert. Mittlerweile sind sie aber fix im Therapiestufenschema verankert und konnten sich in der Behandlung von Asthma bronchiale etablieren. Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden vor allem die IL-5-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab bzw. der IL-4/13-Antikörper Dupilumab genauer betrachtet. Dazu wurden Studien zu den jeweiligen Arzneimitteln gesucht, ausgewertet und einander gegenübergestellt, um die einzelnen Antikörper in Hinsicht auf ihre klinische Wirksamkeit miteinander zu vergleichen. Dabei konnten jedoch kaum Unterschiede bzw. ausschlaggebende Differenzen gefunden werden. Jeder dieser Interleukin Antikörper überzeugte durch seine immense Effizienz bei Patienten und Patientinnen mit schwerem, therapieresistentem Asthma bronchiale. Neben einer verbesserten Lungenfunktion profitierten die Probanden und Probandinnen auch in Hinsicht auf die Asthmakontrolle und das asthmatisch Beschwerdebild. Zusätzlich konnte jedes dieser Medikamente die Eosinophilenzahlen und die Asthmaexazerbationsrate senken und den täglichen Glucocorticoidgebrauch vermindern. Die IL-5-Antikörper sowie die IL-4/13-Antikörper stellen also klinisch gleichermaßen potente „Krieger“ im Kampf gegen schweres Asthma bronchiale dar.

## **Abstract**

Asthma is a chronic inflammatory respiratory disease and represents, with a prevalence of 5-10%, a serious health problem in our modern society. Bronchial hyperreactivity, structural changes in the bronchial epithelium as well as inflammatory cells, like the interleukin secreting Th2-lymphocytes, play an important role in the pathogenesis of asthma. The therapy of asthma consists of non-medicamentous interventions like the avoidance of allergens and of pharmacological treatment attempts, like medication on demand to relieve acute asthma attacks and long-term glucocorticoids. Many patients suffer from a severe form of asthma, where the standard therapy does not work effectively enough or does not show any effect at all. Here, oral glucocorticoids, as well as the many severe side effects that come with this medication, are the only available support. In order to ensure those patients the best therapeutical options, biologics were implemented. These monoclonal antibodies are directed against asthma-specific type-2 inflammatory cells, like interleukin-5, 4 and 13. Due to high treatment costs, biologics have not been integrated in the clinically therapy plan for a long time. Meanwhile they are firmly anchored in the asthma-specific graduated scheme and could establish themselves in the treatment of this disease. In the course of this thesis, I examined the IL-5-antibodies Mepolizumab, Reslizumab and Benralizumab, as well as the IL-4/13-antibody Dupilumab more detailed. For this purpose, I searched for studies dealing with those particular antibodies, evaluated and contrasted them, in order to compare the clinical efficacies of the different medications. In doing so, there could not be found any differences or pivotal gaps. Each of these interleukin antibodies convinced with their huge effectiveness in patients with severe, therapy-resistant asthma. Beneath an improved lung function, test persons benefitted from a better asthma control and reduced asthma symptoms. Additionally, each interleukin antibody decreased the eosinophil counts, the asthma exacerbation rate and the daily use of glucocorticoids. IL-5-antibodies, as well as IL-4/13-antibodies represent equally potent “warriors” in the fight against severe asthma.

# 1 Einleitung

## 1.1 *Definition*

Asthma bronchiale ist eine chronische-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mehr als 300 Millionen Menschen weltweit betrifft und jährlich für ca. 250.000 Personen tödlich endet. Der Krankheit liegt eine Entzündung des Bronchialsystems zugrunde, was wiederum eine Bronchialobstruktion, hyperreagible Atemwege, Hypersekretion von zähem Schleim und letztendlich die Umwandlung der Bronchialwände zur Folge hat. (1) Mastzellen, T-Lymphozyten und eosinophile Granulozyten sind wichtige Entzündungszellen, die bei dieser obstruktiven Ventilationsstörung eine entscheidende Rolle spielen. Klinisch charakteristisch sind anfallsweise auftretende respiratorische Symptome wie Brustenge, Giemen, Atemnot und Husten. Diese treten vor allem nachts und in den frühen Morgenstunden auf. (2) Asthma präsentiert sich jedoch in vielen Fällen sehr variabel und mit teils unspezifischen Symptomen, die sich mit anderen Atemwegserkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) überlappen können. So wird die Diagnostik oft erschwert und vor allem hinausgezögert.

## 1.2 **Klassifikation nach ICD-10**

### **J45. – Asthma bronchiale**

#### **J45.0 - Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale**

Inkl.:

Allergische: Bronchitis o.n.A.

Allergische: Rhinopathie mit Asthma bronchiale

Atopisches Asthma

Exogenes allergisches Asthma bronchiale [Extrinsisches Asthma]

Heuschnupfen mit Asthma bronchiale

#### **J45.1- Nichtallergisches Asthma bronchiale**

Inkl.:

Endogenes nichtallergisches Asthma bronchiale [Intrinsisches Asthma]

Medikamentös ausgelöstes nichtallergisches Asthma bronchiale [Analgetika-Asthma]

#### **J45.8 - Mischformen des Asthma bronchiale**

Inkl.:

Kombination von Krankheitszuständen unter J45.0 und J45.1

#### **J45.9 - Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet**

Inkl.: Asthmatische Bronchitis o.n.A., Late-Onset-Asthma (3)

## 1.2 *Epidemiologie*

Als eine der häufigsten chronischen Lungenerkrankungen betrifft Asthma bronchiale rund ein Drittel der Weltbevölkerung, wobei ca. 250 000 Millionen Menschen jährlich an den Folgen der respiratorischen Exazerbationen sterben. (4) Mit einer hohen Morbidität und, in schweren Fällen, auch einer hohen Mortalität stellt es ein ernstzunehmendes Gesundheitsproblem dar. (5) Die Anzahl der Asthmapatienten und Asthmapatientinnen steigt weltweit jedes Jahrzehnt um ca. 50%. (6) Während sich die Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland bei Erwachsenen auf ca. 5% und bei Kindern auf ca. 10% beläuft, gibt es für Österreich keine konkreten Zahlen. Etwa die Hälfte der Patienten und Patientinnen erkranken an Asthma bevor sie das 10. Lebensjahr erreichen, wobei Jungen davon stärker betroffen sind als Mädchen. Nach der Pubertät hingegen entwickeln vermehrt Frauen Asthma bronchiale. (6)

Wie so oft bestehen auch bei dieser Erkrankung deutliche regionale Unterschiede: So kommt Asthma in ländlichen, naturbelassenen Gebieten mit nicht-industrieller Ernährung eher selten vor. Menschen aus Entwicklungsländern, das Volk der Inuit oder indigene Völker haben beispielsweise eine sehr niedrige Prävalenz. Hingegen ist Asthma in westlichen, industrialisierten Ländern, wo Menschen oft in Wohlstand leben, häufig. (2) Hohe Prävalenzen lassen sich vor allem in Neuseeland und Schottland finden, wobei noch nicht vollständig geklärt werden konnte, worauf das vermehrte Auftreten von Asthma in diesen Ländern zurückzuführen ist. Osteuropäer und Asiaten erkranken hingegen seltener an Asthma bronchiale. (7) Die Prävalenz dieser Atemwegserkrankung hat in den letzten Jahrzehnten vor allem bei Kindern und Jugendlichen zugenommen. Dies ist in erster Linie den veränderten Umweltverhältnissen bzw. dem vorherrschenden Lebensstil geschuldet. Der Zuwachs der Asthmaprävalenz ist in den letzten Jahren jedoch zum Stillstand gekommen, was womöglich auf die Einführung neuer Therapieoptionen zurückzuführen sein könnte. (8)

## 1.3 **Ätiologie**

### 1.3.1 **Endogene Faktoren**

- **Genetik**

Genetische Faktoren bilden eine sehr wichtige und in den letzten Jahren auch stark erforschte Komponente in Bezug auf Asthma bronchiale. Dies wurde letztlich durch eine Vielzahl an Zwillings- und Familienstudien belegt. (6) So kann man heute sagen, dass Asthma zu einer Hälfte genetisch, zur anderen Hälfte umweltbedingt, entsteht. (9) Mehr als 100 verschiedene Gene konnten bisher mit Asthma in Verbindung gebracht werden. Dabei handelt es sich um Gene, die für die Funktion des Immunsystems, die Produktion von Mukus und die Lungenfunktion verantwortlich sind. (10) Asthma als heterogene Krankheit kann somit durch die Fehlfunktionen mehrerer Gene, zum Beispiel ADAM33, PHF11, DPP10 oder GRPA entstehen. Auf dem Chromosom 5q31 wird die Lokalisation des für Interleukin 4 kodierenden Gens vermutet, welches die Produktion von Immunglobulin E (IgE) bzw. Zytokinen stimuliert und somit eine bronchiale Hyperreaktivität bei Asthmapatienten und Asthmapatientinnen induzieren kann. Auch auf dem Chromosom 11q13 liegen Gene, die für die Produktion von IgE Rezeptoren kodieren und somit die asthmatische Entzündungsreaktion antreiben. (6) In einigen Studien werden auch das ICAM-1 Molekül und das STAT6 Molekül, das wiederum eine wichtige Rolle in der IL4 vermittelten Immunreaktion spielt, mit der Entstehung von Asthma assoziiert. (6) Da aber mehr als 100 verschiedene Genlokalisierungen mit Asthma bronchiale in Verbindung gebracht werden beziehungsweise auch Mutationen in anderen Genen Asthma hervorrufen können, sind genaue Aussagen über die genetischen Faktoren sehr schwierig und ungenau. Es sind bei Weitem mehr Studien nötig, um die spezifischen Hintergründe über die Funktion dieser Gene beziehungsweise Gen-Umwelt-Interaktionen herauszufinden. (6)

- **Körpergewicht**

Ein weiterer großer Risikofaktor für die Entstehung beziehungsweise für einen erhöhten Schweregrad von Asthma bronchiale ist Adipositas. So sind ca. 60% der Patienten und Patientinnen mit Asthma in den USA übergewichtig. (11) Bei adipösen Patienten und Patientinnen werden allergische Entzündungsreaktionen wohl durch die Einlagerung von Fett in die Submukosa und somit durch die Einengung der

kleineren Atemwege begünstigt. (2) So lastet ein erhöhter Druck auf den Lungen und deren Elastizität nimmt ab. Bei Übergewicht nimmt auch die bronchiale Hyperreaktivität zu, was wiederum die Entwicklung von Asthma fördern kann beziehungsweise dessen Ausprägung verschlimmert. (12) Auch freigesetzte Immunmediatoren, Adipokine, dürften eine Rolle spielen. Asthmatiker und Asthmatikerinnen mit Adipositas zeigen auch ein mangelndes Ansprechen auf Therapeutika, wie z.B. Glucocorticoide, was die Therapie um ein Vielfaches erschwert, höhere Dosen der ohnehin schon schädlichen Corticosteroide verlangt und zu vermehrten Krankenhausaufenthalten führen kann. (8) Darauf zurückzuführen ist wahrscheinlich die erhöhte Produktion von Zytokinen bei adipösen Patienten und Patientinnen. Natürlich nimmt durch den erhöhten Pharmakagebrauch die Zahl der medikamentösen Nebenwirkungen zu und somit die Lebensqualität der besagten Patienten und Patientinnen rapide ab. (11)

- **Ernährung und Medikamente**

Personen mit einem gesunden Lebensstil, bestehend aus ausgewogener Ernährung und genügend Bewegung, haben eine erniedrigte Inzidenz an Asthma bronchiale zu erkranken. So können viele Vitamine, Früchte, Gemüse beziehungsweise mediterrane Kost zu einer besseren Asthmakontrolle beitragen. (8) Der Mechanismus dahinter beziehungsweise die klinische Bedeutung ist jedoch bis heute nicht ganz geklärt. In einigen Studien konnte auch schon belegt werden, dass das Stillen des Kindes in der Asthmaentstehung eine sehr wichtige Rolle einnimmt: Es bringt einen enorm protektiven Effekt für das Neugeborene mit sich und kann das Asthmarisiko sogar um die Hälfte reduzieren. (13)

Neben der Ernährung können auch Medikamente bei der Entstehung von Asthma bronchiale eine Rolle spielen. So leiden einige Patienten und Patientinnen mit Asthma, die zusätzlich Nasenpolypen und eine chronische Sinusitis aufweisen, unter einer Erkrankung namens „Aspirin-exacerbated airway disease“. Dabei reagieren Personen mit diesem Symptomkomplex besonders empfindlich beziehungsweise intolerant auf Cyclooxygenase-1-Hemmer, wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure (ASS) oder Ibuprofen. Die genaue Pathogenese dieser spezifischen Asthmaform ist jedoch bis heute unklar. Man geht davon aus, dass diese Pharmaka eine bestehende Atemwegsschädigung nur verstärken und nicht hervorrufen. Die Diagnose dieses Asthmasubtyps ist vor allem von therapeutischer Bedeutung, da sich die Symptome durch eine Dauertherapie mit ASS bessern können. (8)

### 1.3.2 Exogene Faktoren

- **Infektionen**

Immer wieder wird Asthma in Verbindung mit respiratorischen Infekten im Kindesalter gebracht. Der genaue Zusammenhang zwischen diesen kindlichen mikrobiellen Expositionen, wie zum Beispiel den allgegenwärtigen Rhinoviren, und dem Risiko, im späteren Leben an Asthma zu erkranken, bleibt bislang noch ungeklärt und ist Gegenstand aktueller Forschungen. Bestätigt werden konnte jedoch, dass Asthmapatienten und Asthmapatientinnen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit an einer viralen Infektion erkranken als Gesunde. (14)

- **Umweltfaktoren**

Tabakrauch ist einer der größten Risikofaktoren, an Asthma bronchiale zu erkranken. So sind in vielen Ländern fast 25% der Asthmatiker und Asthmatikerinnen gleichzeitig Raucher und Raucherinnen. Zigarettenrauch führt einerseits zu verstärkten Krankheitssymptomen und einer erhöhten Exazerbationsrate, andererseits vermindert dieser das Ansprechen auf die medikamentöse Asthmatherapie, wie zum Beispiel inhalative Glucocorticoide. Bei Rauchern und Raucherinnen ist somit die Wahrscheinlichkeit, Herr über die Erkrankung zu werden beziehungsweise sie zu kontrollieren sehr gering. Vor allem Kinder sind dabei durch Passivrauch oder sekundär durch das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft stark gefährdet. (8)

Neben dem Tabakrauch stellen auch Ozon beziehungsweise Feinstaubbelastung in der Entstehung von Asthma bronchiale einen Risikofaktor dar. So könnten Patienten mit Asthma auf das Ozon sensibler reagieren und somit respiratorische Symptome schneller bzw. stärker entwickeln. In einem Camp für Kinder mit Asthma wurde im Zuge einer Studie herausgefunden, dass die Kinder an Tagen, an denen die Ozonkonzentration höher war, ihren Asthmaspray öfter benutzten als an Tagen mit niedrigeren Ozonlevels. (15)

Im Gegensatz dazu wurden etliche Studien durchgeführt, die belegen, dass ein Aufwachsen auf traditionellen Bauernhöfen sogar vor Asthma schützen kann. Zurückführen lässt sich dieser „Bauernhofeffekt“ auf organische Schwebeteilchen in Kuhställen, die eine leichte neutrophile Entzündung hervorrufen und auf diese Weise protektiv in Bezug auf Asthma bronchiale wirken. (2)

## 1.4 **Asthmaformen**

### 1.4.1 **Extrinsisches versus intrinsisches Asthma**

- **Extrinsisches (allergisches) Asthma:**

Das allergische Asthma kommt gehäuft im Kindesalter beziehungsweise bei Jugendlichen im Zusammenhang mit einer Atopie vor, jedoch werden plötzlich auftretende Allergien heute auch bei älteren Patienten beobachtet. (2) Dabei sind Allergien gegen Pollen, Hausstaubmilben, Insektenallergene, Tierhaare und Pilzsporen die häufigsten Ursachen für extrinsisches Asthma. Natürlich können allergenbedingte asthmatische Beschwerden auch durch diverse allergisierende Stoffe in der Arbeitswelt hervorgerufen werden, wie Mehlstaub in der Bäckerei oder Chemikalien in Fabriken. (7) Im Rahmen dieser Atopie kommt es zu einer IgE-vermittelten Sofortreaktion vom Typ I. Dabei wird durch Wechselwirkung zwischen Allergen und spezifischen IgE-Antikörpern die Degranulation von Mastzellen und somit die Freisetzung von Mediatoren, wie Histamin, Leukotrienen oder Bradykinin, ausgelöst. Infolge der Ausschüttung dieser Mediatorstoffe entsteht eine bronchiale Entzündung, bronchiale Hyperreaktivität und eine endobronchiale Obstruktion. Eine Besonderheit des extrinsischen Asthmas stellt, neben dieser IgE-Sofortreaktion die Spätreaktion dar. Im Zuge der Spätphase wird die initiale allergische Reaktion verstärkt, wobei die bei der Mastzelldegranulation ausgeschütteten Entzündungsmediatoren die Rekrutierung von Leukozyten (Eosinophilen, Neutrophilen oder Makrophagen) einleiten und gewebeständige Zellen (Fibroblasten, Gefäßendothelzellen oder Alveolarmakrophagen) aktivieren. Diese produzieren wiederum eine „zweite Welle“ an Entzündungsmediatoren, wodurch die nachfolgende entzündliche Gewebereaktion entsteht. Diese Spätreaktion erfolgt ca. sechs bis zwölf Stunden nach den unmittelbaren Beschwerden. (7)

- **Intrinsisches (nicht-allergisches) Asthma:**

Beim Intrinsischen Asthma lässt sich im Gegensatz zum Extrinsischen Asthma keine IgE-vermittelte Reaktion auf spezifische Allergene, kurz gesagt eine Allergie, nachweisen. An dieser Asthmaform, die hauptsächlich durch respiratorische Infekte ausgelöst wird, leiden ca. 30-35% der Patienten. (8) Ein weiterer Unterschied ist das Erstmanifestationsalter, das sich beim nicht-allergischen Asthma meist im Erwachsenenalter ergibt. (2) Patienten und Patientinnen die nach der Einnahme von

Aspirin bzw. anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika Asthmasymptome entwickeln, fallen ebenfalls in diese Gruppe. (7)

Bei den meisten Patienten und Patientinnen liegt allerdings eine Mischung der beiden Formen vor. So leiden Personen initial oft an allergischem Asthma, welches jedoch mit der Zeit eine intrinsische Komponente entwickelt. Oft leiden Patienten und Patientinnen trotz nachgewiesener allergischer Sensibilisierung auch an einem primär nicht-allergischen Asthma. Bezüglich der spezifischen Asthmathherapie ist es jedoch enorm wichtig, zwischen den beiden Formen zu unterscheiden. So stehen spezifische Immuntherapien, Biologika oder die einfache Allergenkarrenz nur bei allergischem Asthma zur Verfügung. (8)

#### 1.4.2 T2-high versus T2-low Asthma

- **T2-high Asthma:**

Der bronchiale Entzündungsvorgang, welcher durch Typ 2 Entzündungszellen initiiert wird, ist bei vielen Asthmapatienten und Asthmapatientinnen der vorrangige Erkrankungsmechanismus. Dabei werden allergen-unspezifische „type 2 innate lymphoid cells“ (ILC2) ausgeschüttet, die wiederum Zytokine wie IL-5, IL-13 und IL-4 produzieren. (16) Diese Interleukine werden jedoch auch von allergenspezifischen T-Helferzellen freigesetzt. Somit geht diese Asthmaform mit einer erhöhten Anzahl der oben genannten T2 Zytokine einher. (16) Um die Einteilung zu erleichtern, wurden beide Inflammationstypen unter dem Überbegriff „Type-2-High“ Asthma zusammengefasst. Diese Asthmaform könnte vor allem durch ihre Glucocorticosteroidsensitivität und das Ansprechen auf bestimmte Anti-Interleukin-Biologika klinisch von Bedeutung sein. Man ist sich auch noch uneinig darüber, welche spezifischen Biomarker für die Identifizierung von T2-high Asthma ausschlaggebend sind. (8)

- **T2-low Asthma:**

Umstritten ist, ob „T2-low“ Asthma automatisch mit einer verminderten Zahl an T2-Entzündungszellen einhergeht. Man weiß jedoch, dass im Falle dieses Asthmasubtyps eine neutrophile Entzündung vorliegt und Th17 Zellen aktiviert werden. Rezente Studien brachten diese Th17 Zellen, eine spezielle Form von T-Helferzellen, mit einer verminderten Glucocorticosteroidsensitivität in Verbindung.

(17) Über den klinischen Hintergrund von „T2-low“ Asthma wurde noch sehr wenig herausgefunden beziehungsweise ist man sich nicht sicher, ob es überhaupt eine Form von Asthma darstellt oder sich gar als eine eigenständige Lungenerkrankung gestaltet. Bestärkt wird diese These durch das verminderte bzw. fehlende Ansprechen auf Glucocorticosteroide, was für Asthma bronchiale jedoch üblich wäre. (8)

### 1.4.3 Eosinophiles versus nicht-eosinophiles Asthma

Betrachtet man das Vorliegen einer eosinophilen Atemwegsentzündung, kann zwischen eosinophilem Asthma und nicht-eosinophilem Asthma unterschieden werden. So herrschen bei Letzterem nicht eosinophile Granulozyten, sondern hauptsächlich neutrophile Granulozyten vor. (18)(19) Anhand von Sputumuntersuchungen und Differentialblutbildbestimmungen kann die Eosinophilen-Zahl bestimmt und somit zwischen den beiden Subtypen unterschieden werden. Rezente Studien ergeben, dass ca. 50% der Patienten und Patientinnen mit mildem Asthma an einer nicht-eosinophilen Form der Erkrankung leiden. Umstritten ist nach wie vor, ab welchem Grenzwert von einer Eosinophilie gesprochen werden kann. (8)

Die klinische Separierung dieser beiden Asthmaformen ist vor allem therapeutisch von Bedeutung. So unterscheiden sich Patienten und Patientinnen mit eosinophilem und nicht eosinophilem Asthma im Ansprechen auf die gängige Asthmatherapie. So reicht die Bedarfsmedikation niedriger Steroiddosen in den meisten Fällen nicht aus und Betroffene sind dauerhaft auf hochdosierte Glucocorticoide angewiesen, was erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringt. (20) Patienten und Patientinnen mit dieser Asthmasubgruppe erleiden außerdem häufiger Exazerbationen und werden oft mit einer schweren Form der Erkrankung assoziiert. (19) Auch für die Indikationsstellung einer Biologikatherapie ist diese Klassifikation wichtig. Ein eosinophiles Asthma spricht zum Beispiel sehr gut auf IL-5-Antikörper wie Mepolizumab beziehungsweise auf IL-4/13-Rezeptor-Antikörper wie Dupilumab an. (8)

## 1.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Asthma bronchiale ist äußerst komplex und trotz vieler spezifischer Forschungen noch immer nicht völlig geklärt. Im Folgenden wird versucht die drei wichtigsten pathophysiologischen Vorgänge, die charakteristisch für Asthma sind, kurz zu erläutern:

- **Entzündung der Atemwege**

Die chronische Entzündung der Bronchialwand hat eine zentrale Bedeutung in der Pathogenese des Asthma bronchiale und liegt bei fast allen Patienten und Patientinnen vor. (7) Sie kann auch häufig in symptomfreien Intervallen nachgewiesen werden.

### **Frühreaktion**

Die erste Phase der asthma-spezifischen Entzündung ist gekennzeichnet durch die Erkennung und Präsentation der Allergene, wodurch im Weiteren die immunologische Entzündungskaskade, an der verschiedenste Entzündungszellen beteiligt sind, aktiviert wird. In dieser asthmatischen Frühreaktion sind vor allem antigenpräsentierende Zellen wie Dendritische Zellen, Mastzellen und das Immunglobulin E von Bedeutung, die wiederum Entzündungsmediatoren zur Aufrechterhaltung der Entzündung freisetzen. (1, 21)

Kommt die Bronchialmukosa also in Kontakt mit aktivierenden Stimulatoren wie Viren oder Allergenen werden epitheliale Zytokine, im Besonderen das IL-33 und das Thymic Stromal Lymphopoietin ausgeschüttet. Diese induzieren beziehungsweise unterstützen die Wanderung der Dendritischen Zellen zu lokalen Lymphknoten, wo sie naive CD4+T Zellen aktivieren. In sogenannten B-Zell-Regionen differenzieren sich diese naiven Zellen in folliculäre T-Helferzellen (TFH). Daraufhin migrieren diese in die Blutzirkulation, um sich endgültig zu reifen T2-Helferzellen (TH2-Lymphozyten) zu entwickeln. Die nicht vollständig ausgereiften TFH-Zellen initiieren parafollikulär einen B-Zell-Antikörperklassenwechsel, woraufhin jene B-Lymphozyten IgE produzieren. Die IgE Antikörper sensibilisieren wiederum Mastzellen, indem sie sich auf ihrer Oberfläche verankern. Während die Mastzellaktivierung beim allergischen Asthma bronchiale IgE-abhängig abläuft, geschieht dieser Prozess bei der nicht-allergischen Form der Erkrankung unabhängig von diesem Immunglobulin. (21)

## **Spätreaktion**

In der zeitlich verzögerten Spätreaktion ist eosinophilen Granulozyten und T-Lymphozyten eine bedeutende Rolle zuzuweisen. Vor allem die TH2-Lymphozyten sind durch die Sekretion von Zytokinen wie den Interleukinen IL-4, IL-5, IL-9 oder IL13 für die Entzündungsreaktion verantwortlich. So ist IL4 an der Differenzierung der TH2-Lymphozyten und am Klassenwechsel der B-Lymphozyten maßgeblich beteiligt, wohingegen IL5 für das Überleben der eosinophilen Granulozyten zuständig ist. IL13 ist für die pathologischen Veränderungen in den Atemwegen wie die Überproduktion von Mukus, die Hyperreagibilität, die subepitheliale Fibrosierung und die Hyperplasie von glatten Atemmuskelzellen verantwortlich. (22, 23, 24) Weitere Entzündungsmediatoren, die beim Asthma bronchiale eine wichtige Rolle spielen, sind Leukotriene, Prostaglandine und Histamin, die wiederum eine bronchokonstriktorische Wirkung aufweisen. Leukotriene, die vermehrt von Eosinophilen generiert werden, schädigen zudem das Bronchialepithel und erhöhen die Mukusproduktion, während das von Mastzellen produzierte Histamin weitere Mediatorzellen rekrutiert. (25, 26)

- **Remodelling der Atemwege**

Infolge von Asthma bronchiale kommt es zu strukturellen Veränderungen, „Remodelling“, des Atemwegsepithels der Patienten und Patientinnen. Initiiert durch die oben genannten entzündlichen Geschehen sind die Bronchialwände beziehungsweise die bronchiale glatte Muskulatur von Asthmatikern und Asthmatikerinnen meist verdickt, man spricht dann von einer Hyperplasie und Hypertrophie der Muskulatur. (25) Neben dieser Proliferation werden die glatten Muskelzellen selbst zur Produktion von Entzündungsmediatoren angeregt. (24) Des Weiteren sind mukusproduzierende Becherzellen vermehrt vorhanden und submuköse Drüsen vergrößert. So kommt es nicht nur zur Hypersekretion von Mukus, sondern auch zur Bildung von dicken Schleimpfropfen. (27) Auch die Ablagerung von Kollagenen und Proteoglykanen, was eine kontinuierliche irreversible subepitheliale Fibrosierung zur Folge hat, stellt ein Problem dar. All diese Umbauprozesse führen zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion, einer erhöhten Atemflussobstruktion und somit auch zu einem tendenziell schlechteren Therapieansprechen. Unklar ist jedoch, inwieweit das Remodelling mit dem Schweregrad von Asthma korreliert. (26, 28)

- **Hyperreagibilität der Atemwege**

Als Hyperreagibilität wird die überempfindliche Reaktion auf Stimuli bezeichnet, wobei hier meist von bronchialer Konstriktion die Rede ist, die normalerweise keine beziehungsweise nur eine geringe Reaktion der Atemwege zur Folge hätte. Auslöser einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion sind meist Noxen in der Atemluft wie Tabakrauch, kalte Luft, Staub oder Abgase. (1, 8) Aufgrund der oben genannten pathophysiologischen Veränderungen, der chronischen Entzündung der Atemwege und der bronchialen Obstruktion können bei den meisten Asthmapatienten und Asthmapatientinnen derartige Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet werden. (24)

## 1.6 ***Klinische Manifestation***

Das Leitsymptom von Asthma bronchiale ist die anfallsweise auftretende Atemnot, die vor allem nachts und frühmorgens manifest wird. Dies ist hauptsächlich auf den hormonellen Tagesrhythmus zurückzuführen, da in der Nacht die Adrenalinpiegel fallen und somit der Vagotonus hoch ist. Eine Bronchokonstriktion kann bei Asthmatikern und Asthmatikerinnen die Folge dieses Umstandes sein. (2, 29) Weitere klassische Asthmasymptome stellen Giemen, starker Husten und der Auswurf von glasigem, zähem Schleim dar. Betroffene Patienten und Patientinnen stöhnen häufig beim Ausatmen, während die Inspiration durch die steigernde Lungenüberblähung als anstrengend empfunden wird. (2) Typisch für einen Asthmaanfall ist auch ein expiratorischer Stridor, der auf eine Obstruktion der unteren Luftwege hindeutet. Patienten und Patientinnen mit einem manifesten „Status Asthmaticus“ (Asthmaanfall) werden oft sitzend unter Inanspruchnahme der Atemhilfsmuskulatur aufgefunden. Bei Erschöpfung wird meist die abdominelle Atmung hinzugezogen, um die nötige Atemeffizienz aufrechtzuerhalten. (7) Ein Asthmaanfall geht auch häufig mit Agitiertheit, Angst, thorakaler Enge, Sprechdyspnoe und Herzrasen einher. (2) Die hier genannten asthmatischen Beschwerden können das ganze Jahr über auftreten oder auf bestimmte Jahreszeiten beschränkt sein. So leiden viele Patienten und Patientinnen vor allem im Frühling, zu Zeiten des Pollenflugs, unter asthmatischen Beschwerden, welche häufig mit Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis assoziiert sind. (7, 8) Die Symptome können auch bezüglich Zeit und Intensität variieren, wobei Patienten und Patientinnen oft über längere Zeit beschwerdefrei bleiben. So können sich saisonale Beschwerden von Allergensaison zu

Allergensaison unterscheiden, da sich auch die Allergenkonzentrationen in der Atemluft verändern. Fest steht, dass vorangegangene Exazerbationen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten neuerlicher Anfälle erhöhen. (8)

### *Symptome von Asthma bronchiale*

<i>Atemnot und Giemen</i>	Typisch, aber nicht immer vorhanden
<i>Husten</i>	Nachts, bei Anstrengung, beim Lachen
<i>Hyperventilation</i>	Sofort Abklären, DD Lungenembolie
<i>Zäher glasiger Schleim</i>	Kann bei Infekt grün, trüb sein
<i>Sprechdyspnoe</i>	Lange Sätze, schwer zu sprechen

**Abbildung 1 Symptome von Asthma bronchiale, adaptiert aus der Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale (8)**

## 1.7 Diagnostik

Die Diagnose Asthma basiert auf einer guten Anamnese, der Patientengeschichte des Erkrankten sowie der klinischen Untersuchung, Labortests und Lungenfunktionstests. Im Zuge der Asthmadagnostik sollte man nicht vergessen, dass Betroffene meist heterogen auftreten: Kinder und ältere Generationen, Frauen und Männer, jede/r kann erkranken. Auch die Symptome variieren bezüglich Intensität und Dauer beziehungsweise können sich von Person zu Person unterscheiden. Asthma bronchiale zu diagnostizieren, kann deshalb für Ärzte und Ärztinnen oft herausfordernd sein. (30)

- **Anamnese**

Eine zielgerichtete Anamnese ist eine entscheidende Maßnahme, um die Diagnose Asthma bronchiale zu stellen. Dabei sprechen folgende Punkte für das Vorliegen eines Asthmas:

1. Die Symptome (Husten, Brustenge, Atemnot) treten kumuliert oder alleine auf.
2. Die Symptome verschlimmern sich nachts bzw. in den frühen Morgenstunden und treten hier gehäuft auf.

3. Es liegen Begleiterkrankungen wie chronische Rhinitis, Sinusitis, atopische Dermatitis oder nasale Polypen vor. Auch das Auftreten derartiger Erkrankungen im Kindesalter muss anamnestisch erhoben werden.
  4. Die Symptome treten saisonal oder perennial auf, wobei längere Beschwerdefreiheit möglich ist.
  5. Die Symptome verschlimmern sich beziehungsweise treten unter bestimmten Bedingungen auf, zum Beispiel bei viralen Infekten, körperlicher Belastung, Witterungsänderungen, Kontakt mit Tieren, Hausstaub, Pollen, Tabakrauch oder starken Emotionen.
  6. Das Vorliegen einer Atopie in der Eigen- sowie Familienanamnese.
  7. Die Erfragung der aktuellen medikamentösen Therapie beziehungsweise früherer Therapien ist auch von Bedeutung, um etwaige Medikamentenebenwirkungen und -interaktionen ausschließen zu können.
- (30, 8)

- **Klinischer Status**

Ein weiterer Punkt in der Asthmadiagnostik ist die klinische Untersuchung, die sich jedoch abhängig vom Schweregrad der Erkrankung zwischen Patienten beziehungsweise Patientinnen unterscheidet. So kann der klinische Status bei Betroffenen mit leichtem Asthma regelrecht sein, während Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma sehr häufig Pathologien aufweisen. (8) Der Klopfeschall ist bei diesen Patienten und Patientinnen häufig hypersonor und das Zwerchfell liegt tief, was auf die Überblähung der Lunge zurückzuführen ist. (7) Auskultatorisch vernimmt man trockene Rasselgeräusche, genauer gesagt expiratorisches Giemen oder Brummen mit verlängertem Expirium. (2, 7) Bei sehr schwerem Asthma und ausgeprägter Spastik mit Lungenüberblähung können oft kaum Lungengeräusche hörbar sein, da keine adäquate Strömung in den Atemwegen mehr aufgebracht werden kann. Dieses Phänomen bezeichnet man als „silent chest“. (7) Zeichen einer akuten Exazerbation können pfeifende Atemgeräusche, interkostale und juguläre Einziehungen, ausgeprägte Tachypnoe und die Zuhilfenahme der Atemhilfsmuskulatur sein. Diese Symptome erfordern sofortiges Handeln und eine schnelle Therapieeinleitung. (8)

- **Sputum:**

Als nicht-invasive Asthmadiagnostik kann die Bestimmung der Gesamtzellzahl und spezifischen Zelldifferenzierungen, hier besonders neutrophiler und eosinophiler Granulozyten, im spontan gewonnenen oder im nach Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung gewonnenen Sputum genannt werden. Da dieses Verfahren aber sehr teuer und aufwendig ist, wird es im klinischen Alltag kaum verwendet. (8) Außerdem kann auch bei anderen Lungenerkrankungen die Eosinophilenzahl erhöht sein, etwa bei COPD oder Bronchitis. (25) Die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Sputum wird hauptsächlich im therapeutischen Management bei schwerem Asthma verwendet, um eine bestmögliche Reduktion der Exazerbationsrate zu erzielen. (31)

- **Labordiagnostik:**

Die absolute Eosinophilenzahl im Blut kann für die Bestimmung des eosinophilen Asthmaphänotyps hilfreich sein. Die Eosinophilenkonzentration hat auch eine direkte therapeutische Konsequenz, da IL5-Antikörper sehr gut bei Patienten und Patientinnen mit hohen Werten dieser Granulozyten wirken. (8) Auch das Gesamt- und spezifische IgE kann aus dem Blut bestimmt werden, um ein allergisches Asthma zu diagnostizieren. (7)

- **Lungenfunktionsdiagnostik:**

Für die Diagnose des Asthma bronchiale ist die Messung der Lungenfunktion entscheidend, da so eine Atemwegsobstruktion nachgewiesen beziehungsweise deren Variabilität und Reversibilität eruiert werden kann. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass eine normale Lungenfunktion ein Asthma nicht ausschließt. (8)

Der wahrscheinlich einfachste Test, um die Asthmadiagnose zu stützen ist die Spirometrie. (31) Die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und das Verhältnis FEV<sub>1</sub>/FVC, auch Tiffeneau-Index genannt, sind dabei die wichtigsten messbaren Parameter. (8) Mithilfe eines Spirometers werden diese Messwerte während einer forcierten Expiration des Patienten beziehungsweise der Patientin erhoben. Um falsch positive beziehungsweise negative Ergebnisse zu vermeiden, sollen mindestens drei Versuche aufgezeichnet werden. Da bei diesem Testverfahren vollste Compliance seitens der Patienten und Patientinnen gefragt ist,

sollte die Durchführung einer forcierten Expiration genau erklärt und genaue Instruktionen gegeben werden. (25) Damit eine präzise Berechnung dieser Parameter möglich ist, hat die Global Lung Initiative 2012 spirometrische Referenzwerte erstellt. Dabei wurden die Ethnie und das Alter, von 3 bis 95 Jahren, miteinbezogen, um eine Über- beziehungsweise Unterschätzung der Obstruktion zu vermeiden. (8) Da ein verminderter FEV1 Wert mit vielen anderen Lungenerkrankungen einhergeht, sollte im Zuge der Asthmdiagnostik immer der Tiffeneau-Index herangezogen werden. Dieser sollte bei Erwachsenen größer als 0,75 bis 0,8 und bei Kindern größer als 0,9 sein. Kleinere Werte deuten auf eine Atemwegsobstruktion hin. (25)

Wird das Vorhandensein einer obstruktiven Ventilationsstörung vermutet, kann die Durchführung eines Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren zielführend sein. Dabei werden FEV1 und FVC Werte 15 Minuten vor und nach Inhalation mit bronchodilatatorisch wirkenden Pharmaka wie Beta-2-Sympathomimetika erhoben. Bei einem Anstieg der FEV1 um mehr als 12% des Ausgangswertes, gilt der Reversibilitätstest als positiv. (7, 8)

Auch die Messung des expiratorischen Spitzenflusses wird im Zuge der Asthmdiagnostik beziehungsweise für die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankung empfohlen. Der maximale Atemstrom bei der Ausatmung, auch als „Peak Expiratory Flow“ (PEF) bezeichnet, ist sowohl vom Geschlecht als auch vom Alter und der Körpergröße des Patienten oder der Patientin abhängig. Der Normwert liegt dabei zwischen 300 und 600 l/min. (2) Die modernen Messgeräte sind sehr handlich, leistbar und somit ideal für häusliche Bestimmungen des PEF Wertes. Für das bestmögliche Monitoring der Erkrankung im privaten Setting ist eine Messung zweimal täglich, morgens und abends, vorgesehen. (25) Die Peak-Flow-Werte schwanken bei Asthmatikern und Asthmatikerinnen um ca. 15 bis 20%, wobei am Morgen die niedrigsten Werte zu verzeichnen sind. Die Messung des expiratorischen Spitzenflusses eignet sich vor allem um tendenzielle Verschlechterungen frühzeitig zu erkennen beziehungsweise um den Erfolg der Therapie zu überwachen und etwaige Dosierungsfehler schnellstmöglich zu beheben. (2)

Sofern bei Patienten und Patientinnen keine klinischen Symptome bestehen und/oder eine obstruktive Ventilationsstörung nachgewiesen werden kann, aber die Anamnese auf Asthma hindeutet, sollte die Überempfindlichkeit der Atemwege gemessen

werden. (8) Getestet wird diese durch Inhalation von Pharmaka wie Mannitol, Histamin oder Methacholin beziehungsweise durch Stimulation über körperliche Belastung oder Kälteexposition. All diese Faktoren können eine Bronchokonstriktion provozieren. Eine Bronchiale Hyperreagibilität besteht, wenn sich der Atemwegswiderstand verdoppelt oder die FEV1 um 20% abfällt. Zu beachten ist jedoch, dass auch andere Erkrankungen wie Sarkoidose, COPD oder Mukoviszidose überempfindliche Atemwege bewirken. (2, 8)

- **Stickstoffmonoxid NO:**

Einen nicht-invasiven Biomarker für die asthmatische Atemwegsinfammation stellt das Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft dar. Werte über 40 ppb gelten als positiver Befund und stützen sowohl die Diagnostik als auch die Verlaufskontrolle von Asthma bronchiale. (31) Laut Studien wurden vor allem bei Patienten mit eosinophilem Asthma und starker IL-5- und IL-13 Aktivität hohe exhalierte NO Werte gefunden. Dies hat eine direkte therapeutische Konsequenz für die Betroffenen, da diese Asthmaform in der Regel gut auf inhalative Glucocorticoide an. (7, 8) Spezifische Störfaktoren wie Rauchen, Atemwegsinfekte oder nitrithaltige Nahrungsmittel können die NO Werte verfälschen. (7)

- **Röntgendiagnostik:**

Eine Lungenüberblähung kann im akuten Asthmaanfall beziehungsweise im Zuge der Erstdiagnostik bei Verdacht auf Asthma gut mittels Röntgen diagnostiziert werden. Mithilfe der Aufnahmen sollen vor allem andere pulmonale Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen ausgeschlossen werden. (8) Dabei ist eine Lungenüberblähung mit abgeflachten Zwerchfellkuppeln, vertieftem Thoraxdurchmesser und langgezogenem Herzen erkennbar. Auch beginnende Infiltrate kann man sehen. (2, 7)

- **Allergologische Stufendiagnostik:**

Da allergische Sensibilisierung sehr häufig Auslöser einer Asthmaerkrankung ist, sind die folgenden allergologischen Diagnostikschritte bei jeder Neuerkrankung obligat:

1. Allergieanamnese
2. Karenz- und Reexpositionversuch
3. Prick-Test:

Der Prick-Test, ein intrakutan durchgeführter Hauttest, stellt eine primäre diagnostische Maßnahme dar und dient zum Nachweis einer IgE-vermittelten Sofortreaktion vom Typ I. Er wird vor allem bei Verdacht auf Sensibilisierung gegenüber Pollen, Hausstaubmilben oder Tierhaare durchgeführt. (7) Kommt es zu einer Reaktion der exponierten Hautfläche, zum Beispiel durch Quaddelbildung, kann das zugehörige Allergen als möglicher Auslöser der Erkrankung gesehen werden, sofern es zur Anamnese passt. Asthmatiker und Asthmatikerinnen können jedoch auch Reaktionen auf Allergene zeigen, die nicht Ursache des Asthmas sind. Umgekehrt können auslösende Allergene keine Hautreaktionen zeigen. (2)

#### 4. Immunologische Diagnostik:

Ergänzend zum oben aufgeführten Hauttest kann das spezifische IgE im Serum bestimmt werden. Diese Maßnahme stellt für Kinder oder Patienten und Patientinnen, bei denen ein Hauttest nicht möglich oder nicht ablesbar ist, eine gute diagnostische Alternative dar. Die Bestimmung der IgE Serumspiegel ist vor allem für die Planung einer Biologikatherapie mit IgE-Antikörpern von Bedeutung. (8) Die diagnostische Aussagekraft dieser Methode bleibt jedoch umstritten, da auch ein Drittel der Patienten und Patientinnen mit nicht-allergischem Asthma erhöhte IgE-Werte aufzeigen. (7)

#### 5. Inhalative Provokationstests:

Bei unklaren Fällen können verdächtige Allergene auch direkt an nasalen oder bronchialen Schleimhäuten getestet werden. Entscheidend ist, ob diese Maßnahme allergische Symptome beziehungsweise eine Obstruktion auslöst oder nicht. (7) Da der Test durchaus gefährlich ist, sollte stets Notfallmedikation parat stehen und auch mit Spätreaktionen gerechnet werden. (7, 8) In jedem Fall sollen Patienten und Patientinnen davor beschwerdefrei sein und die Lungenfunktion nur geringgradig eingeschränkt sein. (2)

## 1.8 Differentialdiagnosen

Da nicht jede der oben genannten diagnostischen Methoden immer genutzt werden kann beziehungsweise im klinischen Alltag auch die Zeit dafür fehlt, kann Asthma durchaus mit anderen Erkrankungen von Lunge oder Herz verwechselt werden. (2) Erschwerend kommt hinzu, dass keines der Merkmale, weder Anamnese noch klinischer Status oder Lungenfunktion, charakteristisch für Asthma ist, sondern auch mit anderen Erkrankungen vereinbar wäre. Eine sorgfältige Differentialdiagnose ist deshalb bei der Asthmadiagnostik entscheidend.

Die COPD stellt dabei die wichtigste Differentialdiagnose dar und ist oft schwer von Asthma bronchiale abzugrenzen. So orientiert man sich im klinischen Alltag oft an der Faustregel, dass bei Nichtrauchern und Nichtraucherinnen unter 40 Jahren bei erstmalig auftretenden Symptomen an Asthma bronchiale gedacht wird, bei über 40-jährigen Rauchern und Raucherinnen an COPD. Es können natürlich auch Mischbilder der beiden Krankheiten existieren. (8) In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale von Asthma bronchiale und COPD aufgeführt:

<i>Merkm</i>	<i>Asthma</i>	<i>COPD</i>
<i>Alter bei Erstdiagnose</i>	Kindheit, Jugend	>6.Lebensdekade
<i>Tabakrauchen</i>	kein Zusammenhang, verschlechtert bestehendes Asthma	kausaler Zusammenhang
<i>Symptome</i>	anfallsweise auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
<i>Verlauf</i>	episodisch	progredient
<i>Allergie</i>	häufiger Zusammenhang	kein Zusammenhang
<i>Obstruktion</i>	variabel, oft voll reversibel	immer vorhanden, nie voll reversibel
<i>NO</i>	oft erhöht	normal
<i>Bluteosinophile</i>	oft erhöht	normal
<i>Glucocorticosteroide</i>	spricht oft darauf an	spricht selten darauf an

**Abbildung 2 Unterscheidungsmerkmale von Asthma und COPD, adaptiert aus der Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Asthma bronchiale (8)**

Weitere Differentialdiagnosen, an die in der Diagnostik von Asthma gedacht werden sollte, sind eine Linksherzinsuffizienz mit ödematöser Bronchospastik sowie Rasselgeräuschen und ein Pneumothorax. Da akute Atemnot und Hyperventilation sowohl Zeichen von Asthma bronchiale als auch von einer Lungenembolie sein können, sollte ein embolisches Geschehen immer abgeklärt werden. Natürlich soll im Zuge der Asthmadiagnostik auch an

eine Infektanamnese gedacht werden, da nichtinfektiöse Exazerbationen von infektiösen akut kaum zu unterscheiden sind. Typisch hierfür wären Verschattungen im Röntgenbild und Fieber. (2) Mithilfe einer guten Anamnese können bei Kindern bereits einige Differentialdiagnosen von Asthma ausgeschlossen werden. Bestehen die Probleme zum Beispiel schon seit der Geburt oder häufen sie sich familiär, kann man eine Zystische Fibrose differentialdiagnostisch in Betracht ziehen. Eine Bronchopulmonale Dysplasie würde hingegen vor allem bei Frühgeburten in Frage kommen. Bei Kindern sollte auch immer an eine Fremdkörperaspiration gedacht werden, wenn akut respiratorische Symptome vorliegen. (8)

## 1.9 **Therapie**

### 1.9.1 **Nichtmedikamentöse Therapie**

Es gibt eine Vielzahl an nicht-medikamentösen Maßnahmen die in der Therapie von Asthma Anwendung finden, jedoch können sie eine medikamentöse Therapie nie ersetzen beziehungsweise gibt es für die meisten Verfahren auch keine fundierten Beweise für ihre tatsächliche physiologische Wirkung. So können Methoden wie Akupunktur, Yoga, Homöopathie, Hypnose oder traditionelle chinesische Medizin zwar individuell helfen, haben aber kaum kontrollierte Effektivitätsstudien. (8)

- **Allergenkarenz und Hyposensibilisierung:**

Die wirksamste Maßnahme in der Asthmatherapie ist natürlich die Meidung auslösender Faktoren. Dies ist in der Praxis jedoch nur selten möglich, da Allergene wie Hausstaubmilben oder Pollen allgegenwärtig sind. (2) In Fällen mit bereits identifizierten Allergenen kann eine allergenspezifische Immuntherapie Abhilfe schaffen. Dabei werden auslösende Allergene subkutan injiziert, die Dosis wird kontinuierlich gesteigert. Diese Hyposensibilisierung wird über Monate bis zu drei Jahren durchgeführt und stellt vor allem bei jungen Patienten und Patientinnen eine gute Therapieoption dar. (32)

- **Atemphysiotherapie:**

Um die Atemmuskulatur zu stärken und muskuloskelettale Anteile zu mobilisieren, sollten Asthmapatienten und Asthmapatientinnen Physiotherapie in Anspruch nehmen. Mithilfe gezielter Atemübungen können auch unphysiologische Atemmuster, die bei Asthma bronchiale oft vorherrschend sind, in Angriff genommen und verbessert werden. Patienten und Patientinnen sollten anstatt thorakale, orale Atemmuster zu verwenden auf abdominelle, nasale umsteigen. So können bestimmte Atem- und Relaxationsübungen zu einer besseren Asthmakontrolle, einer gesteigerten Lebensqualität und verminderten Asthmasymptomen beitragen. Natürlich kann die Atemphysiotherapie eine medikamentöse Therapie nicht ersetzen, sie sollte vielmehr als ergänzendes Verfahren gesehen werden. Vor allem bei Patienten und Patientinnen, die große Angst vor einem Asthmaanfall haben, können Atemübungen hilfreich sein, um Symptome wie Atemnot und Husten zu vermindern beziehungsweise damit umzugehen. (8)

### 1.9.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale ist sehr vielseitig und das Ansprechen auf eine etwaige Therapie kann sich von Patient/in zu Patient/in unterscheiden.

Grundsätzlich unterscheidet man zwei Substanzgruppen, „Controller“ und „Reliever“, wobei erstere die asthmatische Entzündungsreaktion supprimieren und letztere die bronchiale Muskulatur relaxieren. Zu den „Controllern“ zählen vor allem Glucocorticoide, Antikörper und Leukotrien-Antagonisten, während  $\beta$ 2-Sympathomimetika zu den „Relievern“ gehören. (2) Asthmatherapeutika können sowohl inhalativ als auch oral oder parenteral verabreicht werden, wobei die Applikation mittels Inhalation klare Vorteile hat: So kommt es neben einem schnelleren Wirkungseintritt zu verminderten systemischen Nebenwirkungen, was einen klaren Benefit für die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen mit sich bringt. (8)

Im Folgenden werden die wichtigsten Medikamente in der Asthmatherapie erwähnt, um einen kurzen Überblick über das Therapiemanagement zu gewinnen:

### 1.9.2.1 Therapieschemata

Die Therapie von Asthma bronchiale basiert auf dem Konzept der Stufentherapie, das bedeutet, dass die Therapie stufenweise verstärkt beziehungsweise intensiviert werden kann, wenn keine Kontrolle über Exazerbationen und die lebens einschränkende Symptome erzielt werden kann. Wichtig ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Therapiestufe, die Asthmakontrolle und der Asthmaschweregrad nicht unbedingt übereinstimmen müssen und trotz optimaler Therapie oft keine ausreichende Kontrolle über die Symptome gewonnen werden kann. (2)

Man unterscheidet folgende fünf Therapiestufen:

- 1. Stufe:

In der Therapiestufe 1 wird dem Patienten oder der Patientin keine medikamentöse Dauertherapie, sondern die Inhalation eines kurz wirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetikums, auch „Short acting beta agonists“ (SABA) genannt, bei Bedarf empfohlen. Dies sollte von Patienten und Patientinnen mit leichten, gut kontrollierbaren Asthmabeschwerden, die nur gelegentlich auftreten, vorbehalten bleiben. Die Effizienz eines SABA liegt vor allem in der raschen Linderung der asthmatischen Beschwerden. Als Alternative können niedrigdosierte inhalative Glucocorticoide in Kombination mit langwirksamen  $\beta_2$ -Sympathomimetika, meist als Fixkombination in Form von Budesonid-Formoterol Präparaten, bedarfsweise verabreicht werden. (2, 8, 25, 32)

- 2. Stufe:

In der Therapiestufe 2, bei mildem, persistierendem Asthma, wird den Patienten und Patientinnen eine medikamentöse Dauertherapie mit inhalativen Glucocorticoiden in niedriger Dosis empfohlen, wobei dies als Einmaldosis oder mittels zweier täglicher Dosen erfolgen kann. Hierbei können auch, wie in Stufe 1, Budesonid-Formoterol Präparate bedarfsweise zum Einsatz kommen. Alternativ können weniger effektive Medikamente wie Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt werden. Zusätzlich sollte bei Bedarf ein kurz wirksames  $\beta_2$ -Sympathomimetikum verwendet werden. (8, 25, 32)

- 3. Stufe:  
In der Therapiestufe 3, bei mäßigem, persistierendem Asthma, wird dem Patienten und der Patientin eine medikamentöse Dauertherapie mit niedrig bis mittel dosierten inhalativen Glucocorticoiden und lang wirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika empfohlen. Eine zusätzliche Option stellt der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast dar. Alternativ kann eine Monotherapie mit hoch dosierten inhalativen Glucocorticoiden angedacht werden. Auch in der 3. Therapiestufe kann jederzeit ein SABA bei Bedarf verwendet werden. (8, 32)
  
- 4. Stufe:  
In der Therapiestufe 4, bei schwerem, persistierendem Asthma, wird dem Patienten und der Patientin eine medikamentöse Dauertherapie mit hoch dosierten inhalativen Glucocorticoiden und lang wirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika empfohlen. Alternativen beziehungsweise zusätzliche Therapeutika sind wiederum Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten oder Anticholinergika wie Tiotropium. Auch in der 4. Therapiestufe kann jederzeit ein SABA bei Bedarf verwendet werden.
  
- 5. Stufe:  
In der Therapiestufe 5, bei persistierendem Asthma und Exazerbationen unter Stufe-4-Therapie, sollten die Patienten und Patientinnen wieder mit hoch dosierten inhalativen Glucocorticoiden in Kombination mit lang wirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika therapiert werden. Sollten inhalativ verabreichte Glucocorticoide nicht reichen, können diese auch systemisch appliziert werden. Bei speziellen Indikationen, wenn zum Beispiel die Stufentherapie nicht ausreichend ist oder nicht im benötigten Ausmaß wirkt, können auch monoklonale Antikörper, sogenannte Biologika, gegen bestimmte Interleukine oder IgE eingesetzt werden.

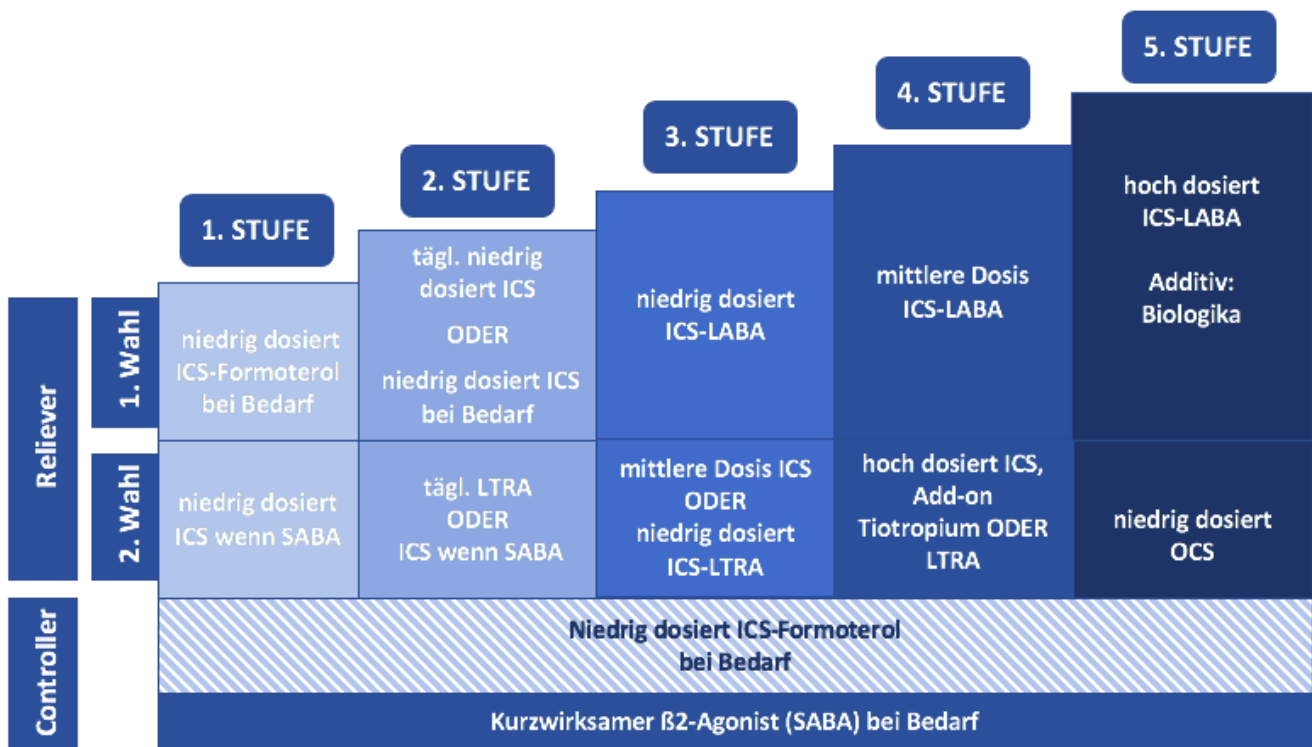


Abbildung 3 Therapieschemata von Asthma bronchiale, adaptiert aus der GINA-Leitlinie – Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma (25)

### 1.9.2.2 Verwendete Medikamente

- **Glucocorticoide:**

Glucocorticoide sind vor allem aufgrund ihrer entzündungshemmenden Wirkung eine unentbehrliche Komponente in der Asthmatherapie. Dabei haben sie sowohl Einfluss auf die Zytokinproduktion als auch auf die Aktivierung und Migration von Entzündungszellen. Ein weiterer Vorteil der inhalativen Glucocorticoide sind ihre geringen systemischen Nebenwirkungen, wobei jedoch auf Dosierungen und regelmäßige Inhalation geachtet werden sollte. (2, 32) Sind als Dauertherapie höhere Dosen an Glucocorticoiden notwendig, kann man sie auch systemisch oder oral applizieren, wobei mit stärkeren Nebenwirkungen, wie Osteoporose, Haut-, und Muskelatrophie, Wundheilungsstörungen, Diabetes mellitus oder Hypertonie gerechnet werden muss. Daneben leiden Patienten und Patientinnen, die dauerhaft Glucocorticoide einnehmen, auch oft an Augenerkrankungen wie Glaukomen oder

einem Katarakt beziehungsweise klagen sie häufiger über Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen. (2, 7, 33)

- **Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten:**

Leukotrien-Modulatoren wie Montelukast wirken, ähnlich wie Glucocorticoide, hemmend auf die asthmatische Entzündungsreaktion. (2) Sie binden mit hoher Affinität an bestimmte Leukotrien-Rezeptoren (CysLT1, Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren) und hemmen dadurch die Wirkung dieser Entzündungsmediatoren, die eine Verengung der Bronchien, erhöhte Schleimsekretion und eine Anreicherung von Entzündungszellen hervorrufen. (34) Da der therapeutische Effekt aber nur bei einem Bruchteil der Patienten und Patientinnen eintritt, haben Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten klinisch kaum Bedeutung. Wenn überhaupt, dann werden sie meist bei jungen Menschen und in Kombination mit anderen Asthmamedikamenten eingesetzt. (2, 32)

- **$\beta_2$  Sympathomimetika:**

$\beta_2$  Sympathomimetika gehören zur Gruppe der Bronchodilatoren. Sie relaxieren die Bronchialmuskulatur und erleichtern somit die Atmung, was vor allem im akuten Asthmaanfall von Nutzen ist. Zudem wird die mukoziliäre Clearance gesteigert und die Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen unterdrückt. In die asthma-spezifische Entzündungsreaktion wird dabei nicht eingegriffen. (32) Man unterscheidet grundsätzlich zwischen lang wirksamen  $\beta$ -Mimetika wie Formoterol und kurz wirksamen  $\beta$ -Mimetika wie Salbutamol. Inhalative  $\beta_2$ -Sympathomimetika werden grundsätzlich symptomorientiert verwendet, also nicht als Dauertherapie, sondern bei Bedarf. Sie werden auch meist ergänzend zu einer bestehenden Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden eingesetzt. (32, 33)

- **Anticholinergika:**

Diese Medikamentengruppe wirkt über die Blockade von Acetylcholinrezeptoren und wird in der Asthmatherapie nur additiv eingesetzt. Aufgrund der kardiovaskulären Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Tachykardie, werden  $\beta_2$ -Sympathomimetika den Anticholinergika vorgezogen. Der Wirkstoff, der dabei am häufigsten verwendet wird, ist das lang wirksame Parasympatholytikum Tiotropium. (7, 32, 33)

- **Biologika**

Auf diese Medikamentengruppe wird im Folgenden noch genauer eingegangen.

## 2 Zielsetzung

Viele Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma benötigen trotz hoch dosierter inhalativer Therapie ständig orale Glucocorticoide, wobei ernsthafte, oft irreversible Schäden auftreten und in Kauf genommen werden müssen. Biologika bilden hier eine neue Therapieoption und einen neuen Wirkungsmechanismus, der gegen einzelne Bestandteile der asthma-spezifischen Entzündungsreaktion gerichtet ist. Mit diesen neuartigen Antikörpern lässt sich nicht nur die Exazerbationsrate vermindern, sondern auch eine Verbesserung der Lungenfunktion besagter Patienten und Patientinnen erzielen.

Die in der EU bereits zugelassenen und etablierten Biologika Mepolizumab und Reslizumab sind zur Behandlung von schwerem Asthma in den europäischen Guidelines verankert. Das gute Ansprechen bei Patienten und Patientinnen, bei welchen die Standardtherapie nicht mehr reicht, und der Wirkmechanismus der Interleukin Antikörper sind mitunter der Grund, warum laufend neue Biologika erforscht und auf den Markt gebracht werden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Effizienz der bisher schon klinisch verwendeten IL5-Antikörper mit jener der neueren IL4/IL13-Rezeptor-Antikörpern verglichen, analysiert und interpretiert werden.

### 3 Methoden

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine systematische Literaturanalyse durchgeführt, um die derzeitigen klinischen Studien, Leitlinien und Reviews über Biologika in der Asthma-Therapie zu analysieren und deren Ergebnisse und Anwendungsgebiete zu interpretieren.

Dazu wurde auf aktuelle Fachzeitschriften, Fachbücher und Onlinedatenbanken zurückgegriffen. Es wurden Datenbanken wie Pubmed, OvidSP, UpToDate, Google Scholar, clinicaltrial.gov und Pschyrembel Online verwendet.

Für die Arbeit wurden aktuelle Leitlinien, Artikel, Reviews, klinische Studien sowie Buchinhalte in deutscher und englischer Sprache als Informationsquellen herangezogen und entsprechend zitiert.

Um die Effizienz der IL-5-Antikörper mit jenen der IL4/13-Rezeptor-Antikörpern zu vergleichen wurden insgesamt 14 randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien gesucht und ausgewertet. Jede dieser Abhandlungen untersuchte die Wirksamkeit der Therapie mit einem der oben genannten Antikörper bei schwerem, therapieresistentem Asthma bronchiale. Damit man die Ergebnisse später vergleichen kann, beziehen sich die Abhandlungen auf ein ähnliches Patientenkollektiv. Für die Studien wurden Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma bronchiale, einer Mindestmenge an Eosinophilen im Blut und Sputum und einer Mindestanzahl an jährlichen Asthmaexazerbationen herausgefiltert. Außerdem umfassen die Auswahlkriterien vergleichbare Altersgrenzen der Probanden und Probandinnen.

Ausgewertet werden jene Parameter, die den Therapieerfolg am besten widerspiegeln. Im Zuge dieser Arbeit werden vor allem Veränderungen der Asthmaexazerbationsrate, des Glucocorticoidgebrauchs, der FEV1-Werte, der Eosinophilenzahlen im Blut und Sputum und des ACQ5-Scores betrachtet.

## 4 Biologika

Biologika sind monoklonale Antikörper, die in der Therapie von schwerem Asthma, wenn hochdosierte Glucocorticoide und LABA nicht mehr helfen, zum Einsatz kommen. Diese Medikamentengruppe zielt auf die Typ 2 Entzündungskaskade ab, welche aus pathophysiologischer Sicht durch die Aktivierung von Zytokinen wie Interleukin-4,-5 oder -13 gekennzeichnet ist. Diese stehen wiederum eng in Zusammenhang mit der Produktion von IgE und fraktioniertem exhaliertem Stickstoffmonoxid (FeNO). (35) Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IgE, Mepolizumab und Reslizumab, zwei Interleukin-5-Antikörper, und Dupilumab, ein Interleukin-4-Rezeptor-Antikörper, sind die zurzeit in Österreich zugelassenen und bereits etablierten Biologika in der Therapie von schwerem Asthma. (36, 37) Im klinischen Alltag wurden diese neuwertigen Pharmaka jedoch lange nur sehr zögerlich angewendet, was hauptsächlich auf die hohen Behandlungskosten zurückzuführen ist. Mittlerweile sind Biologika jedoch fix im Therapiestufenschema verankert, womit Patienten und Patientinnen mit schwerem, unkontrolliertem Asthma neue Therapiemöglichkeiten offengelegt werden und eine optimale Behandlung erzielt werden kann. So wird heute versucht, vor einer etwaigen Dauertherapie mit oralen, systemischen Glucocorticoiden, welche erhebliche Nebenwirkungen mit sich bringt, eine Therapie mit Biologika anzustreben. (38)

Im Folgenden möchte ich vor allem auf die IL-5 und IL-4/13 spezifische Therapie genauer eingehen, beziehungsweise deren Wirkungsmechanismus und Anwendungsgebiet erläutern.

### 4.1 *IL-5 spezifische Therapie*

#### 4.1.1 **Wirkmechanismus und Anwendung**

Eine Vielzahl an Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma bronchiale leiden am eosinophilen Phänotyp dieser chronischen Erkrankung, wobei sowohl die Bluteosinophile, als auch jene im Sputum erhöht sind. Jene Patienten und Patientinnen sprechen nicht nur schlechter auf eine Therapie mit Glucocorticoiden an, sondern erleben auch häufiger Asthmaanfälle. Interleukin-5 ist ein zentrales Zytokin in der Aktivierung, Sekretion und Entwicklung der eosinophilen Granulozyten. Es fungiert als Wachstumsfaktor und beeinflusst ihre Bindung an endotheliale Zellen in den post-kapillären Venolen. Außerdem

induziert Interleukin-5 die vermehrte Freisetzung der Eosinophilen aus dem Knochenmark und inhibiert die physiologische Apoptose der eosinophilen Granulozyten, wodurch ihr Überleben prolongiert wird. (37, 39)

Genauer betrachtet kann IL-5 seine biologisch relevanten Effekte nur über die selektive Bindung an einen IL-5-Rezeptor, welcher aus einer spezifischen  $\alpha$  Untereinheit und einer nicht-spezifischen  $\beta\gamma$  Untereinheit besteht, hervorbringen. Jene Rezeptoren sind hauptsächlich auf der Zelloberfläche von eosinophilen Granulozyten exprimiert. Erst wenn IL-5 und IL-5-Rezeptor aneinandergelagert sind und somit einen funktionierenden Komplex gebildet haben, kann die Signalkaskade starten. So aktiviert der Komplex eine Vielzahl an Signalamynten, die wiederum die Transkription von Genen stimulieren, welche für die Proliferation, Apoptose oder Maturation der eosinophilen Granulozyten entscheidend sind. (40)

Da die Therapie von Asthma bronchiale bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten und Patientinnen trotz hochdosierten Glucocorticoiden, welche nebenbei auch noch ernstzunehmende Nebenwirkungen hervorrufen, versagt, werden immerzu neue Therapiealternativen gesucht und experimentiert. Um den genannten Therapieresistenten zu helfen und deren Lebensqualität zu verbessern, kommt heute die Anti-IL-5-Therapie zum Einsatz. Dabei wird versucht Gesamt- und Bluteosinophile, welche bei allergisch-entzündlichen Erkrankungen wie Asthma oder COPD häufig erhöht sind, langfristig zu senken und die oben aufgeführte inflammatorische Entzündungskaskade zu unterbrechen. (39, 41)

Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind dabei die drei bedeutenden Wirkstoffe in der IL-5 spezifischen Therapie und wurden in den letzten Jahren ausführlich erforscht.

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/k Antikörper, der mit einer hohen Affinität an die  $\alpha$  Untereinheit von IL-5 bindet und somit die Interaktion zwischen IL-5 und dem IL-5-Rezeptor verhindert. In der Entwicklung von Mepolizumab wurden spezifische Antikörperfragmente aus Mäusen, welche humanes IL-5 anzielen, gewonnen und an eine menschliche Antikörperkette gehängt. Die Effizienz von Mepolizumab, also die Fähigkeit Asthmaexazerbationen zu verringern, konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden. (40, 42)

Reslizumab ist wie Mepolizumab ein monoklonaler Antikörper vom IgG4/k Typ, welcher ursprünglich mittels gegen IL-5 gerichtete Antikörper von Ratten hergestellt wurde. Diese zeigten in einigen Tiermodellen eine sehr gute Wirksamkeit und vor allem eine lange

Wirkdauer. Ähnlich wie Mepolizumab bindet auch Reslizumab an spezifische Aminosäuren von IL-5 und unterbindet somit die Bildung des IL-5/IL-5-Rezeptor Komplexes. (39, 43) Der letzte Vertreter Benralizumab ist ebenfalls ein monoklonaler Antikörper vom IgG1/k Typ, der mittels murinen Aminosäuresequenzen selektive Stellen an der  $\alpha$  Untereinheit des IL-5-Rezeptors erkennt und an diese bindet. Somit kann IL-5 nicht an die dafür vorgesehene Stelle am IL-5-Rezeptor andocken, wodurch wiederum die eosinophile Entzündungskaskade unterbunden wird. Des Weiteren bindet Benralizumab an bestimmte Membranrezeptoren, die von Natürlichen Killerzellen exprimiert werden. Dadurch werden vermehrt proapoptische Enzyme produziert, die die Lebensdauer der eosinophilen Granulozyten regulieren. Man könnte also sagen Benralizumab schlägt im „Kampf“ gegen die eosinophilen Granulozyten gleich zwei Fliegen mit einer Klatsche. (40, 44)

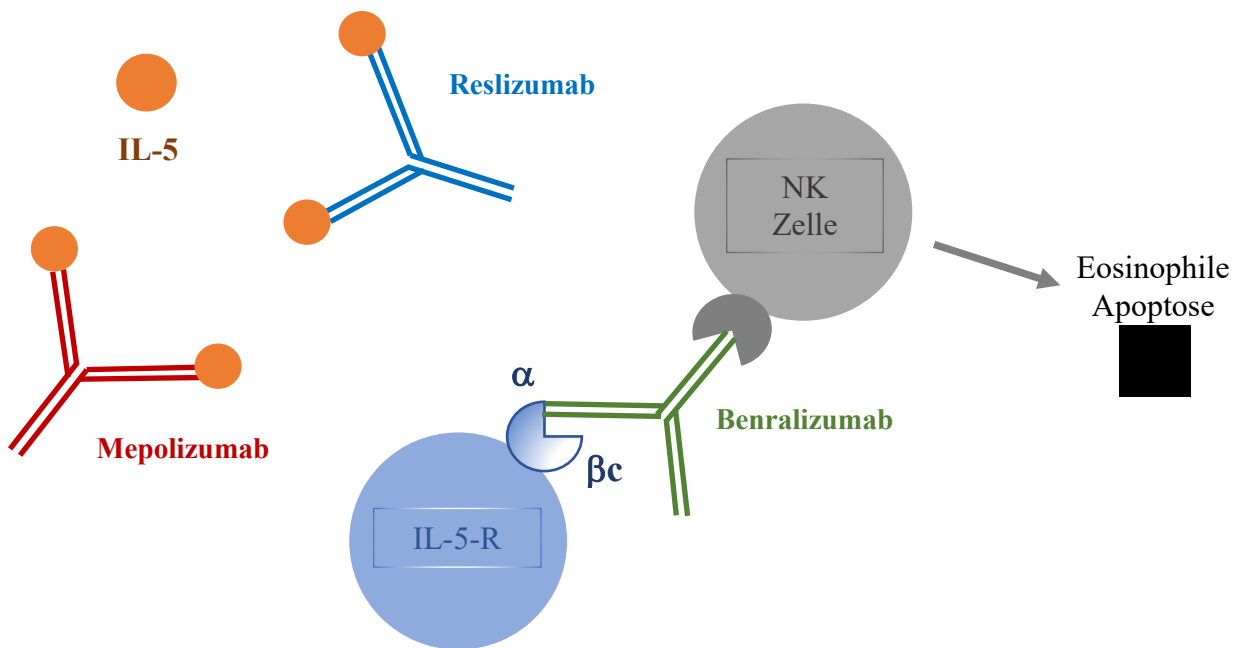


Abbildung 4 Wirkungsmechanismus der IL-5 spezifischen Therapie, adaptiert aus dem Artikel „Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma“ [38]

#### 4.1.2 Nebenwirkungen

Alle oben genannten Wirkstoffe stellten sich als sehr sicher heraus. Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, respiratorische Infekte und Müdigkeit, wobei diese bei den Placebo-Gruppen mit ähnlichen Häufigkeiten auftreten. Da bei einigen Patienten und Patientinnen nach der intravenösen Infusion der Wirkstoffe anaphylaktische Reaktionen vorfielen, ist nach der Biologikgabe eine ärztliche Überwachung indiziert, um mögliche allergische Reaktionen schnellstmöglich zu behandeln. Bezüglich des Risikos dieser Wirkstoffe während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen zurzeit noch keine Studien vor. (45)

#### 4.1.3 Pharmakokinetik

Mepolizumab wird Asthmapatienten und Asthmapatientinnen als subkutane Injektion alle vier Wochen mit einer fixen Dosis von 100mg verabreicht. Außerdem beträgt die Halbwertszeit von Mepolizumab ca. 16 bis 22 Tage und die systemische Clearance 0,28l/Tag. (46) Die Halbwertszeit von Reslizumab beläuft sich bei Asthmapatienten und Asthmapatientinnen auf ca. 25 bis 30 Tage und die systemische Clearance auf ca. 7ml/h. Zurzeit ist der Wirkstoff als intravenöse Rezeptur erhältlich, eine subkutane wird jedoch alsbald folgen. Zu einer signifikanten Senkung der Bluteosinophile konnte eine Reslizumabdosis von 0,3mg/kg (oder mehr) führen, wobei die maximale Senkung bei einer Dosis von 1,0mg/kg erzielt werden konnte. Diese niedrigen Eosinophilenzahlen konnten für vier Wochen auf dem Niveau gehalten werden, während sie nach ca. sechs Monaten wieder ihre Ausgangswerte erreichten. (39)

Nach der Gabe von Benralizumab konnten die Bluteosinophile konstant für acht bis zwölf Wochen gesenkt werden, wobei Dosen zwischen 0,03 und 3,0mg/kg verabreicht wurden. Die Halbwertszeit von Benralizumab beläuft sich auf ca. zwei bis drei Wochen. (44)

## 4.2 *IL-4/13 spezifische Therapie*

### 4.2.1 **Wirkmechanismus und Anwendung**

In den letzten Jahren konnte durch etliche Studien und spezifische Forschungen die zentrale Rolle der beiden immunregulatorischen Zytokine IL-4 und IL-13 in der Pathogenese von Asthma bronchiale und dem damit verbundenen entzündlichen Geschehen nachgewiesen werden. IL-4 und IL-13 haben einen gemeinsamen Rezeptor, beziehungsweise vielmehr eine gemeinsame Rezeptoruntereinheit, nämlich die  $\alpha$ -Untereinheit des IL-4 Rezeptors. Dieser IL-4 Rezeptor besteht aus zwei Subtypen, Typ I und Typ II. Jeder dieser Typen besteht aus einer IL-4R $\alpha$  Untereinheit, wobei der Typ I Rezeptor nur IL-4 bindet und hauptsächlich auf blutbildenden Stammzellen vorhanden ist. Der Typ II Rezeptor enthält zusätzlich zum IL-4R $\alpha$ , noch die IL-13R $\alpha$ 1 Untereinheit, die gemeinsam ein Dimer bilden und dadurch in der Lage sind, auch IL-13 zu binden. Der Typ II IL-4 Rezeptor ist vorwiegend auf nicht blutbildenden Zellen wie bronchialen Epithelzellen, Fibroblasten oder glatten Muskelzellen zu finden. Trotz der Tatsache, dass beide Zytokine über den gleichen Rezeptor wirken, nehmen sie teils verschiedene Funktionen in der Pathophysiologie von Asthma bronchiale ein. (47, 48)

So ist IL-4 vor allem in der frühen Immunantwort, also für die initiale Differenzierung von naiven CD4 T-Zellen zu reifen Th2-Zellen bedeutend und reguliert anschließend deren Proliferation bzw. Überlebensdauer. Th2-Zellen sind dann wiederum durch die Produktion von Zytokinen, wie IL-13, IL-4 oder IL-5, maßgeblich an der Initiierung der asthmaspezifischen Entzündungsreaktion beteiligt. IL-4 spielt auch in der Produktion von Immunglobulinen wie IgE eine wichtige Rolle. Es ist in der Lage die IgE Produktion zu beschleunigen oder erst in Gang zu setzen und somit IgE Rezeptoren an immunologisch bedeutenden Zellen wie B-Lymphozyten oder Mastzellen, „hochzuregulieren“. (49) Im Gegensatz dazu ist IL-13 eher für die Hauptmanifestationen des allergischen Entzündungsgeschehens verantwortlich. Dazu gehören vor allem die Überproduktion von Mukus, die Hyperreagibilität der Atemwege, die subepitheliale Fibrosierung und die Hyperplasie von glatten Atemmuskulzellen. IL-13 wird, stimuliert durch zahlreiche Allergene, vorwiegend von Th2-Zellen, ILC2, Mastzellen, Makrophagen, basophilen und eosinophilen Granulozyten sowie B-Lymphozyten produziert. (50) Sowohl IL-4 als auch IL-13 sind für die Rekrutierung von eosinophilen Granulozyten durch chemotaktische Stoffe zuständig. (48)

Um die oben beschriebenen Entzündungskaskaden, initiiert durch IL-4 und IL-13, zu unterbinden, hat man zuerst versucht Antikörper gegen die einzelnen Zytokine einzusetzen. So wurden Lebrikizumab als IL-13 Antikörper und Pascolizumab als IL-4 Antikörper entwickelt. Obwohl dieser Therapieansatz in die richtige Richtung ging, konnten kaum verwertbare Ergebnisse erzielt werden beziehungsweise wurden die hohen Erwartungen enttäuscht. Aufgrund dessen suchte man sein Glück in der Blockade des gemeinsamen Rezeptors von IL-13 und IL-4, wozu der Wirkstoff Dupilumab ins Leben gerufen wurde. (48)

Dupilumab ist ein humanisierter, monoklonaler IgG4 Antikörper, der sowohl an die alpha-Untereinheit des Typ I IL-4 Rezeptors als auch an jene des Typ II IL-4 Rezeptors bindet und dadurch den IL-13 sowie den IL-4 Signalweg blockiert. Diese Aktion verhindert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen sowie IgE und führt zu erhöhten Serumkonzentrationen von IL-4 und IL-13. (51) Zuerst wurde Dupilumab vor allem für die Behandlung von atopischer Dermatitis genehmigt, später wurde es dann auch für Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma und Corticosteroidabhängigkeit zugelassen. (51)

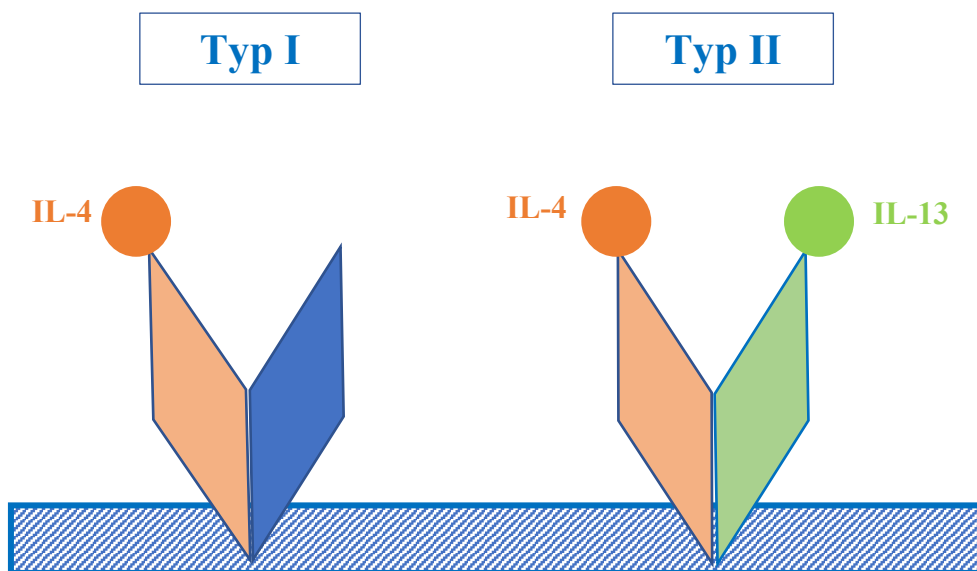


Abbildung 5 Wirkungsmechanismus der IL-4/13 spezifischen Therapie, adaptiert aus dem Artikel „The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma“ [46]

### 4.2.2 Nebenwirkungen

Alles in allem stellt sich die Therapie mit Dupilumab sowie die IL-5 spezifische Therapie als sehr sicher heraus. Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit diesem Biologikum auftreten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Sinusitis, Nasopharyngitis und Infektionen des oberen Atemtrakts. Diese Begleiterscheinungen werden jedoch immer als mild und kurz anhaltend beschrieben. Im Vergleich zu Placebogruppen zeigen mit dem Arzneimittel behandelte Patienten und Patientinnen ähnliche Inzidenzen. Eine Ausnahme stellen Reaktionen an der Injektionsstelle dar, welche häufiger bei Personen auftreten, denen Dupilumab injiziert wird. (52, 53)

### 4.2.3 Pharmakokinetik

Dupilumab wird Asthmapatienten und Asthmapatientinnen als subkutane Injektion verabreicht, wobei die initiale Dosis 400mg oder 600mg beträgt, gefolgt von einer zweiwöchentlichen Erhaltungsdosis von 200mg oder 300mg des Arzneistoffes. Die Bioverfügbarkeit von Dupilumab bewegt sich zwischen 60,7% und 64% nach subkutaner Injektion. Um die maximale Plasmakonzentration nach Gabe der Initialdosis zu erreichen, vergeht ca. eine Woche. Das Verteilungsvolumen von Dupilumab im Blut wird mit 4,8l angegeben. Obwohl der exakte Metabolismus des Medikaments noch nicht genau erforscht ist, geht man davon aus, dass es in kleine Peptide bzw. Aminosäuren zerlegt wird, ähnlich wie endogenes IgG. Es gibt kaum Studien, die sich auf die Pharmakokinetik von Dupilumab bei Patienten mit hepatischen oder renalen Vorerkrankungen beziehen. (52)

## 5 Resultate

### 5.1 *IL-5 und Asthma bronchiale*

#### 5.1.1 Mepolizumab

Der Wirkstoff Mepolizumab war das erste Anti-Interleukin-5 Medikament, dessen Effektivität mittels klinischer Studien getestet wurde. Da es jetzt schon einige Zeit am Markt erhältlich ist, gibt es mittlerweile viele randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien, Metaanalysen sowie unzählige Reviews und Tiermodellstudien, die dessen Langzeitwirkung und Verträglichkeit untersuchen.

So werden in einer im Jahr 2009 von Nair et al. veröffentlichten, randomisiert, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Studie die corticoidsparenden Effekte von Mepolizumab untersucht. Die klinische Studie wurde an einer kleinen Subgruppe von Patienten durchgeführt, die nachweislich eine erhöhte Eosinophilenzahl im Sputum aufwiesen und trotz hochdosierter Glucocorticoidtherapie schwerwiegende Asthmasymptome hatten. Im Rahmen der Studie, die insgesamt 26 Wochen dauerte, erhielten neun Probanden Mepolizumab als monatliche intravenöse Infusion (fünf, zu je 750mg) und elf Probanden ein identes Placebo. (54)

Ergebnisse: Innerhalb der Placebogruppe traten bei zehn Patienten und Patientinnen zwölf Asthmaexazerbationen auf, wobei neun zusätzlich erhöhte Sputum-Eosinophile aufwiesen. Im Vergleich dazu erlitt nur eine Person aus der Mepolizumab Gruppe eine vergleichbare Exazerbation, wobei diese nicht auf erhöhte Sputumeosinophile zurückzuführen war. Des Weiteren konnten Patienten und Patientinnen, die Mepolizumab erhielten, ihren Glucocorticoidverbrauch um 83,8%, im Vergleich zur Placebogruppe mit 47,7% verringern ( $p=0,04$ ). Außerdem wurde der Gebrauch von Mepolizumab mit einer signifikanten Verringerung der eosinophilen Granulozyten im Sputum sowie im Blut assoziiert. Diese Verbesserung bezüglich der Eosinophilenzahlen und der Asthmakontrolle konnten bis zu acht Wochen nach der letzten Infusion aufrechterhalten werden. (54)

Eine weitere Studie, die den corticoidsparenden Effekt von Mepolizumab beweisen wollte, wurde 2017 von der Arbeitsgruppe Bel et al. veröffentlicht. In diese randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie waren 135 Patienten und Patientinnen mit schwerem eosinophilem Asthma involviert. Dabei wurde den Probanden und Probandinnen

alle vier Wochen für insgesamt 20 Wochen entweder 100mg Mepolizumab subkutan injiziert oder ein Placebo verabreicht. (55)

Ergebnisse: Die Reduktion der Glucocorticoiddosen war in der Mepolizumab-Gruppe 2,39-mal größer als in der Placebogruppe ( $p=0,008$ ). Die mittlere prozentuelle Abnahme vom Ausgangswert des Glucocorticoidgebrauchs betrug 50% in der mit Mepolizumab behandelten Gruppe und war gleich null in der Placebogruppe ( $p=0,007$ ). Die relative Reduktion der jährlichen Anfallsrate in der Mepolizumabgruppe betrug 32%, im Vergleich zur Placebogruppe ( $p=0,04$ ). Auch die Asthmasymptome, gemessen mithilfe des Asthma Control Questionnaires, verbesserten sich innerhalb der mit Mepolizumab behandelten Gruppe signifikant ( $p=0,004$ ). (55)

Eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie von Flood-Page et al. aus dem Jahr 2007 sollte die Blut- und Sputum-Eosinophilenzahl unter Mepolizumabtherapie untersuchen. Daneben wurden auch Parameter wie FEV<sub>1</sub>, Exazerbationsrate, Glucocorticoidgebrauch, Asthmasymptome und Lebensqualität erhoben. Insgesamt nahmen 362 Patienten, die trotz hochdosierter Glucocorticoidtherapie unter persistenten Asthmasymptomen litten, an der Studie teil. Verabreicht wurden entweder 250mg Mepolizumab, 750mg Mepolizumab oder ein Placebo, in monatlichen Intervallen. (56)

Ergebnisse: Die Behandlung mit Mepolizumab wurde mit einer signifikanten Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut und Sputum assoziiert. Dies konnte in beiden Gruppen nachgewiesen werden (Blut,  $p<0,001$  für beide Dosen; Sputum,  $p=0,006$  für 250mg und  $p=0,004$  für 750mg Dosis). Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Veränderungen bezüglich der anderen klinischen Parameter wie FEV<sub>1</sub>, Asthmasymptome oder Lebensqualität festgestellt werden. (56)

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden Double-Dummy-Studie, die 2014 von Ortega et al. veröffentlicht wurde, untersuchte man nicht nur die Exazerbationsrate, sondern auch das FEV<sub>1</sub> sowie Ergebnisse im SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) und ACQ-5 (5-item Asthma Control Questionnaire). Daran beteiligt waren 576 Patienten und Patientinnen, die trotz hochdosierter Glucocorticoidtherapie unter chronischen Asthmaanfällen litten und erhöhte Bluteosinophile aufwiesen. Die Probanden wurden in drei Gruppen aufgeteilt, wobei entweder 75mg Mepolizumab intravenös, 100mg subkutan oder ein identes Placebo alle vier Wochen über 32 Wochen verabreicht wurden. (57)

Ergebnisse: Die Exazerbationsrate der Patienten und Patientinnen, die Mepolizumab intravenös bekamen, sank gegenüber der Placebogruppe um 47%. Die der Gruppe, die den Wirkstoff subkutan erhielt, sank um 53%. Am Ende der Studie konnte innerhalb der intravenös behandelten Gruppe eine Erhöhung des FEV1 um 100ml gegenüber der Placebogruppe erzielt werden ( $p=0,02$ ). Ein Unterschied von 98ml bestand in der subkutan behandelten Gruppe verglichen mit der Placebogruppe ( $p=0,03$ ). Auch die Ergebnisse im SGRQ und ACQ-5 Score verbesserten sich unter Mepolizumabtherapie signifikant gegenüber der Placebogruppe. (57)

Die Arbeitsgruppe Haldar et al. publizierte 2009 eine Studie, die sich primär auf die Anzahl der schweren Asthmaexazerbationen pro Patient/in während einer 50-wöchigen Studienphase bezog. Sekundär wurden auch die Veränderung der Asthmasymptome und somit auch das Ergebnis im Asthma Quality of Life Fragebogen (AQLQ) sowie das FEV1 nach Gebrauch eines Bronchodilatators und die Eosinophilenanzahl im Blut und Sputum untersucht. Im Zuge dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelstudie wurden 61 Patienten und Patientinnen mit refraktärem, eosinophilem Asthma bronchiale in zwei Gruppen unterteilt. Während 29 Probanden und Probandinnen in monatlichen Intervallen über ein Jahr lang mit Mepolizumab-Infusionen behandelt wurden, erhielten 32 Probanden und Probandinnen ein Placebo. (58)

Ergebnisse: Die Verabreichung von Mepolizumab war mit deutlich weniger schwerwiegenden Asthmaexazerbationen assoziiert als die Gabe des Placebos (2,0 vs. 3,4 schwere Exazerbationen pro Person, relatives Risiko = 0,57,  $p=0,02$ ). Auch die Ergebnisse des AQLQ Fragebogens (in welchem die Noten von 1 bis 7 zu erreichen sind, wobei niedrige Werte eine große Beeinträchtigung bedeuten) verbesserten sich signifikant, verglichen mit den Ausgangswerten. Der mittlere Anstieg vom Ausgangswert betrug 0,55 in der Mepolizumab-Gruppe und 0,19 in der Placebogruppe. Nach Ende der Studienphase wurde auch eine verminderte Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Sputum und Blut der Patienten und Patientinnen beschrieben. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch hinsichtlich der Symptome und des FEV1 festgestellt werden. (58)

In der Fachzeitschrift The Lancet wurde im Jahr 2012 von der Arbeitsgruppe Pavord et al. eine weitere Studie veröffentlicht, in der man die Effizienz von Mepolizumab untersuchte. Dabei handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo kontrollierte Studie, an welcher 81 Zentren in 13 verschiedenen Ländern mitwirkten. Primär sollte die Rate an

klinisch signifikanten Asthmaexazerbationen untersucht werden, die eine Therapie mit oralen Glucocorticoiden benötigten oder zu einem Krankenhausaufenthalt führten. Insgesamt nahmen 621 Patienten und Patientinnen mit rekurrent auftretenden Asthmaanfällen und Zeichen einer eosinophilen Entzündung teil. Die Probanden und Probandinnen erhielten 13-mal (alle vier Wochen) eine aus drei intravenösen Dosen des Wirkstoffs (75mg, 250mg oder 750mg) oder ein identes Placebo (100ml 0,9% NaCl). 159 Patienten wurden mit Placebo behandelt, 154 mit 75mg Mepolizumab, 152 mit 250mg Mepolizumab und 156 mit 750mg Mepolizumab. (59)

Ergebnisse: Während der Studienphase fanden 776 klinisch signifikante Exazerbationen statt, wobei die Anfallsrate in der Placebogruppe 2,40 pro Patient und Patientin/Jahr war. 1,24 betrug die Rate in der 75mg Mepolizumabgruppe (48% Reduktion,  $p < 0,0001$ ), 1,46 in der 250mg Gruppe (39% Reduktion,  $p = 0,0005$ ) und 1,15 in der 750mg Mepolizumabgruppe (52% Reduktion,  $p < 0,0001$ ). Zusammenfassend konnte auch diese Studie die Effektivität von Mepolizumab, also die Fähigkeit des Wirkstoffs Asthmaexazerbationen zu reduzieren, beweisen. (59)

Im Jahr 2019 wurde von der Forschungsgruppe Gupta et al. eine offene, unkontrollierte Studie durchgeführt, die die Sicherheit und Pharmakodynamik des Medikamentes auf einen längeren Zeitraum betrachtet untersuchte. Im Zuge der Studie wurden nur Kinder im Alter zwischen sechs und elf Jahren mit nachgewiesenem eosinophilem Asthma bronchiale ( $>150/\mu\text{l}$  eosinophile Blutzellen beim Screening für die Studie oder  $>300/\mu\text{l}$  eosinophile Blutzellen durchschnittlich im Laufe des letzten Jahres) beobachtet. Die Probanden und Probandinnen bekamen über 52 Wochen, je nach Körpergewicht, entweder 40mg (bei  $<40\text{kg}$  Körpergewicht) oder 100mg (bei  $>40\text{kg}$  Körpergewicht) Mepolizumab subkutan verabreicht. Primär wurde die Inzidenz von Asthmaexazerbationen innerhalb dieser Behandlungswochen und die Immunogenität, also die Fähigkeit des Arzneimittels im menschlichen Körper eine Immunantwort auszulösen, ausgewertet. Sekundär untersuchte man die absolute Eosinophilenzahl, die jährliche Exazerbationsrate und etwaige auf Kinder abgestimmte Fragebögen um die subjektive Asthmakontrolle zu evaluieren. (60)

Ergebnisse: Während der 52-wöchigen Studie wurden bei 27 Kindern (90%) gesundheitliche Beschwerden festgestellt, wobei Bronchitis (neun Kinder), Kopfschmerzen (acht Kinder) und Asthmaexazerbationen (sieben Kinder) zu den häufigsten Problemen zählten. Von diesen 27 Kindern konnte die Verschlechterung des Gesundheitszustandes nur bei acht (27%) auf die Behandlung mit Mepolizumab zurückgeführt werden. In jedem Fall war keine

der behandlungsassoziierten Exazerbationen schwerwiegend. Bezüglich der Immunogenität konnten keine ADA (anti-drug antibodies) spezifische Reaktionen oder Immunantworten mit neutralisierenden Antikörpern beobachtet werden. Außerdem reduzierte die Mepolizumabtherapie die Eosinophilenzahlen im Blut und verbesserte die Asthmakontrolle der Probanden und Probandinnen. (60)

### 5.1.2 Reslizumab

Zurzeit gibt es weit weniger klinische Studien über den Wirkstoff Reslizumab als über den Wirkstoff Mepolizumab. Jedoch ließen sich durch eine Literaturrecherche einige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien finden, die das Anti-IL-5-Therapeutikum hinsichtlich unterschiedlicher Parameter testeten. Außerdem gibt es eine aussagekräftige Studie, die die beiden IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab hinsichtlich ihrer Effizienz miteinander vergleicht.

Die Arbeitsgruppe Castro et al. veröffentlichte 2015 die Resultate von zwei identen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien, welche die Effektivität und Sicherheit des Wirkstoffes untersuchen sollten. Beide Studien bezogen sich auf Asthmapatienten und Asthmapatientinnen im Alter von 12 bis 75 Jahren, deren Symptome mit hohen Dosen an inhalativen Glucocorticoiden nicht ausreichend kontrolliert werden konnten und die im vorangegangenen Jahr mindestens eine Asthmaexazerbation erlitten hatten. Ein weiterer entscheidender Punkt in der Auswahl der Probanden und Probandinnen war die Blut-Eosinophilen-Zahl, die 400 Zellen pro  $\mu\text{l}$  oder mehr betragen sollten. Insgesamt 2597 Patienten und Patientinnen wurde auf die oben genannten Kriterien geprüft, wobei diese letztendlich 953 erfüllten. Die Patienten und Patientinnen erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder intravenös Reslizumab (3,0mg/kg) oder ein Placebo alle vier Wochen über ein Jahr. (61)

Ergebnisse: In beiden Studien konnte in der Patienten- und Patientinnengruppe, die mit Reslizumab behandelt wurde im Vergleich zur Placebogruppe eine Reduktion der Frequenz an Asthmaexazerbationen festgestellt werden (bei beiden Studien  $p < 0,0001$ ). In puncto Sicherheit beziehungsweise aufgetretenen Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die häufigsten Begleiterscheinungen waren eine Verschlechterung der Asthmasymptome (Studie 1: 40% mit Reslizumab, 52% mit Placebo; Studie 2: 29% mit Reslizumab, 51% mit Placebo), Infektionen des oberen Respirationstrakts

(Studie 1: 16% und 13%; Studie 2: 3% und 7%) und Nasopharyngitis (Studie 1: 11% und 14%; Studie 2: 19% und 24%). (61)

In einer weiteren klinischen Studie aus dem Jahr 2016 widmeten sich Bjermer et al. derselben Problematik. Als primären Endpunkt ihrer Untersuchungen benannten sie jedoch Veränderungen im FEV1 (vor Gebrauch eines Bronchodilatators). Sekundär wurden Parameter wie die forcierte Vitalkapazität (FVC, also das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung mit maximaler Geschwindigkeit ausgeatmet werden kann), der forcierte expiratorische Fluss bei 25% und 75% des Lungenvolumens (FEF<sub>25%-75%</sub>), die Blut-Eosinophilen-Anzahl und der Glucocorticoidgebrauch erhoben. Ergebnisse in den beiden Tests zur Kontrolle der Asthmasymptome, ACQ (Asthma Control Questionnaire) und AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), wurden ebenfalls in die Studie mit einbezogen. Patienten erhielten Reslizumab 0,3mg/kg, 3,0mg/kg oder ein Placebo alle vier Wochen über 16 Wochen (vier volle Dosen). (62)

Ergebnisse: Im Vergleich zur Placebogruppe konnte Reslizumab das FEV1 signifikant verbessern (115ml bei 0,3mg/kg,  $p=0,237$ ; 160ml bei 3,0mg/kg,  $p=0,0018$ ). Auch die Parameter FVC (130ml) und FEF<sub>25%-75%</sub> (233ml/s) konnten mit einer Reslizumabdosis von 3,0mg/kg klinisch deutlich gesteigert werden. Die Ergebnisse in den Asthmakontrolltests ACQ und AQLQ verbesserten sich ebenfalls unter der Reslizumabtherapie verglichen mit dem Placebo (auch hier konnten bessere Ergebnisse mit einer Reslizumabdosis von 3,0mg/kg erzielt werden).

Die Arbeitsgruppe Corren et al. versuchte mit einer 2016 veröffentlichten Phase 3 Studie die Effektivität von Reslizumab, insbesondere bei Patienten und Patientinnen mit vielen eosinophilen Granulozyten im Blut, zu beweisen. 492 Patienten und Patientinnen wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt, wobei 92 mit Placebo therapiert wurden und 395 3,0mg/kg Reslizumab intravenös injiziert bekamen. Die Probanden und Probandinnen unterzogen sich alle vier Wochen für insgesamt 16 Wochen der jeweiligen Behandlung. Das Hauptaugenmerk der Arbeitsgruppe lag dabei vor allem auf Veränderungen im FEV1 während der Studienphase, also bis zur 16. Woche. Sekundär wurden auch FVC Werte erhoben und der durchschnittliche Gebrauch von SABA (Short acting beta-Agonisten) verglichen. (63)

Ergebnisse: Betrachtet man die Gesamtheit der Patienten und Patientinnen, konnten sich keine signifikanten Veränderungen der FEV1 Werte zwischen der Placebogruppe und jener

mit Reslizumabtherapie finden lassen. Auch in der Subgruppe von Patienten und Patientinnen mit einer Blut-Eosinophilenzahl  $<400$  Zellen/ $\mu\text{l}$  ergaben sich, verglichen mit der Placebogruppe, keine Verbesserungen bezüglich des FEV1. Betrachtet man jedoch die Subgruppe mit einer Blut-Eosinophilenzahl  $\geq 400$  Zellen/ $\mu\text{l}$ , ließ sich die Behandlung mit Reslizumab eindeutig mit einer Verbesserung des FEV1 in Verbindung bringen. So konnten in dieser Untergruppe auch besser FVC Werte erzielt und der Gebrauch von SABA verringert werden. (63)

Brusselle et al. untersuchten 2017 in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien die Effektivität von Reslizumab in Hinsicht auf late- und early-onset Asthma ( $<40$  oder  $\geq 40$  Jahre). Dabei wurden 273 Patienten und Patientinnen mit late-onset-Asthma (Placebo,  $n=130$ ; Reslizumab,  $n=143$ ) und 658 Patienten und Patientinnen mit early-onset-Asthma (Placebo,  $n=336$ ; Reslizumab,  $n=322$ ) in die Studien inkludiert. Alle Probanden und Probandinnen litten unter schwerem, unkontrollierbarem Asthma, hatten mindestens eine Exazerbation innerhalb der letzten zwölf Monate und wiesen eine Blut-Eosinophilenzahl von  $\geq 400$  Zellen/ $\mu\text{l}$  auf. Die primären Endpunkte der Studien waren die jährliche Asthmaexazerbationsrate, Veränderungen der Lungenfunktion und Verbesserung der Symptome. (64)

Ergebnisse: Die Interaktion zwischen dem Alter beim erstmaligen Auftreten von Asthmasymptomen und dem Effekt von Reslizumab auf die Häufigkeit von Asthmaanfällen stellte sich als statistisch signifikant heraus ( $p=0,0083$ ). Verglichen mit dem Placebo produzierte der Wirkstoff eine 75% relative Reduktion von Asthmaexazerbationen bei Patienten mit late-onset-Asthma (RR 0,25; 95% Konfidenzintervall, 0,16, 0,40), bedeutend größer als jene bei Patienten mit der early-onset-Form der Erkrankung (RR 0,58, 95% Konfidenzintervall, 0,44, 0,76). Ähnliche Ergebnisse stellte man bei anderen erhobenen Parametern, wie dem forcierten expiratorischen Volumen in 1s (FEV1) fest. Keine Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit late- und early-onset-Asthma ergaben sich jedoch in Bezug auf die Sicherheit der Reslizumabanwendung beziehungsweise etwaige Nebenwirkungen. (64)

Im Jahr 2019 veröffentlichte die Forschungsgruppe Ibrahim et al. eine Studie oder besser gesagt ihre eigenen in der klinischen Praxis erhobenen, Daten bezüglich der Effektivität einer Behandlung mit Reslizumab. Seit dem Jahr 2017 wurde bei 27 Patienten des Cork University Hospitals in Irland eine Therapie mit dem Arzneimittel eingeleitet. Parameter wie

die Sicherheit und Wirksamkeit von Reslizumab wurden in regelmäßigen Intervallen erhoben. Angewandt wurde die Therapie bei Patienten und Patientinnen mit unkontrollierbarem Asthma bronchiale, erhöhten Blut-Eosinophilenzahlen, einem Gebrauch von hochdosierten inhalativen Glucocorticoiden und mindestens vier Asthmaexazerbationen, einem Krankenhausaufenthalt oder einem Bedarf an oralen Glucocorticoiden für mehr als sechs Monate innerhalb des letzten Jahres. Den Probanden und Probandinnen wurde Reslizumab als intravenöse Infusion (3mg/kg) alle vier Wochen verabreicht. (65)

Ergebnisse: Insgesamt wurde Reslizumab gut vertragen, wobei nur ein Proband aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen die Therapie unterbrechen musste. Zu Beginn der Behandlung betrug der durchschnittliche ACQ-Score 3,5, die Anzahl der jährlichen Asthmaexazerbationen im Mittel 8,6 pro Person und 30% der Teilnehmer wurden innerhalb der letzten zwölf Monate mindestens einmal im Krankenhaus asthmaspezifisch behandelt. 54% der Patienten und Patientinnen verwendeten dauerhaft orale Glucocorticoide. Während der Therapie zeigten sich nachhaltige Verbesserungen bezüglich der Asthmakontrolle: Der ACQ Score stieg im Mittel um 1,7 im ersten Jahr und um 2,0 im zweiten Jahr der Therapie. ( $p=0,0001$ ) 35,7 % der Patienten und Patientinnen unter langjähriger systemischer Steroidtherapie konnten diese komplett absetzen, wobei die mittlere Reduktion an der Prednisolondosis 5,2mg im ersten Jahr betrug. Auch die jährliche Exazerbationsrate konnte um 79% im ersten und um 88% im zweiten Behandlungsjahr reduziert werden ( $p < 0,0001$ ). (65)

In einer im Jahr 2017 veröffentlichten, Placebo-kontrollierten, einfach verblindeten Studie von Mukherjee et al. wurden die klinischen Vorteile einer Therapie mit Reslizumab bei Patienten und Patientinnen, die zuvor unzureichend mit Mepolizumab behandelt worden waren, untersucht. Beobachtet wurden zehn Probanden und Probandinnen mit Prednisolon-abhängigem Asthma bronchiale, die  $>3\%$  Sputum Eosinophile und eine Blut-Eosinophilenzahl von  $>300$  Zellen/ $\mu\text{l}$  aufwiesen. Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurden zuvor mit 100mg Mepolizumab therapiert, welches ihnen alle vier Wochen über ein Jahr subkutan verabreicht wurde. Im Zuge dieser Studie erhielten sie zwei Infusionen mit Placebo, gefolgt von vier intravenösen Infusionen von Reslizumab (3mg/kg). Als Primäroutcome galt die Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut und Sputum. Zusätzlich wurden neben den FEV1 Werten der ACQ Score und viele weitere Parameter erhoben. (66)

Ergebnisse: Die Therapie mit intravenösem Reslizumab verminderte die eosinophilen Granulozyten im Sputum der Probanden und Probandinnen um 91,2% ( $p=0,002$ ) und jene im Blut um 87,4% ( $p=0,004$ ), verglichen mit dem Placebo. Die Reduktion der Eosinophilenzahlen konnte auch mit einer statistisch signifikanten Verbesserung des FEV1 ( $p=0,004$ ) und des Asthma Control Questionnaires (ACQ,  $p=0,006$ ) in Verbindung gebracht werden. Außerdem konnte mit Reslizumab (um 42,7%) eine größere Reduktion der prozentualen Sputumeosinophilen im Vergleich zu Mepolizumab (um 5,0%) erzielt werden, was wiederum mit einer Verbesserung der Asthmakontrolle assoziiert wurde ( $p=0,01$ ). Zu den Indikatoren für das Ansprechen auf die Behandlung mit Reslizumab zählen neben Veränderungen der IL-5 Werte im Sputum auch die Anzahl der IgG Antikörper gegen die eosinophile Peroxidase. (66)

Diese Studie hat also gezeigt, dass eine fixe Dosis an subkutanem Mepolizumab bei einigen Patienten und Patientinnen mit unkontrollierbarem, steroidabhängigem Asthma bronchiale keine Reduktion der eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen und somit auch eine schlechtere Asthmakontrolle mit sich bringt. Die Forschungsgruppe konnte demonstrieren, dass bei jenen Patienten und Patientinnen höhere Dosen an Anti-IL-5-Antikörpern in Form von intravenös verabreichten Reslizumab Abhilfe schaffen und die Eosinophilenzahlen nachhaltig senken können. (66)

### 5.1.3 Benralizumab

Zum Wirkstoff Benralizumab konnten sich einige neuwertige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studien finden lassen. Da dieses Anti-IL-5-Medikament noch nicht so lange am Markt ist wie die beiden anderen Vertreter, wurde es in den letzten Jahren intensiv erforscht und untersucht.

So untersuchte die Arbeitsgruppe Nair et al. in einer 2017 veröffentlichten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie den glucocorticoidsparenden Effekt von Benralizumab. Dabei wurden von 369 aufgenommenen Patienten und Patientinnen, letztendlich 220 randomisiert und unterzogen sich einer Benralizumabbehandlung oder wurden mit Placebo therapiert. Den Probanden und Probandinnen wurden alle vier oder acht Wochen (die ersten drei Dosen wurden alle vier Wochen appliziert) 30mg des Wirkstoffes subkutan injiziert. Die Studie dauerte insgesamt 28 Wochen und hatte als primären Endpunkt die prozentuelle Abnahme des Verbrauchs an

oralen Glucocorticoiden, gemessen an der verwendeten Ausgangsdosis und jener in Woche 28. Sekundär wurde auch auf Veränderungen bezüglich Asthmasymptomen, der jährlichen Asthmaanfallsrate, der Lungenfunktion und der Sicherheit während der Benralizumabtherapie geachtet. (67)

Ergebnisse: In den beiden, mit Benralizumab therapierten Gruppen konnte die mittlere Dosis an oralen Glucocorticoiden von der Ausgangsdosis um 75% reduziert werden. Im Vergleich dazu konnte in der Placebogruppe nur eine Reduktion von 25% erzielt werden ( $p < 0,001$ ). Die Chance, eine Reduktion des Glucocorticoidverbrauchs zu erzielen, war bei Patienten und Patientinnen, die mit dem Wirkstoff behandelt wurden, mehr als viermal so hoch wie bei Probanden und Probandinnen mit Placebothherapie. Die sekundär erhobenen Parameter betrachtend, war die jährliche Exazerbationsrate in der Patienten- und Patientinnengruppe, die alle vier Wochen eine Benralizumabinjektion bekamen, 55% niedriger als die Rate in der Placebogruppe ( $p = 0,003$ ). Bei jenen Probanden und Probandinnen, denen der Wirkstoff alle acht Wochen gespritzt wurde, war die jährliche Asthmaexazerbationsrate 70% niedriger als bei den Patienten und Patientinnen mit Placebo ( $p < 0,001$ ). In keiner der beiden Gruppen konnte jedoch eine Verbesserung bezüglich des FEV1 erzielt werden. In Hinblick auf Asthmasymptome ergaben sich unterschiedliche Messungen, wobei einige Patienten und Patientinnen signifikante Unterschiede zeigten und andere wiederum kaum Veränderungen bemerkten. (67)

Eine weitere 2014 von Laviolette et al. veröffentlichte multizentrische, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase-1-Studie untersuchte neben der Sicherheit von Benralizumab auch dessen Effekt auf eosinophile Granulozytenzahlen. Alle teilnehmenden Patienten und Patientinnen waren zwischen 18 und 65 Jahren alt und litten an eosinophilem Asthma bronchiale. Kohorte 1: 13 Probanden und Probandinnen wurde randomisiert entweder eine einzelne Dosis Benralizumab 1mg/kg oder Placebo intravenös injiziert (nur am Tag 1). Kohorte 2: 14 Patienten und Patientinnen erhielten drei monatliche subkutane Dosen 100mg oder 200mg Benralizumab beziehungsweise Placebo. (Tag 1, 28 und 56). Primär wurden die Eosinophilenzahlen im Sputum, im peripheren Blut, im Knochenmark und aus submukosalen bzw. mukosalen Biopsien des bronchialen Epithels bestimmt. (68)

Ergebnisse: Kohorte 1: Das intravenös verabreichte Benralizumab produzierte eine mittlere Abnahme von 61,9% der Eosinophilenzahlen in der bronchialen Mukosa (gemessen am Tag 28,  $p = 0,28$ ), 18,7% Abnahme im Sputum (gemessen am Tag 21) und 100% Abnahme im Blut (gemessen am Tag 28). Keine eosinophilen Granulozyten konnten an Tag 28 im

Knochenmark der mit Benralizumab behandelten Patienten und Patientinnen gefunden werden.

Kohorte 2: In den beiden Gruppen, die den Wirkstoff subkutan injiziert bekamen (100+200mg), konnte eine gemeinsame mittlere Abnahme von 95,8% der Eosinophilenzahlen in der bronchialen Mukosa (gemessen am Tag 84,  $p=0,06$ ), 89,9% Abnahme im Sputum (gemessen am Tag 28) und 100% im Blut (Tag 28) bestätigt werden. Das Nebenwirkprofil der beiden Kohorten gestaltete sich als sehr ähnlich: Es traten keine nennenswerten Begleiterscheinungen auf. (68)

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppen-Phase-3-Studie (CALIMA) aus dem Jahr 2016 wollte die Arbeitsgruppe Bleecker et al. primär Veränderungen der jährlichen Asthmaexazerbationsraten und des FEV1 unter Benralizumabtherapie untersuchen. Dabei wurden an 303 verschiedenen Orten in elf Ländern insgesamt 1306 Patienten und Patientinnen im Alter von 12 bis 75 Jahren für die klinische Studie aufgenommen. Alle litten an schwerem, unkontrollierbarem Asthma mit hoch-dosiertem inhalativem Glucocorticoidgebrauch plus der zusätzlichen Verwendung eines lang-wirksamen- $\beta$ 2-Agonisten und hatten mindestens zwei Asthmaanfälle innerhalb des letzten Jahres. Die Patienten und Patientinnen erhielten über 56 Wochen subkutane Injektionen von 30mg Benralizumab alle vier Wochen (425 Personen), 30mg Benralizumab alle acht Wochen (441 Personen, wobei die ersten drei Dosen alle vier Wochen gegeben wurden) oder ein Placebo (440 Personen). Jede dieser drei Gruppen wurde erneut hinsichtlich ihrer Bluteosinophilenzahlen unterteilt ( $>300$  Zellen/ $\mu$ l oder  $<300$  Zellen/ $\mu$ l). Die Studie sollte in erster Linie Veränderungen der jährlichen Exazerbationsrate der Probanden und Probandinnen unter Benralizumabtherapie im Vergleich zum Placebo eruieren. Zusätzlich wurden FEV1 Werte und Asthmasymptome erhoben. (69)

Ergebnisse: Die Behandlung mit Benralizumab führte, verglichen mit der Placebogruppe zu einer Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate, sowohl in der Subgruppe, die das Medikament alle vier Wochen erhielt (RR 0,64,  $p=0,0018$ ), als auch in jener Subgruppe mit dem achtwöchigen Intervall (RR 0,72,  $p=0,0188$ ). Es zeigten sich auch in den beiden Benralizumabgruppen signifikante Verbesserungen bezüglich des FEV1, wobei sich die Asthmasymptome nur in der Subgruppe, die das Arzneimittel alle acht Wochen bekam, reduzierten. Das Medikament wurde generell gut vertragen, wobei die häufigsten Nebenwirkungen Nasopharyngitis und eine Verschlechterung der Asthmasymptome waren. (69)

Eine im Jahr 2016 veröffentlichte, multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie aus Südkorea und Japan prüfte die Effektivität von Benralizumab in der ostasiatischen Bevölkerung. Dabei litten alle Patienten und Patientinnen unter unkontrollierbarem, eosinophilem Asthma bronchiale, welches dauerhaft mit mittel bzw. hoch-dosierten inhalativen Glucocorticoiden behandelt werden musste und zu zwei bis sechs Asthmaexazerbationen im vorangegangenen Jahr führte. An dieser Phase 2a Studie nahmen insgesamt 106 Probanden und Probandinnen teil, wobei diese wiederum in vier Gruppen randomisiert wurden. Von diesen Subgruppen wurden drei mit Benralizumab behandelt, dabei erhielten die Patienten und Patientinnen entweder 2mg (n=27), 20mg (n=26) oder 100mg (n=26) des Medikaments. Eine Gruppe wurde mit dem Placebo therapiert. Den Teilnehmern und Teilnehmerinnen wurde der Arzneistoff beziehungsweise das Placebo in Woche 0 (Tag 1), 4, 8, 16, 24, 32 und 40 subkutan injiziert. Als primärer Endpunkt der Studie galt die Asthmaexazerbationsrate in Woche 52. (70)

Ergebnisse: Die Exazerbationsrate konnte im Zuge der Therapie mit Benralizumab erheblich gesenkt werden. Verglichen mit der Placebogruppe reduzierte sich die Rate in der Subgruppe, die mit 2mg behandelt wurde um 33%, in jener mit 20mg um 45% und in jener mit 100mg um 36%. Außerdem konnte eine Erhöhung des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV1) in jeder der drei mit Benralizumab therapierten Gruppen erzielt werden. (70)

## **5.2 *IL-4/13 und Asthma bronchiale***

### **5.2.1 Dupilumab**

Neben oben ausführlich angeführten Studien zu IL-5 Antikörpern gibt es auch zu den neueren IL-4/13-Rezeptor-Antikörpern zahlreiche randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die die Effizienz dieser neuwertigen Arzneimittel in der Asthmathherapie untersuchen. Dupilumab ist hierbei das erste und bis jetzt einzige Medikament, das auf den Markt gebracht wurde und sich dort mittlerweile etabliert hat. In etlichen Studien wird die Effektivität des Anti-IL-4/13-Rezeptor-Antikörpers geprüft und dessen Sicherheitsprofil überprüft.

Im Jahr 2018 wurde von der Arbeitsgruppe Castro et al. im New England Journal of Medicine eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie mit dem Titel „Liberty Asthma Quest“ veröffentlicht. Dabei wurden 1902 Patienten und Patientinnen mit schwerem, unkontrollierbarem Asthma bronchiale, einem andauernden inhalativen Steroidgebrauch und einer Altersbeschränkung von 12 Jahren in vier Subgruppen zugeteilt (zwei Dupilumabgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen und zwei entsprechende Placebogruppen). Eine dieser Gruppen erhielt 200mg Dupilumab in einem Intervall von zwei Wochen für insgesamt 52 Wochen, die andere 300mg des Wirkstoffes. Neben dem Screening und der 52-wöchigen Behandlungsphase bestand die Studie auch aus einer 12-wöchigen „Post-Therapie-Periode“. Als primäre Endpunkte wurden die jährliche Rate an schwerwiegenden Asthmaexazerbationen und die absolute Änderung des FEV1 zwischen den Ausgangswerten und jenen in Woche zwölf definiert. Sekundär wurde die jährliche Exazerbationsrate und das FEV1 bei jenen Patienten und Patientinnen mit einer Bluteosinophilenzahl von 300 Zellen/ $\mu$ l oder mehr betrachtet. Außerdem wurden die Sicherheit und die Asthmakontrolle unter Dupilumabtherapie bewertet. (71)

Ergebnisse: In der Gruppe, die mit 200mg Dupilumab therapiert wurde, betrug die jährliche Rate an Asthmaexazerbationen 0,46, wohingegen jene der Placebogruppe 0,87 betrug. Die Rate unter Dupilumab verminderte sich also um 47,7%, verglichen mit dem Placebo ( $p < 0,001$ ). Ähnliche Ergebnisse konnten mit einer Dupilumabdosis von 300mg erzielt werden. In Woche 12 konnte bei den Probanden und Probandinnen, die mit der niedrigeren Dosis des Anti-IL-4/13-Medikaments behandelt wurden, verglichen mit dem Placebo eine Erhöhung des FEV1 um 0,32 Liter erzielt werden ( $p < 0,001$ ). Gleiche Resultate konnten bei diesem Parameter auch mit der höheren Dupilumabmenge erreicht werden. Unter den Patienten und Patientinnen mit einer Bluteosinophilenzahl von 300/ $\mu$ l oder mehr sank die jährliche Exazerbationsrate enorm. Sie betrug 0,37 in der Subgruppe mit 200mg Dupilumab und 1,08 in der Subgruppe mit dem Placebo. Bei Patienten und Patientinnen, die mit 300mg des Arzneistoffes therapiert wurden, wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Nach dem Beginn der Interventionen konnten bei 52 Teilnehmern und Teilnehmerinnen erhöhte eosinophile Granulozyten im Blut festgestellt werden, wohingegen dies nur bei 4 Patienten mit der Placebomedikation geschah.

Grundsätzlich veranschaulicht diese Studie, dass Asthmapatienten und Asthmapatientinnen von einer Dupilumabtherapie hinsichtlich einer verminderten Exazerbationsrate, einer

erhöhten Lungenfunktion und einer besseren Symptomkontrolle profitieren. Die besten Resultate erzielte man hier bei Personen mit erhöhten Bluteosinophilen. (71)

Eine weitere klinische Studie, die die Sicherheit und Effizienz des Anti-IL-4/13 Medikaments prüfen sollte, wurde im Jahr 2013 von der Forschungsgruppe Wenzel et al. veröffentlicht. Dazu wurden Patienten und Patientinnen im Alter zwischen 18 und 65 mit moderatem bis schwerem Asthma bronchiale, einer Bluteosinophilenzahl von mindestens 300 Zellen/ $\mu$ l oder eine Sputumeosinophilenzahl von mindestens 3% und einem Gebrauch von hochdosierten inhalativen Glucocorticoiden und langwirksamen  $\beta$ -Agonisten (LABA) aufgenommen. Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-2A-Studie wurde zwischen März 2011 und Oktober 2012 an 28 Standorten in den USA durchgeführt. Den Probanden und Probandinnen wurde 300mg Dupilumab wöchentlich subkutan injiziert. Außerdem wurden sie dazu aufgefordert die langwirksamen  $\beta$ -Agonisten ab Woche 4 und die inhalativen Steroide zwischen Woche 6 und 9 ausschleichend abzusetzen. Insgesamt wurden die Patienten und Patientinnen zwölf Wochen mit Dupilumab behandelt, wobei die Therapie früher abgebrochen wurde, wenn ein Asthmaanfall auftrat. Primär untersuchte die Arbeitsgruppe das Auftreten von Asthmaanfällen während der Behandlung. Sekundär wurden einige Messgrößen der Asthmediagnostik erhoben, wie Veränderungen im FEV1, Asthmasymptom-Scores, PEF Werte morgens und abends (PEF=Peak Expiratory Flow, der maximale Atemstrom bei der Ausatmung), Punktezahlen im ACQ5 Score und die Anzahl der täglichen LABA Inhalationen. Alle Ergebnisse außer den FEV1 Werten wurden in einem elektronischen Tagebuch vermerkt, um später für die Auswertung der Studie herangezogen zu werden. Außerdem wurden neben spezifischen Th2-assoziierten Biomarkern auch die Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab untersucht. (72)

Ergebnisse: Insgesamt wurden 52 Patienten und Patientinnen mit dem Wirkstoff behandelt, während 52 Teilnehmer und Teilnehmerinnen ein Placebomedikament erhielten. In der Gruppe, die mit Dupilumab therapiert wurde, erlitten drei Personen eine Exazerbation, während in der Placebogruppe 23 Probanden und Probandinnen eine Asthmaexazerbation aufwiesen, was einer 87%igen Reduktion unter Dupilumabtherapie entspricht ( $p < 0,001$ ). Das Risiko einer Asthmaexazerbation konnte mit dem Anti-IL4/13-Medikament verringert beziehungsweise die Zeit zwischen zwei Exazerbationen verlängert werden ( $p < 0,001$ ). Die Behandlung mit Dupilumab wurde trotz dem Absetzen der langwirksamen  $\beta$ -Agonisten und inhalativen Steroide mit einer signifikanten Erhöhung des FEV1, ausgehend vom Beginn

der Studie bis zur Woche 12, assoziiert. Ähnliche Verbesserungen konnten bezüglich der PEF Werte erreicht werden. Während sich der ACQ5-Score in der ersten Woche der Therapie noch in beiden Subgruppen steigerte, konnte ab Woche 3 eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen beobachtet werden, wobei die Placebogruppe stagnierte und sich die Dupilumabgruppe stetig verbesserte. Im Hinblick auf die sekundär erhobenen Veränderungen im Gebrauch von langwirksamen  $\beta$ -Agonisten konnten vergleichbare Ergebnisse erreicht werden. Die Patienten und Patientinnen mit Placebo erlebten initial eine Abnahme an Inhalationen, gefolgt von einem Rückgang zu den Ausgangswerten. Im Gegensatz dazu konnte die Gruppe, die mit Dupilumab therapiert wurde, diese initiale Reduktion an Inhalationen mit LABA über längere Zeit beibehalten. Außerdem konnte Dupilumab FeNO Werte, Biomarker für die Th2-getriggerte-Entzündungsreaktion, im Gegensatz zum Placebo signifikant reduzieren. Reaktionen an der Injektionsstelle, Übelkeit, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen traten in der Behandlungsgruppe mit Dupilumab häufiger auf. (72)

Im Jahr 2018 wurde von der Forschungsgruppe Rabe et al. eine internationale, Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie veröffentlicht. Sie sollte, neben der Sicherheit und Effektivität von Dupilumab auch dessen Glucocorticoid-sparenden Effekt bei Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma bronchiale untersuchen. Im Zuge der Studie wurden 210 Personen, die auf orale Glucocorticoide therapeutisch angewiesen und älter als 12 Jahre waren, zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Subgruppe erhielt 300mg Dupilumab, die andere ein Placebomedikament in einem zweiwöchigen Intervall für insgesamt 24 Wochen. Vor der endgültigen Randomisierung wurde die Dosis der oralen Glucocorticoide der Patienten und Patientinnen noch einmal angepasst, woraufhin die Menge zwischen Woche 4 und 20 nach und nach verringert und in den letzten vier Wochen auf einem konstanten Niveau gehalten wurde. Als primärer Endpunkt wurde die prozentuelle Abnahme der Glucocorticoiddosis in Woche 24 definiert. Sekundär sollte der Anteil der Patienten und Patientinnen, deren Steroidverbrauch in Woche 24 um mindestens 50% reduziert war und deren täglicher Steroidverbrauch weniger als 5mg betrug, evaluiert werden. Daneben wurden auch die Rate an schwerwiegenden Asthmaexazerbationen und FEV1 Werte innerhalb der beiden Gruppen untersucht. (73)

Ergebnisse: Innerhalb der Dupilumabgruppe reduzierte sich die Dosis an oralen Glucocorticoiden um 70,1%, während sich jene in der Placebogruppe um 41,9% verringerte ( $p < 0,001$ ). 80% der Probanden und Probandinnen konnten unter Dupilumab eine

Dosisreduktion von mindestens 50% aufweisen, verglichen mit dem Placebo. Während nur 33% der Placebogruppe ihren Steroidverbrauch auf weniger als 5mg täglich reduzieren konnten, gelang dies bei 69% der Dupilumabgruppe. 48% der Patienten und Patientinnen, die mit dem Anti-IL4/13-Medikament behandelt wurden, konnten die Therapie mit oralen Glucocorticoiden sogar gänzlich beenden. Trotz der Steroidreduktionen war die Exazerbationsrate mit Dupilumab um 59% geringer als jene unter Placebomedikation. Auch das FEV1 war im Vergleich zum Placebo um 0,22l höher. Bezüglich Nebenwirkungen wies Dupilumab eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle auf als das Placebo. Außerdem wurden in der Dupilumabgruppe häufiger vermehrte eosinophile Granulozyten im Blut beobachtet. (73)

## 6 Diskussion

Die klinische Effizienz der Biologika konnte durch die immense Forschungsarbeit, die in den letzten Jahren in Hinblick auf diese Medikamente betrieben wurde, in einer Vielzahl von Studien veranschaulicht werden. Während uns heute Biologika aus den verschiedensten Wirkstoffgruppen zu Verfügung stehen, gab es vor zehn Jahren nur einen wirklich ernstzunehmenden Vertreter dieser Arzneimittel, den Anti-IgE-Antikörper Omalizumab. Heute findet man neben Anti-IL-5-Antikörpern wie Benralizumab, Reslizumab und Mepolizumab auch einen potenten Anti-IL4/13-Antikörper namens Dupilumab am Markt. Ähnlich wie bei Omalizumab wurden auch die neueren Biologika in Hinsicht auf ihre Sicherheit und Effizienz gründlich untersucht.

Im vorherigen Kapitel wurden etliche Studien zu den verschiedenen IL-5-Antikörpern und dem IL-4/13-Rezeptor-Antikörper dargelegt und deren Ergebnisse zusammengefasst. Dabei wurden die Gruppen, die mit den jeweiligen Arzneimitteln behandelt wurden, jeweils mit einer Placebogruppe verglichen. Für die Studien wurden Patienten und Patientinnen mit schwerem Asthma bronchiale, einer Mindestmenge an Eosinophilen im Blut und Sputum und einer Mindestanzahl an jährlichen Asthmaexazerbationen herausgefiltert. Außerdem umfassten die Auswahlkriterien der Studien vergleichbare Altersgrenzen der Probanden. Einige Forschungsgruppen definierten auch den konstanten Gebrauch von Glucocorticosteroiden als Teilnahmekriterium. Um die einzelnen Medikamente auch miteinander zu vergleichen, ähnelten sich die Studien bezüglich ihrer primären Endpunkte. Dazu gehörten neben Lungenfunktionsparametern wie FEV1, die jährliche Asthmaexazerbationsrate, der ACQ5-Score, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut sowie im Sputum und der tägliche Gebrauch an oralen beziehungsweise inhalativen Glucocorticoiden.

### **Asthmaexazerbationsrate**

Eine der wichtigsten und einschränkensten Faktoren dieser Erkrankung, die jährliche Asthmaexazerbationsrate, wurde in insgesamt 12 Studien erfasst. In Hinblick auf den Wirkstoff Dupilumab konnte in allen drei Studien eine immense Verringerung der Asthmaexazerbationen erzielt werden. In der Abhandlung von Wenzel et al. konnte sogar eine 87%ige Reduktion der Exazerbationsrate verglichen mit dem Placebo erreicht werden. Auch innerhalb der IL-5-Antikörper stellte man ähnliche Resultate fest. Benralizumab verminderte die jährliche Asthmaexazerbationsrate in allen drei bezugnehmenden Studien

erheblich. Diese Reduktion konnte in allen Subgruppen, die sich in Dosierung und Therapieintervall unterschieden, beobachtet werden. Auch der Wirkstoff Reslizumab überzeugte durch eine signifikante Verringerung der Exazerbationsrate in zwei Studien. Hierbei schnitt in einer Abhandlung die Subgruppe mit late-onset-Asthma bronchiale besser ab als jene mit der early-onset-Form. Vergleichbare Ergebnisse zeigte der IL-5-Antikörper Mepolizumab. In insgesamt vier Studien über diesen Wirkstoff wurde eine Reduktion der Asthmaexazerbationsrate erzielt und somit dessen Effizienz bestätigt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle Medikamente, sowohl die IL-5-Antikörper als auch der IL-4/13-Rezeptor-Antikörper, die jährliche Exazerbationsrate signifikant senken konnten.

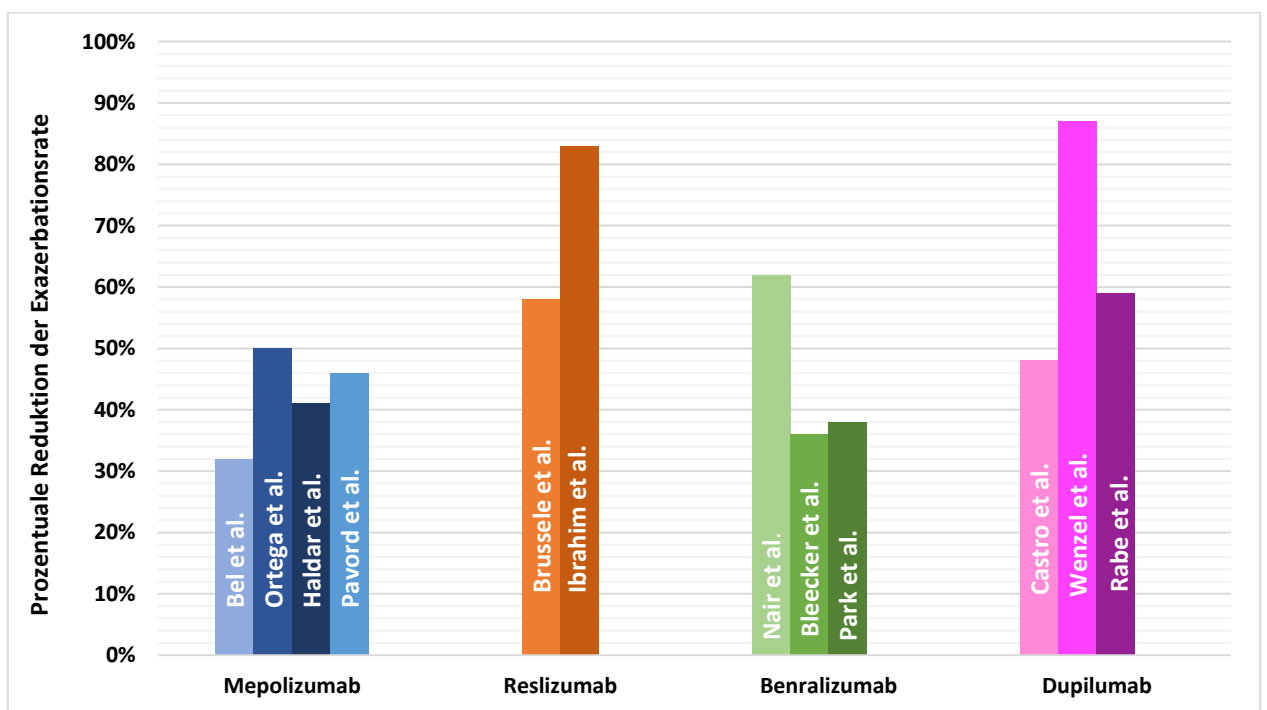


Abbildung 6 Grafischer Vergleich der ausgewerteten Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die prozentuale Reduktion der Asthmaexazerbationsrate

### Lungenfunktionsparameter - FEV1

In insgesamt neun Studien wurde mittels FEV1 Werten die Lungenfunktion der Patienten und Patientinnen im Zuge der Biologika-Therapie untersucht. Dabei wurden jeweils die Ausgangswerte des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV1) jenen gegenübergestellt, die am Ende der Studie gemessen wurden. Zum Arzneimittel Dupilumab, einem IL-4/13-Rezeptor-Antikörper, gab es zwei auswertbare Studien, die diesen Lungenfunktionsparameter behandelten. Jede dieser Abhandlungen zeigte verglichen mit dem Placebo einen signifikanten Anstieg des FEV1 unter Dupilumabtherapie. So wurde

in der Studie von Rabe et al. eine Erhöhung des FEV1 um 0,22l erzielt, während sich der Parameter bei Castro et al. um 0,32l erhöhte.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei dem IL-5-Antikörper Benralizumab erzielt, wobei die FEV1 Werte in zwei von drei Studien zu diesem Arzneimittel eine Erhöhung aufwiesen. Auch bezüglich Mepolizumab konnte in zwei von drei Studien, die FEV1 Werte untersuchten, signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Der IL-5-Antikörper Reslizumab konnte wiederum in drei Studien den Lungenfunktionsparameter nachweislich verbessern. Auffallend ist, dass sich vor allem bei Patienten und Patientinnen mit eosinophilem Asthma bronchiale, also  $>300$  Zellen/ $\mu$ l, eine Verbesserung des FEV1 zeigte. Mepolizumab schnitt bei dieser Gegenüberstellung am schlechtesten ab, was die Studie von Mukherjee et al. unterstützt, die nach erfolgloser Behandlung mit Mepolizumab signifikante Ergebnisse unter Reslizumab beschreibt.

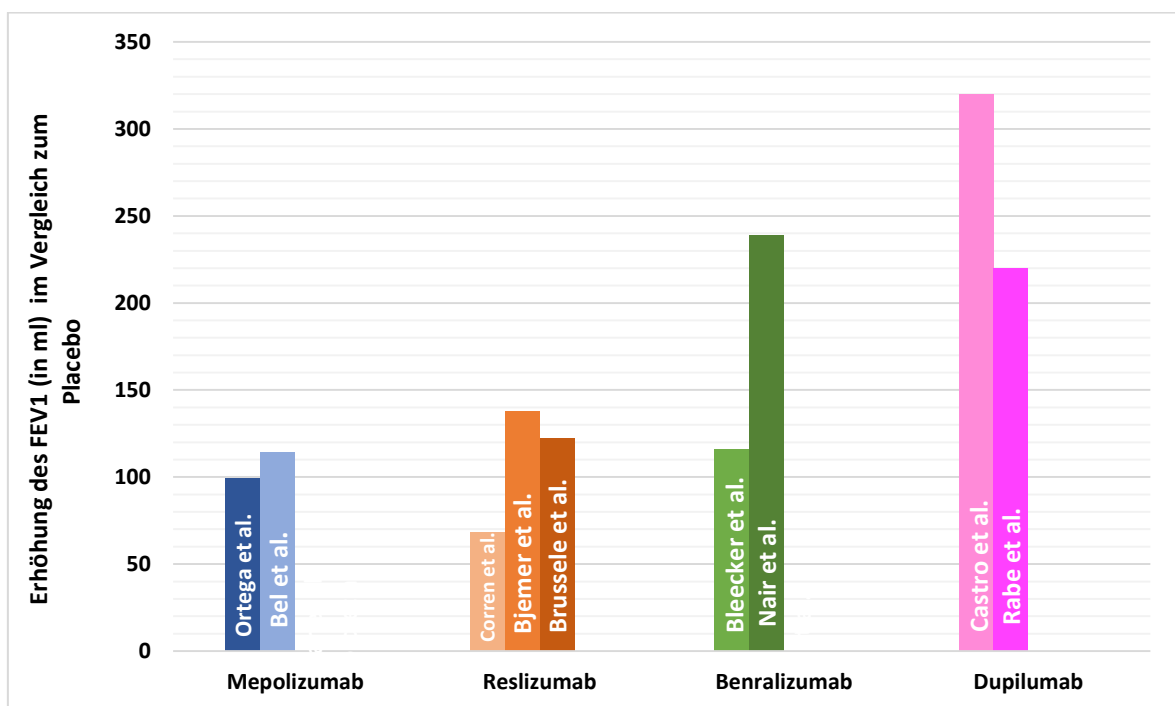


Abbildung 7 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Erhöhung des FEV1 (in ml)

### Eosinophilenzahlen im Blut

Da schweres, unkontrollierbares Asthma bronchiale immer wieder mit hohen Zahlen an eosinophilen Granulozyten assoziiert wird, wurde die Fähigkeit der Biologika, die Eosinophilenzahlen zu senken, in vielen Studien untersucht. Zum IL-4/13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab konnten sich jedoch keine Studie finden lassen, die die Reduktion der Eosinophilenzahlen abhandelt. Bezüglich der IL-5-Antikörper sieht die Forschungslage

schon etwas besser aus. Zum Wirkstoff Benralizumab wurden zwei klinische Studien veröffentlicht, die im Zuge der Benralizumabtherapie sowohl in subkutaner als auch in intravenöser Darreichungsform eine signifikante Senkung der eosinophilen Granulozyten im Blut erzielten. Ähnliche Ergebnisse ergaben zwei Studien mit Reslizumab. Der Wirkstoff Mepolizumab konnte in insgesamt drei Studien überzeugen, wobei sich eine nur mit den Auswirkungen auf Kinder, im Alter zwischen sechs und elf Jahren, befasste. Jede dieser Studien zeigte eine Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut der Probanden und Probandinnen. Obwohl die Datenlage etwas spärlich ist, kann man mit diesen neuen Biologika nachweislich eine Verminderung der Eosinophilenzahlen, vor allem im Blut, erzielen.

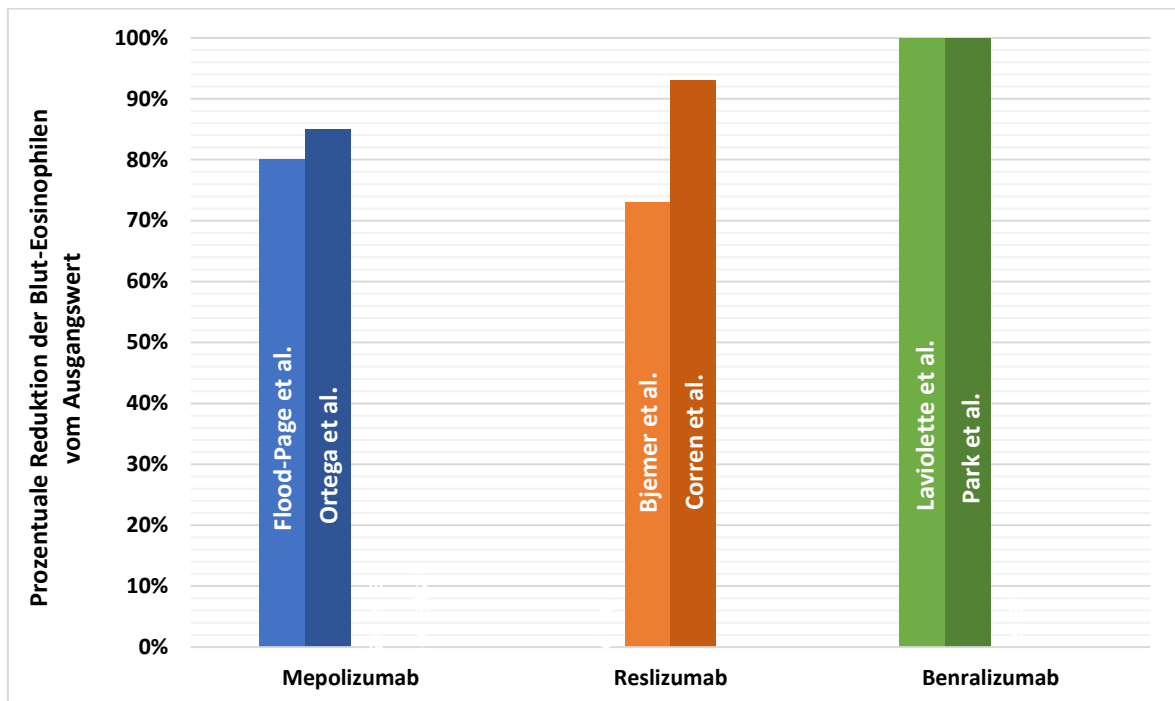
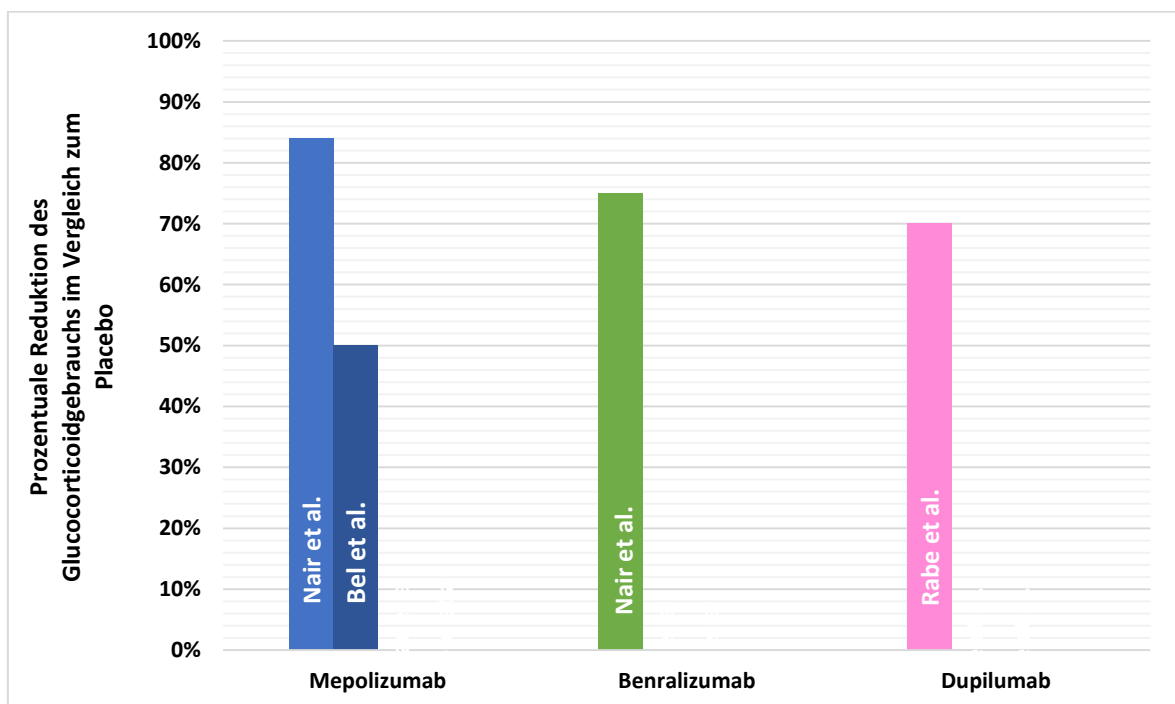


Abbildung 8 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Reduktion der Eosinophilenzahlen

### Reduktion des Glucocorticoidgebrauchs

Systemische Glucocorticoide weisen bei kontinuierlichem Gebrauch eine Vielzahl an Nebenwirkungen auf, die die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen stark einschränken können. So sind die Ausbildung eines Glaukoms, die Abschwächung der Immunabwehr, Diabetes Mellitus und Ödembildung und in weiterer Folge Gewichtszunahme nur einige von vielen Folgen dieser Arzneimittel. Viele chronische Asthmatiker und Asthmatikerinnen sind jedoch dauerhaft auf Glucocorticoide angewiesen. Ziel vieler Forschungen ist es, den Glucocorticoid-sparenden Effekt der Biologika zu

untersuchen. So hat sich auch eine klinische Studie zum IL-4/13-Rezeptor Antikörper Dupilumab von Rabe et al. diesem Thema gewidmet, wobei die Dosis an oralen Steroiden um 70% gesenkt werden konnte. 48% der Probanden und Probandinnen konnten die oralen Glucocorticoide sogar gänzlich absetzen. Der IL-5-Antikörper Benralizumab überzeugte in einer Studie von Nair et al. und senkte den Glucocorticoidverbrauch der Patienten und Patientinnen um 75%, verglichen mit dem Placebo. Auch in Hinblick auf den Wirkstoff Reslizumab konnte eine Studie die Reduktion der oralen Glucocorticoide beweisen. Dabei konnten 35,7% der Teilnehmer und Teilnehmerinnen komplett auf die Therapie mit Steroiden verzichten. Zum IL-5-Antikörper Mepolizumab wurden zwei Studien gefunden, die den Glucocorticoid-sparenden Effekt der Biologika nachweisen. In einer dieser Abhandlungen wurde die Steroiddosis im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Studie sogar um 84% verringert. Die derzeitige Datenlage bestätigt also, dass der Glucocorticoidverbrauch der Asthmapatienten und Asthmapatientinnen im Zuge einer Therapie mit IL-5-Antikörpern und IL-4/13-Rezeptor-Antikörpern statistisch reduziert werden kann.



**Abbildung 9 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Reduktion des Glucocorticoidgebrauchs**

## Asthmakontrolle – ACQ5-Score

Der Asthma Control Questionnaire ist ein einfach aufgebauter Fragebogen, der die Asthmakontrolle beziehungsweise auch die Veränderung der Asthmakontrolle im Rahmen einer neuen Therapie adäquat beurteilen kann. So verbesserte sich in insgesamt drei klinischen Studien zum Wirkstoff Dupilumab der ACQ5 Score im Laufe der Therapie signifikant im Vergleich zum Placebo. Auch in drei Studien zum IL-5-Antikörper Benralizumab wurde der ACQ5-Score genauer untersucht und eine signifikante Verbesserung festgestellt. In zwei weiteren Abhandlungen wurde lediglich die Veränderung der Asthmasymptome beschrieben, wobei sich jedoch kein eindeutiger Trend zur Besserung oder Verschlechterung ergab. Im Gegensatz dazu wurde mit dem Wirkstoff Reslizumab in drei klinischen Studien eine Verbesserung des ACQ5-Scores beobachtet. Eine dieser Abhandlungen beschreibt eine mittlere Erhöhung um 1,7 Punkte im ersten Therapiejahr. Auch mit dem IL-5-Antikörper Mepolizumab konnte, im Rahmen der klinischen Studien von Bel et al., Ortega et al. und Haldar et al. eine Besserung des Asthma Control Questionnaires erreicht werden.

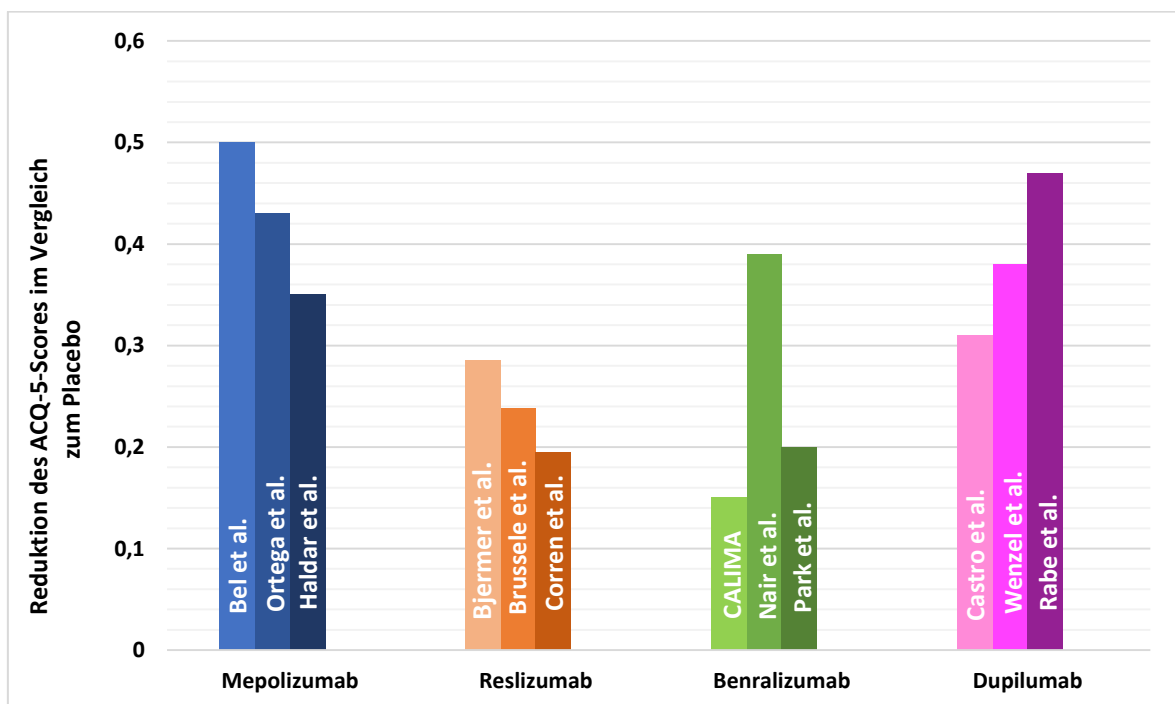


Abbildung 10 Grafischer Vergleich der Studien zu den Interleukin Antikörpern in Hinsicht auf die Verbesserung des ACQ5-Scores.

## 7 Conclusio

Zusammenfassend kann man sagen, dass die klinische Wirksamkeit der IL-5-Antagonisten und IL-4/13-Rezeptor-Antagonisten in einer Vielzahl an Studien bestätigt werden konnte. Den Vergleich der einzelnen Studien erschweren vor allem die abweichende Anzahl an Probanden und Probandinnen, sowie unterschiedliche Studienzeiträume und Auswertungsmethoden bzw. Messgrößen. Beim Versuch die einzelnen Wirkstoffe einander gegenüberzustellen, werden jedoch kaum bis keine Vorteile beziehungsweise Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit oder Nebenwirkungen gefunden. Beide Biologikagruppen erzielen ähnliche Erfolge und könnten bei denselben Patienten und Patientinnen zur Anwendung kommen. So ist es mit Hilfe dieser Biologika möglich, bei Personen mit schwerem, unkontrollierbarem Asthma bronchiale, die dauerhaft auf orale Glucocorticoide angewiesen sind, positive Effekte zu erzielen. Diese betreffen beispielsweise die Verminderung der jährliche Asthmaexazerbationsrate, die Veränderung der Eosinophilenzahlen im Blut und Sputum, die Reduktion des oralen Glucocorticoidgebrauchs sowie die Verbesserung der Lungenfunktion und Asthmakontrolle. Im Zuge der Studien wurden die besten Ergebnisse jedoch bei der Subgruppe von Patienten und Patientinnen mit erhöhten eosinophilen Granulozyten im Blut beobachtet. Da schweres Asthma bronchiale in rezenten Abhandlungen immer wieder in Verbindung mit hohen Eosinophilenzahlen im Blut und Sputum gebracht werden konnte und die Biologikatherapie laut obigen Studien bei solchen Patienten und Patientinnen besonders effektiv ist, sollte auf diese Personen ein besonderes Augenmerk gelegt werden. Zur Gewährleistung der bestmöglichen Therapie könnte die Phänotypisierung des Asthma bronchiale vor Behandlungsbeginn von großer Bedeutung sein, um diesen bestimmten Subtyp individuell und zielgerecht zu behandeln.

Es sollte also in den nächsten Jahren bewusster in Hinsicht auf die verschiedenen Phänotypen dieser Erkrankung, geforscht werden, um Patienten und Patientinnen gemäß ihren spezifischen Anforderungen mit den richtigen Biologika beziehungsweise eventuell auch einer Kombination aus verschiedenen Biologika zu therapieren.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. Bd. 4, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2013. S. 263.
2. Hien P. *Praktische Pneumologie*. 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012. 294–313 S.
3. ICD-10-GM-2020 J45.- Asthma bronchiale - ICD10. Verfügbar unter: <https://www.icd-code.de/icd/code/J45.-.html>
4. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association. Verfügbar unter: [https://jpma.org.pk/article-details/8974?article\\_id=8974](https://jpma.org.pk/article-details/8974?article_id=8974)
5. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. Bd. 7, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2019.
6. Bijanzadeh M, Mahesh PA, Ramachandra NB. An understanding of the genetic basis of asthma. Bd. 134, *Indian Journal of Medical Research*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2011. S. 149–61.
7. Herold G. *Innere Medizin*. Köln; 2019. 359–371 S.
8. R. Buhl, R. Bals, X. Baur DB. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Mainz: Georg Thieme Verlag;
9. (No Title). Verfügbar unter: <https://www.who.int/genomics/about/Asthma.pdf>
10. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J*. Jänner 2015;2(1):24643.
11. Peters U, Dixon AE, Forno E, Burlington M. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ;141:1169–79. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
12. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: Mechanisms and clinical implications. Bd. 1, *Asthma Research and Practice*. BioMed Central Ltd.; 2015.
13. Kabesch M, Von Mutius E. Prävention bei Asthma bronchiale im Kindesalter. Bd. 127, Serie | Prävention Dtsch Med Wochenschr. 2002.
14. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. Virus-induced exacerbations in asthma and COPD [Internet]. Bd. 4, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2013. S. 293. Verfügbar unter: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
15. US EPA O. Health Effects of Ozone in Patients with Asthma and Other Chronic Respiratory Disease.
16. Peters MC, Ringel L, Dyjack N, Herrin R, Woodruff PG, Rios C, u. a. A transcriptomic method to determine airway immune dysfunction in T2-high and T2-low asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. Februar 2019;199(4):465–77.
17. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Bd. 56, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2019. S. 219–33.
18. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 1. Juli 2012 ;67(7):835–46. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x>
19. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, u. a. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. März 2012;185(6):612–9.
20. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med [Internet]*. 1. Februar 2016;111:21–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26775606/>
21. Maddox L, Schwartz DA. *THE PATHOPHYSIOLOGY OF ASTHMA*. Bd. 11. 2001. Verfügbar unter: [www.annualreviews.org](http://www.annualreviews.org)

22. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. Bd. 690, Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. Elsevier; 2010. S. 24–39.
23. Fahy J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. Bd. 15, Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2015. S. 57–65.
24. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. Int Forum Allergy Rhinol. 1. September 2015;5(S1):S2–6. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/alr.21609>
25. GfA A. Global Strategy für Asthma Management and Prevention - Online GINA Appendix [Internet]. Verfügbar unter: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/07/GINA-2019-Appendix-wms.pdf>
26. Beeh K-M, Buhl R. Pathogenese des Asthma bronchiale-Eröffnung neuer therapeutischer Perspektiven.
27. King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. Respirology [Internet]. 1. März 2018;23(3):262–71. Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.13251>
28. Bara I, Ozier A, Tunon De Lara J-M, Marthan R, Berger P. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma.
29. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C et al. Duale Reihe Innere Medizin. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
30. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Expert Panel on the Management of Asthma. Bethesda, Maryland; 1991.
31. Saglani S, Menzie-Gow AN. Approaches to asthma diagnosis in children and adults. Bd. 7, Frontiers in Pediatrics. Frontiers Media S.A.; 2019.
32. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018.
33. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 1. Juli 2017;5(4):918–27. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5950727/>
34. PharmaWiki - Montelukast [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Montelukast>
35. Manka LA, Wechsler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. Bd. 121, Annals of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2018. S. 406–13.
36. Ando K, Tanaka A, Sagara H. Comparative efficacy and safety of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma: A systematic review. Bd. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020.
37. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of biologics in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 15. Februar 2019;199(4):433–45.
38. Lommatzsch RM, Schreiber RJ, Korn S. Biologika beim schweren Asthma Welcher Antikörper für wen? Der Pneumol. 2017;14:296–302. Verfügbar unter: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
39. Walsh G. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. Biol Targets Ther [Internet]. Jänner 2013;7:7. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC3544267/?report=abstract>
40. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, u. a. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. Bd. 10, Frontiers in Physiology. Frontiers Media S.A.; 2019.
41. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, u. a. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N Engl J Med [Internet]. 25. September 2014;371(13):1198–207. Verfügbar unter:

- <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290>
42. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, u. a. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2017;11:3137. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5669784/?report=abstract>
  43. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: Clinical trial evidence and future prospects. Bd. 11, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. SAGE Publications Ltd; 2017. S. 311–25.
  44. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy [Internet]. Bd. 12, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. S. 619–28. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5868576/?report=abstract>
  45. Maselli DJ, Velez MI, Rogers L. Reslizumab in the management of poorly controlled asthma: The data so far [Internet]. Bd. 9, *Journal of Asthma and Allergy*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. S. 155–62. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC5012840/?report=abstract>
  46. Emma R, Morjaria JB, Fuochi V, Polosa R, Caruso M. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience [Internet]. Bd. 12, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. SAGE Publications Ltd; 2018. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC6204623/?report=abstract>
  47. Khurana Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: An evolving web. Bd. 111, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2003. S. 677–90.
  48. Marone G, Granata F, Pucino V, Pecoraro A, Heffler E, Loffredo S, u. a. The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019;10. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC6908970/?report=abstract>
  49. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: Its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists [Internet]. Bd. 2, *Respiratory Research*. BioMed Central; 2001. S. 66–70. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC59570/?report=abstract>
  50. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease [Internet]. Bd. 75, *Cytokine*. Academic Press; 2015. S. 68–78. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4532591/?report=abstract>
  51. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2. September 2019;15(9):2129–39. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC6773424/?report=abstract>
  52. Rathinam KK, Abraham JJ, Vijayakumar TM. Dupilumab in the Treatment of Moderate to Severe Asthma: An Evidence-Based Review. Bd. 91, *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. Excerpta Medica Inc.; 2019. S. 45–51.
  53. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, u. a. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 28. Juni 2018. 378(26):2486–96. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804092>
  54. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, u. a. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med* [Internet]. 5. März 2009;360(10):985–93. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805435>

55. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, u. a. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 25. September 2014;371(13):1189–97. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403291>
56. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, u. a. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1. Dezember 2007;176(11):1062–71. Verfügbar unter: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200701-085OC>
57. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, u. a. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 25. September 2014;371(13):1198–207. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290>
58. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, u. a. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 5. März 2009;360(10):973–84. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0808991>
59. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, u. a. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 18. August 2012;380(9842):651–9.
60. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, u. a. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1. November 2019;144(5):1336-1342.e7. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.005>
61. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, u. a. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 1. Mai 2015;3(5):355–66.
62. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. In: *Chest* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016. S. 789–98. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27056586/>
63. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. In: *Chest* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016. S. 799–810. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27018175/>
64. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 1. April 2017;43:39–45.
65. Ibrahim H, O’Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, u. a. The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: A real-world experience. *Respir Res* [Internet]. 20. Dezember 2019;20(1). Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC6923853/>
66. Mukherjee M, Paramo FA, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, u. a. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1. Jänner 2018;197(1):38–46. Verfügbar unter: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201707-1323OC>
67. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, u. a. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*

- [Internet]. 22. Juni 2017;376(25):2448–58. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28530840/>
68. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, u. a. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013;132(5):1086. Verfügbar unter: </pmc/articles/PMC4172321/?report=abstract>
  69. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, u. a. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 29. Oktober 2016;388(10056):2128–41.
  70. Park H-S, Kim M-K, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, u. a. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 1. Juni 2016;169(3):135–45. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/FullText/444799>
  71. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, u. a. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 28. Juni 2018;378(26):2486–96. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804092>
  72. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, u. a. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med* [Internet]. 27. Juni 2013;368(26):2455–66. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1304048>
  73. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, u. a. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 28. Juni 2018;378(26):2475–85. Verfügbar unter: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804093>

