

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Real life-Effekte der Biologika Therapie bei schwerem Asthma bronchiale

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Lucas David Ehrhard
aus Heidelberg

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 07.03.2023

Die vorliegende Arbeit widme ich meinen Eltern und meiner Lebenspartnerin, welche mich trotz schwerster Krankheit immer unterstützt hat.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Literaturdiskussion	3
3.1 Das Krankheitsbild Asthma bronchiale	3
3.1.1 Definition.....	3
3.1.2 Pathophysiologie.....	4
3.1.3 Diagnostik	5
3.1.4 Therapie.....	6
3.1.5 Extrinsisches und Intrinsisches Asthma.....	8
3.1.6 Eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma.....	8
3.2 Das Schwere Asthma.....	9
3.3 Das schwere eosinophile Asthma (SEA)	10
3.4 Effekte der Antikörper in Studien	11
3.4.1 Mepolizumab.....	11
3.4.2 Benralizumab	16
3.4.3 Reslizumab	20
3.5 Effekte der Antikörper in der klinischen Praxis (Real life)	20
3.5.1 Mepolizumab.....	21
3.5.2 Benralizumab	24
3.5.3 Mepolizumab und Benralizumab.....	25
4 Material und Methoden.....	27
4.1 Patientenkollektiv	27

4.2	Untersuchungsablauf	27
4.3	Lungenfunktion.....	28
4.4	Messung der Diffusionskapazität (DLCO).....	31
4.5	Stickstoff im Atemexhalat (FeNO).....	32
4.6	Eosinophile Granulozyten und ECP.....	34
4.7	IgE.....	35
4.8	Erhebung der Lebensqualität und der Asthmakontrolle	36
4.8.1	Der miniAQLQ zur Erfassung der Lebensqualität.....	36
4.8.2	ACQ-5 Fragebogen zur Erfassung der Asthmakontrolle	37
4.8.3	ACT Fragebogen zur Erfassung der Asthmakontrolle	37
4.9	Einteilung in Responder und Non-Responder.....	38
4.10	Statistische Analyse	38
5	Ergebnisse	39
5.1	Patientencharakteristika vor Biologika-Therapie.....	39
5.1.1	Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI	39
5.1.2	Lungenfunktion	40
5.1.3	eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE	41
5.1.4	Exazerbationen und Corticosteroidtherapie.....	41
5.1.5	Asthmakontrolle und Lebensqualität.....	42
5.2	Patientencharakteristika aufgeteilt nach Biologika-Therapie	43
5.2.1	Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI	43
5.2.2	Lungenfunktion	44
5.2.3	Eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE.....	45
5.2.4	Exazerbationen und Corticosteroidtherapie.....	45
5.2.5	Asthmakontrolle und Lebensqualität.....	46
5.3	Anteil der Responder auf die Biologika-Therapie.....	47
5.3.1	Mepolizumab.....	47

5.3.2	Benralizumab	47
5.4	Vergleich zwischen den Antikörpern	49
5.4.1	Lungenfunktion	49
5.4.2	Eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE	50
5.4.3	Corticosteroidtherapie	50
5.4.4	Asthmakontrolle und Lebensqualität	51
5.5	Effekte nach 4 Monaten Antikörpertherapie	52
5.5.1	Lungenfunktion	52
5.5.2	Eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE	54
5.5.3	Corticosteroidtherapie	54
5.5.4	Asthmakontrolle und Lebensqualität	56
6	Diskussion	58
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	58
6.2	Diskussion der Ergebnisse	59
6.2.1	Effekt auf die eosinophile Entzündungsreaktion	59
6.2.2	Effekt auf IgE	62
6.2.3	Effekt auf die Lungenfunktion	62
6.2.4	Effekte auf die Corticosteroidtherapie	65
6.2.5	Effekte auf die Asthmakontrolle und die Lebensqualität	66
7	Zusammenfassung und kritische Würdigung	68
8	Literaturverzeichnis	70
9	Lebenslauf	IV

Abkürzungsverzeichnis

GINA	Global Initiative for Asthma
ERS	European Respiratory Society
ATS	American Thorax Society
IL	Interleukin
BMI	Body-Mass-Index
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
Ig	Immunglobulin
Th	T-Helferzelle
PEF	Peak Expiratory Flow
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV ₁	Einsekundenkapazität
ECP	Eosinophilic Cationic Protein
OCS	Orale Corticosteroide
ICS	Inhalative Corticosteroide
SABA	Short- Acting Beta-2 Agonist
LABA	Long- Acting Beta-2 Agonist
SEA	Schweres Eosinophiles Asthma
BDP	Beclometason-Dipropionat
ACT	Asthma Control Test
ACQ	Asthma Control Questionnaire

AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KHK	Koronare Herzkrankheit
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grade der Asthmakontrolle, modifiziert nach (22).....	6
Abbildung 2: Stufentherapieplan, modifiziert nach (22).....	7
Abbildung 3: Wirkmechanismus der Anti IL-5 Therapie (35).....	11
Tabelle 1: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (a).....	39
Tabelle 2: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (b).....	40
Tabelle 3: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (c).....	41
Tabelle 4: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (d).....	41
Tabelle 5: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (e).....	42
Tabelle 6: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI.....	43
Tabelle 7: Chi Quadrat Test Therapie und Geschlecht	43
Tabelle 8: Lungenfunktion	44
Tabelle 9: FeNO, eosinophile Granulozyten, ECP und Gesamt-IgE	45
Tabelle 10: Exazerbationen und Corticosteroidtherapie.....	45
Tabelle 11: ACT, ACQ-5, miniAQLQ	46
Tabelle 12: Responderstatus in den Therapiegruppen	47
Tabelle 13: Chi-Quadrat Test Responder und Therapie	48
Tabelle 14: Vergleich der Lungenfunktion	49
Tabelle 15: Vergleich der eosinophilen Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE50	
Tabelle 16: Vergleich der Corticosteroidtherapie	50
Tabelle 17: Vergleich der Asthmakontrolle und der Lebensqualität	51
Tabelle 18: Effekte der Antikörper auf die Lungenfunktion.....	53
Tabelle 19: Effekte der Antikörper auf die eosinophilen Granulozyten, FeNO, ECP, IgE und die Corticosteroidtherapie.....	55
Tabelle 20: Effekte auf die Asthmakontrolle und die Lebensqualität.....	57

1 Einleitung

Das Asthma bronchiale ist eine chronische Erkrankung der Atemwege von der schätzungsweise fast 300 Millionen Menschen weltweit betroffen sind (1). Die Prävalenz nimmt seit Beginn des letzten Jahrhunderts stetig zu (2), jedoch flacht der Anstieg in den letzten Jahren ab (3).

In Deutschland wird derzeit ein Vorliegen der Erkrankung bei Erwachsenen von ca. 6% angenommen. Hierbei sind Frauen (3%-9,7%) häufiger betroffen als Männer (2,9%-7%) (4). Die Behandlungskosten beliefen sich im Jahr 2015 auf insgesamt 1,887 Milliarden Euro. Dies sind 0,5% der Gesamtausgaben des Gesundheitswesens in Deutschland (5).

Asthma wird derzeit anhand der Symptomkontrolle eingeteilt in Asthma-Schweregrade, an deren sich auch die Therapie orientiert. Diese von der GINA herausgegebenen Therapieempfehlungen anhand eines Stufenschemas sind international anerkannt und werden in den Leitlinien der Länder umgesetzt (6). Der Großteil der Asthmapatienten wird in das sogenannte kontrollierte Asthma eingeteilt, bzw. in leichtes oder moderates Asthma. Jedoch leidet ein Anteil von ca. 10-20% der Asthmapatienten an unkontrolliertem oder schwerem Asthma (7). Diese Gruppe spricht weniger oder gar nicht auf die übliche Standardtherapie an, leidet dementsprechend unter einer hohen Krankheitslast und unter einer geringeren Lebensqualität (8). Auch häufigere Asthmaexazerbationen sind bei dieser Gruppe beschrieben. Diese bringen oft einen Krankenhausaufenthalt mit sich (9), erfordern das Einsetzen von systemischen Glucocorticoiden und sind unter Umständen für Todesfälle verantwortlich (10). Hierbei ist das führende Problem, dass das schwere Asthma selbst in Subgruppen unterteilt werden kann und muss. Diesen liegen unterschiedliche mechanistische Vorgänge zu Grunde, die unterschiedlich auf die verwendeten Basismedikamente ansprechen (11). Dadurch, dass die Standardtherapien bei dieser Gruppe nicht wirken, wird vermehrt auf neuere Medikamente zurückgegriffen, die sogenannten Biologicals. Diese stellen einen relativ neuen Zweig der Therapie des schweren Asthma bronchiale dar und werden als add-on Therapie der Stufe 5 von der GINA (5) vorgeschlagen. Bei den Biologicals handelt es sich um monoklonale Antikörper, die in der Lage sind, durch gezieltes Eingreifen in eben diese Vorgänge, bestimmte Kaskaden der Entstehung und Unterhaltung der

Krankheitsaktivität zu unterbinden (12). Somit können Exazerbationen vermieden werden und eine Aufrechterhaltung des kontrollierten Asthmas erreicht werden. Einer der oben genannten Subgruppen des schweren Asthmas sind Patienten, die ein eosinophiles Asthma aufweisen (10). In Studien konnte gezeigt werden, dass bestimmte Zytokine, wie das Interleukin-5, eine Rolle in der Aufrechterhaltung und Unterhaltung dieser Asthmaform spielen. Diese Entdeckung hat zur Entwicklung von Antikörpern gegen IL-5 geführt. Dies sind Mepolizumab und Reslizumab, als IL-5 Antikörper, und der IL-5 Rezeptor Antikörper Benralizumab. Es ist ein weiterer Schritt in Richtung personalisierter Medizin, da immer mehr individuelle Risikofaktoren und Ansprechziele entdeckt und durch diese „targeted therapies“ (13) adressiert werden können. Es ergeben sich hierdurch neue Möglichkeiten, die oralen/ systemischen Glucocorticoiddosen bei den Betroffenen zu senken. Dies bedeutet für die Patienten eine Reduktion an unerwünschten Effekten, die die dauerhafte Gabe von Cortison mit sich führt (14).

2 Fragestellung

Bisher gibt es nur wenige Daten aus dem klinischen Alltag bei der Behandlung dieser Patienten mit den neuen Antikörpern und die Kollektive in den großen klinischen Studien sind sehr selektiert (z.B. keine weiteren Vorerkrankungen, kein BMI>25, keine Raucher, etc.). Wichtig wäre es aber zu sehen, wie die Antikörper im klinischen Alltag funktionieren. Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, inwieweit sich die Ergebnisse solcher Studien auf den klinischen Alltag - also auf das „reale Leben“ - übertragen lassen. Falls möglich werden Unterschiede der einzelnen Antikörper in Hinblick auf ihre Effektivität dargestellt.

Hierfür wurde eine Verlaufsbeurteilung von 155 Patienten durchgeführt, die vier Monate lang mit einem der drei Antikörper in der Ambulanz Schweres Asthma der III. Medizinischen Klinik am Mainzer Universitätsklinikum behandelt worden sind.

Zum Zeitpunkt 0 Monate, oder Baseline und nach vier Monaten wurden u.a. das Alter, der BMI, Parameter der Lungenfunktion, Biomarker wie FeNO, Serum- IgE und die Eosinophilenanzahl im Blut, die subjektive Asthmakontrolle und Lebensqualität mittels Fragebögen und aktuelle Corticosteroidmedikation erfasst. Diese Parameter wurden hinsichtlich ihrer Veränderung untersucht und ausgewertet.

3 Literaturdiskussion

3.1 Das Krankheitsbild Asthma bronchiale

3.1.1 Definition

Die Definition des Asthmas unterlag in den letzten Jahrzehnten einem stetigen Wandel. 1949 beschrieb Tuft (15) Asthma als einen Symptomkomplex und nicht als eine eigenständige Entität. Auch sollte man streng einen nicht allergischen Verlauf von einem Asthma abgrenzen, da letzteres immer allergisch bedingt sei. In den heutigen Definitionen hat man sich darauf geeinigt, Asthma bronchiale als eine heterogene, multifaktorielle und chronische Erkrankung der unteren Atemwege zu bezeichnen.

Es wird anhand der typischen Erscheinungsformen charakterisiert. Hierzu zählen das Auftreten von Symptomen wie Luftnot, das Gefühl einer Brustenge, Giemen und Husten. Vor allem treten diese Symptome gehäuft nachts und in den frühen Morgenstunden auf. Diese Krankheitszeichen sind variabel und können anfallsartig auftreten (16).

Des Weiteren kommt es zu einer reversiblen bronchialen Obstruktion mit Limitierung des Atemflusses (17). Dabei spielt die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf Umweltreize, psychosoziale Faktoren, Allergene sowie Atemwegsinfektionen eine Rolle.

Unbehandelt kommt es durch die andauernden Entzündungsprozesse zu einem Remodeling der Atemwege, welches die Obstruktion weiter verstärken kann.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu Asthmaexazerbationen. Diese sind definiert als Phasen der Symptomzunahme, die einer Intensivierung der bisherigen Therapie bedürfen (17). Häufiger auftretende Exazerbationen sind mit einer schlechten Asthmakontrolle vergesellschaftet (7). Wie das Krankheitsbild selbst sind diese Exazerbationen variabel im Erscheinungsbild und können von Hospitalisierungen bis hin zum Tode führen.

3.1.2 Pathophysiologie

Bei der Entstehung von Asthma spielen unterschiedliche Pathomechanismen eine Rolle. Diese können bei den unterschiedlichen Asthmatypen unterschiedlich stark ausgeprägt sein und sorgen durch ihre unterschiedliche Ausprägung für das Vorkommen der verschiedenen Subtypen des Asthmas die weiter unten dargestellt werden (11).

Kommt es zu einer Exposition der Atemwege mit Erregern oder Allergenen reagieren zelluläre und nicht zelluläre Systeme im Sinne einer Entzündungsreaktion (17).

Besonders im Fokus stehen die T-Helfer Zellen (18). Sie liegen im Ruhezustand vor als Th0 Zelle. Werden diese durch antigenpräsentierende Zellen aktiviert, vermitteln sie per Zytokine eine inflammatorische Reaktion. Erfolgt die Differenzierung zu Th1-Zellen kommt es zu einer neutrophilen Entzündungsreaktion (vornehmlich mit IL-2, IL-12, Interferon Produktion und IgG)(19). Werden die Th2 Zellen angesteuert, kommt es zur Ausschüttung von IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13.

IL-9 aktiviert die Mastzellen direkt. IL-4 und IL-13 aktivieren Immunglobulin-E produzierende B-Zellen. IgE wiederum bindet an der Oberfläche von Mastzellen und führt zu deren Aktivierung. Hierdurch kommt es zur deren Degranulation. Es werden u.a. Histamin und Prostaglandin D2 freigesetzt. Ersteres führt über den H₁-Rezeptor und Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur direkt zur Bronchokonstriktion. Prostaglandin wirkt über Hemmung der Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur zu einer Verstärkung der Konstriktion.

IL-5 vermittelt eine eosinophile Entzündungsreaktion über eine Förderung der Reifung und Rekrutierung der eosinophilen Granulozyten aus dem Knochenmark und deren Einwanderung in die Submukosa des Bronchialsystems, bzw. in die Atemwege (20).

Durch IL-5 kommt es ferner zur Degranulation der eosinophilen Granulozyten und somit zur Ausschüttung von zytotoxischen Mediatoren wie dem eosinophilen cationischen Protein und dem major basic Protein. Diese führen zum Zelluntergang des respiratorischen Flimmerepithels und somit zu einer verringerten Reinigungsleistung der Atemwege.

3.1.3 Diagnostik

Zur Basisdiagnostik des Asthma bronchiale sollten objektive Tests zur Anwendung kommen. Hierzu zählt die Spirometrie, um das Vorliegen einer expiratorischen Atemwegsobstruktion zu bestätigen. Die Messungen sollten die Peak expiratory Flow Rate (PEF, die maximale Ausatemungsgeschwindigkeit in m/s), die forcierte Vitalkapazität (FVC, das Volumen, dass in einem Atemzug ausgeatmet werden kann) und das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV_1 , das Volumen, welches innerhalb einer Sekunde maximal ausgeatmet werden kann) beinhalten (21). Ein reduzierter Tiffeneau- Quotient, der aus dem FEV_1 und der FVC gebildet wird, dient dem Hinweis auf eine Atemwegsobstruktion (6).

Um die Reversibilität zu demonstrieren wird die Spirometrie oft mit der Inhalation eines bronchienerweiternden Medikaments / Bronchodilatators kombiniert. Es wird eine spirometrische Messung vor Inhalation (Prä) und nach Inhalation (Post) durchgeführt. Hierbei ist eine Zunahme des Tiffeneau- Quotienten um 20% für ein Asthma wegweisend (6)

Häufig liegt ein variables Auftreten der Asthmasymptomatik vor. In einem symptomfreien /-armen Intervall kann zum Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität ein Provokationstest durchgeführt werden. Dies wird mittels Metacholin durchgeführt, welches eine Bronchokonstriktion auslöst. Die Dosis des Medikaments wird jedoch so gewählt, dass es bei einem Gesunden nicht zu einer Verengung der Atemwege kommt (6).

Patientenfragebögen zur Asthma-bezogenen Lebensqualität und zur Asthmakontrolle können Hinweise auf die subjektive Einschätzung der Asthmakontrolle, die psychische Belastung und die Nutzung der Medikation geben (8).

Ferner können Biomarker bestimmt werden. Diese können als Verlaufparameter der Erkrankung dienen und auf das Ansprechen einer Therapie hinweisen. Zu diesen messbaren Biomarkern zählen zum Beispiel das Vorkommen und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut (22).

Weitere Biomarker, die zur Diagnostik genutzt werden, sind der Anteil des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO), die Konzentration des spezifischen und Gesamt-IgEs im Blut und das eosinophile cationische Protein. Diese Parameter sollten

nicht alleine betrachtet werden, sondern in der Zusammenschau mit dem klinischen Bild des Patienten zur Diagnostik herangezogen werden.

3.1.4 Therapie

Die Therapie der Asthmaerkrankung orientiert sich am Schweregrad des Asthmas und der Asthmakontrolle. Dies impliziert, dass die Therapie eine Dynamik hat. Kommt es zu einer Verschlechterung des Asthmas wird eskaliert, d.h. es wird eine höhere Therapie-Stufe gewählt. Zeigt sich jedoch bei Kontrollen des Asthmazustandes eine Besserung der Kontrolle, kann erwogen werden zu deeskalieren, was wiederum bedeutet eine Stufe nach unten zu gehen.

Die Einordnung in einen bestimmten Schweregrad orientiert sich in Deutschland an der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma. Dieser sollte zu Beginn einer Behandlung festgelegt werden. Zur Ermittlung des Schweregrades werden im Wesentlichen die Symptomatik und die Lungenfunktionsparameter des Patienten betrachtet. (16).

Grade der Asthmakontrolle ERWACHSENE		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptomkontrolle	Hatte der Patient in den letzten 4 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome. <input type="checkbox"/> Nächtliches Erwachen durch Asthma. <input type="checkbox"/> Gebrauch von Bedarfsmedikation für Symptome^{1,2} häufiger als zweimal in der Woche. <input type="checkbox"/> Aktivitätseinschränkung durch Asthma. 	Kein Kriterium erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas	Erhebung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion) - Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine / $\geq 1x$ im Jahr / in der aktuellen Woche) 			

Abbildung 1: Grade der Asthmakontrolle, modifiziert nach (16)

Die Asthmakontrolle wird anhand der Symptome und der Lungenfunktionsparameter festgelegt. Die im Kapitel Material und Methoden dargestellten Fragebögen geben wertvolle Hinweise auf die Asthmakontrolle des Patienten.

Je nach Einschätzung des Schweregrades zu Beginn der Therapie erfolgt eine Einstufung im Stufentherapieplan. Im Verlauf der Therapie sollte der Asthmakontrollgrad reevaluiert werden, um die Therapie anzupassen (16).

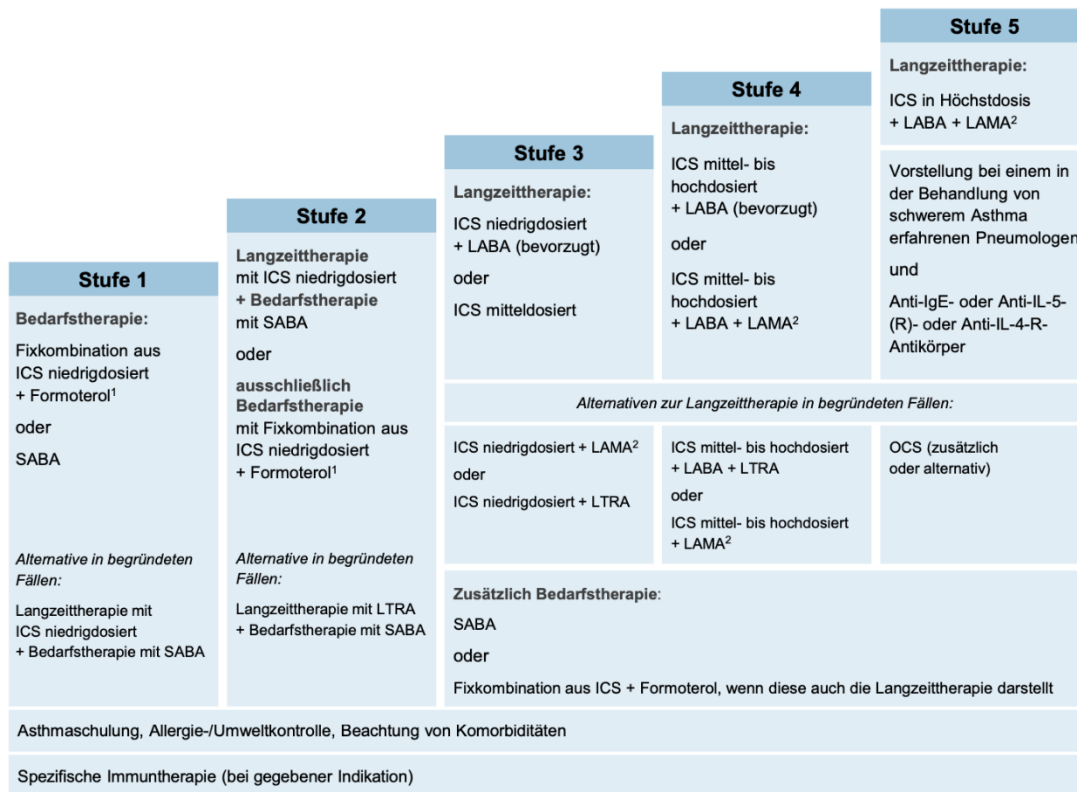


Abbildung 2: Stufentherapieplan, modifiziert nach (16)

Grundsätzlich besteht die medikamentöse Basistherapie aus Controller und Reliever. Die Controller sollen eine langfristige entzündungshemmende Wirkung haben und täglich eingenommen werden, um eine Asthmakontrolle anzustreben und Symptomen vorzubeugen (17). Hierzu zählen die inhalierbaren und systemisch verabreichten Corticosteroide. Die Reliever sollen akut einsetzende Anfälle von bronchialer Obstruktion durchbrechen. Daher eignen sich für diese Form der Therapie die Betasympathomimetika. Ihre Wirkung liegt in der Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur der Bronchien (23).

Bis es zur Zulassung der ersten Biologika Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab und Reslizumab kam, bestand als höchste Eskalationsstufe der Asthmathherapie nur die Behandlung mit systemischen, in erster Linie oralen Glucocorticoiden (OCS). Diese sind hochpotent, wirken zuverlässig entzündungshemmend und können helfen, die Kontrolle über das Asthma wiederzuerlangen (24). Trotzdem sollten die potentiellen Risiken der wiederholten und/oder dauerhaften Gabe nicht außer Acht gelassen werden. Taube et al. haben in einer Untersuchung festgestellt, dass es bei Patienten mit schwerem Asthma, die mit OCS therapiert wurden, signifikant häufiger zu Störungen des Knochenmetabolismus, der Psyche und des kardiovaskulären Systems kam (24). Je länger die Behandlungsdauer mit den OCS, desto schwerwiegender waren die Nebenwirkungen. Laut Bourdin et al. gibt es Experten, die den dauerhaften Gebrauch von OCS bei Asthmapatienten als „Verbrechen“ ansehen (25).

3.1.5 Extrinsisches und Intrinsisches Asthma

Klassischerweise und historisch unterteilt man Asthma in ein allergisches/extrinsisches Asthma, welches häufig mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis vergesellschaftet ist und häufig mit einer eosinophilen Entzündungsreaktion vorkommt von einem nichtallergischen/intrinsischen Asthma (15). Ersteres wird durch bestimmte Allergene, wie z.B. Hausstaubmilbenkot oder Pollen ausgelöst, letzteres durch Atemwegsinfektionen, sportliche Belastung, Kälte oder Stress. Das Vorkommen von erhöhtem Immunglobulin E im Blut weist auf allergisches Asthma hin, kann aber auch bei Asthma Patienten ohne Allergien auftreten (26). So kann bei Vorliegen eines schweren Asthmas mit erhöhten IgE-Werten im Serum der Einsatz von Omalizumab, einem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper erwogen werden. Durch dessen Einsatz kann bei Patienten mit starker allergischer Asthmakomponente die Asthmakontrolle verbessert werden und eine Reduktion der Steroiddosis erreicht werden (27).

3.1.6 Eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma

Aufgrund von Untersuchungen an Blut, Sputum und Schleimhautbiopsien ist eine neue Einteilung des Asthmas in ein eosinophiles/Th2 high, ein nicht-eosinophiles Asthma/Th2-low und in einen Mischtyp aufgekommen. Beim eosinophilen Asthma

stehen erhöhte Zahlen im Blut- und Sputum von eosinophilen Granulozyten im Vordergrund, sowie ein aktivierter Inflammationsweg in erster Linie des angeborenen, aber auch des adaptiven Immunsystems mit erhöhten Serumwerten der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13. Das nicht-eosinophile Asthma wird bei vermehrtem Vorkommen von neutrophilen Granulozyten als neutrophiles Asthma bezeichnet. Dieses kann therapeutisch bislang wenig angegangen werden und ist derzeit Stand intensiver Forschung (28)

3.2 Das Schwere Asthma

Ein schweres Asthma kann aus drei Gründen vorliegen. Erstens, das Asthma wird nicht behandelt, sogenanntes unbehandeltes schweres Asthma. Zweitens, es liegt ein sogenanntes schwieriges („difficult to treat“) Asthma vor, d.h. aufgrund fehlerhafter Anwendung der Medikamente, vorliegenden Komorbiditäten oder dauerhafter Exposition von Triggerfaktoren des Asthmas kommt oder bleibt es bei einer Verschlechterung. Oder es liegt drittens ein sogenanntes therapierefraktäres Asthma vor, welches trotz korrekter Einnahme der empfohlenen Basismedikation nicht kontrollierbar ist (17).

Die Internationalen Leitlinien der ERS und der ATS definieren schweres Asthma somit, unter Ausschluss von falschem Handling und Komorbiditäten, als ein Zustand, bei dem es zum Einsatz einer Hochdosis Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden (ICS) plus weiteren Controllern (LABA, Theophyllin) kommt. Zusätzlich müssen systemische Steroide gegeben werden, um das Asthma zu kontrollieren. Das Absetzen der OCS würde wieder zum Status des unkontrollierten Asthmas führen (29).

Aufgrund der Heterogenität in der Gruppe der Patienten mit schwerem Asthma wurde eine Einteilung in sogenannte Phänotypen vorgenommen. Ein Phänotyp ist definiert als eine beobachtbare Ausprägung eines, durch Erbanlagen und der Auseinandersetzung mit Umwelteinflüssen geprägtes Krankheitsbild (30). In Bezug auf das Asthma ergeben sich multiple Einteilungsmöglichkeiten, je nach klinischen Charakteristika (Schweregrad, Alter bei Erkrankungsbeginn), Triggerfaktoren (Allergien, Aspirin, Übergewicht) oder pathobiologischen Mechanismen (eosinophile oder neutrophile Entzündungsreaktion) (30). Werden diese Phänotypen mit der zugrundeliegenden Pathophysiologie verknüpft, erhält man eine Endotypeneinteilung.

Mit dieser Einteilung der Asthmaphänotypen können gezieltere Therapien ausgewählt werden, um die Asthmakontrolle zu erreichen (13).

3.3 Das schwere eosinophile Asthma (SEA)

Als eine dieser Subgruppen des schweren Asthmas hat sich das schwere eosinophile Asthma herauskristallisiert. Moore et al. haben 2010 im Rahmen des „severe asthma research program“ eine erste Beschreibung dieses Typs vorgenommen (11). Klinisch präsentiert dieser Typ eine dauerhaft erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten in Blut und Sputum. Die Autoren stellten fest, dass dies mit einer schlechteren Asthmakontrolle und einer erhöhten Exazerbationsfrequenz assoziiert ist (11). Es besteht eine dauerhaft eingeschränkte Lungenfunktion, häufige Komorbiditäten sind die chronische Rhinosinusitis und nasale Polypen (31). Pathophysiologisch steht das angeborene Immunsystem im Vordergrund. Charakterisiert ist dieser Phänotyp durch erhöhte eosinophile Granulozyten im Blut, erhöhten IL-5 und IL-13 Werten in den Atemwegen, einer erhöhten bronchialen Hyperreagibilität und einem guten Ansprechen auf ICS (13). Als Major-Kriterien für die Zuordnung zum SEA gelten folgende (32):

- das Vorliegen eines schweren Asthmas
- erhöhte Zahlen von eosinophilen Granulozyten im Blut ($>150/\mu\text{L}$)
- wiederkehrende Exazerbationen (mindestens zwei in den letzten zwölf Monaten)
- der Gebrauch von OCS zum Erhalt der Asthmakontrolle (dauerhaft oder intermittierend)

Durch eine Anti-IL-5 Antikörpertherapie kann gezielt in den IL-5 Weg eingegriffen werden. IL-5 gilt als das wichtigste Zytokin bei der Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und dem Überleben eosinophiler Granulozyten (20). Zurzeit gibt es zwei Wege, um zielgerichtet in den IL-5 Weg einzugreifen und somit Krankheitsaktivität von Patienten mit SEA zu beeinflussen. Die monoklonalen Antikörper Mepolizumab und Reslizumab binden direkt das Molekül IL-5 und heben somit dessen Wirkung auf den IL-5 Rezeptor auf. Der eosinophile Granulozyt, welcher auf dieses Protein als Stimulus für die Reifung und das Überleben angewiesen ist, geht in die Apoptose (33).

Der monoklonale Antikörper Benralizumab ist gegen den IL-5 Rezeptor gerichtet. Nach Bindung von Benralizumab an den IL-5 Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems, hierdurch wird eine antikörperabhängige-zellvermittelte Apoptose induziert (34).

Die Abbildung 3 gibt einen Überblick über den Wirkmechanismus.

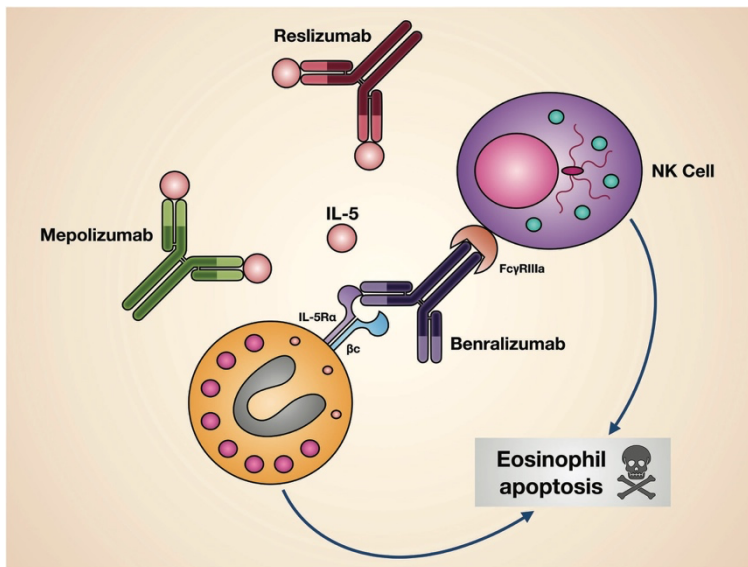


Abbildung 3: Wirkmechanismus der Anti IL-5 Therapie (35)

Die resultierenden Effekte wurden in den großen Zulassungsstudien der Medikamente beschrieben, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

3.4 Effekte der Antikörper in Studien

3.4.1 Mepolizumab

Im Jahr 2007 brachten Flood-Page et al. eine Studie heraus, die sich mit der Effektivität und der Sicherheit von Mepolizumab bei Patienten mit moderatem persistierendem Asthma beschäftigte. Dies war eine randomisierte, placebokontrollierte Studie an insgesamt 362 Patienten. In die Studie aufgenommen wurden Patienten von 18-55 Jahren, die bisher nur mit ICS behandelt wurden. Hierbei war die Maximaldosis als BDP-Äquivalent von 1000 μ g die akzeptierte Höchstdosis. Die FEV₁ musste in einem Bereich zwischen 50-80% liegen. Ausschlusskriterien waren Raucher, eine Behandlung mit OCS vier Wochen bevor die erste Untersuchung stattfand und eine Asthmaexazerbation sechs Wochen vor dem ersten Besuch. Insgesamt gab es drei Arme: 250 mg Mepolizumab i.v., 750 mg Mepolizumab i.v. und Placebo. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der morgendlichen PEF im Verlauf. Sekundäre

Endpunkte waren die Veränderungen der FEV₁, des AQLQ, die Rate der Asthmaexazerbationen und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut.

Die Autoren erwarteten aufgrund der beobachteten signifikanten Senkung der eosinophilen Granulozyten im Blut auch eine Verbesserung der Spirometriewerte und des AQLQ. Diese Verbesserung blieb jedoch aus. Es konnten keine signifikanten Verbesserungen der oben genannten Parameter beobachtet werden. Daher kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Anti IL-5 Therapie nichts zur Verbesserung der Lungenfunktion oder zur Symptomkontrolle beitragen scheint. Als Grund hierfür geben die Autoren an, dass wahrscheinlich nicht gezielt ein Patientenkollektiv ausgewählt wurde, welches von der Therapie profitieren würde. Hierfür würden Patienten in Frage kommen, die ein schweres eosinophiles Asthma leiden aufweisen (36).

Zwei Jahre später veröffentlichten Haldar et al. eine Studie, die die Wirkung von Mepolizumab auf die Asthmaexazerbationen bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma untersuchte. Hierbei wurden in einer randomisierten, kontrollierten und doppelt verblindeten Untersuchung 61 Patienten untersucht.

Die Dosis betrug 750 mg Mepolizumab und wurde i.v. verabreicht. Einschlusskriterien waren der Nachweis eines therapierefraktären Asthmas, eine intensivierte ICS- und/oder OCS- Therapie, zwei oder mehr Exazerbationen in den vergangenen zwölf Monaten und der Nachweis von mindestens 3% eosinophilen Granulozyten der Gesamtzellen im Sputum. Ausschlusskriterien waren Patienten, die nicht die Kriterien für schweres Asthma erfüllten, die keine eosinophile Entzündungsreaktion der Atemwege aufwiesen, die aktiv rauchten (oder >15 Packungsjahre), sowie Komorbiditäten, die die Compliance des Patienten beeinflussen können. Gemessen wurde die prä- und postbronchodilatator FEV₁, die FeNO-Werte, die Lebensqualität mittels des AQLQ Fragebogens, die Asthmakontrolle der letzten Woche mittels des Fragebogens ACQ und die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut und im Sputum. Diese Messungen wurden vor und nach der Therapie mit Mepolizumab durchgeführt. Es kam zu signifikant geringeren Exazerbationen und auch die Anzahl der Hospitalisierungen wurde signifikant reduziert. Der Anteil der eosinophilen Granulozyten im Blut der beiden Gruppen unterschied sich ebenfalls signifikant nach der Therapie mit Mepolizumab verglichen mit Placebo. Keine signifikanten Unterschiede gab es in Bezug auf die FeNO-Werte,

auf die FEV₁ und im Fragebogen zur Asthmakontrolle ACQ. Ferner gab es eine signifikante Verbesserung im Fragebogen der Asthma-bezogenen Lebensqualität AQLQ (37).

Die DREAM (Dose Ranging Efficacy and Safety with Mepolizumab) Studie als erste große Zulassungsstudie für Mepolizumab hat die Hypothese getestet, ob die Häufigkeit von Asthmaexazerbationen gesenkt werden kann. Die Studie war eine Multicenterstudie, doppelt verblindet, Placebo kontrolliert und es sind insgesamt 621 Patienten randomisiert worden. Als sekundäre Endpunkte wurden die Effekte auf die Zahl der Eosinophilen im Sputum und im Blut, auf die Asthmakontrolle, auf die Asthma-bezogene Lebensqualität und auf die FEV₁ untersucht. Dabei wurden den Patienten unterschiedliche Dosen von Mepolizumab i.v. verabreicht (75 mg, 250 mg und 750 mg) und mit einem Placebo verglichen. Alle Studienteilnehmer hatten mehr als zwei steroidpflichtige Exazerbationen in den vorigen zwölf Monaten. Eine eosinophile Entzündungsreaktion war durch den Nachweis von 3% eosinophilen Granulozyten in einer Sputumprobe, eine FeNO-Konzentration von >50 ppb und/oder eine Eosinophilie im Blut von $3 \times 10^9/L$ definiert. Somit wurde ein selektierteres Patientenkollektiv als bei Flood et al. untersucht. Die Kriterien des schweren refraktären Asthmas wurden erfüllt. Ausschlusskriterien waren u.a. aktives Rauchen und mehr als zehn Packungsjahre in der Vorgeschichte, eine unkontrollierte Komorbidität und eine schlechte Therapieadhärenz in der Vergangenheit. Zu den gemessenen Parametern zählten die Werte der Spirometrie, wie die FEV₁, Blutuntersuchungen, wie die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten und die subjektive Einschätzung der Asthmakontrolle mittels dem ACQ-5 und der Asthma-bezogenen Lebensqualität mit dem AQLQ. Es wurden Kontrollen der erhobenen Parameter nach einem Monat, vier Monaten, acht Monaten und zwölf Monaten durchgeführt. Die Autoren konnten beobachten, dass bereits eine Dosis von 75 mg Mepolizumab i.v. die Frequenz der Exazerbationen pro Jahr und die Anzahl der eosinophilen Granulozyten signifikant senken konnte. In einer Subgruppenanalyse wurde gezeigt, dass Mepolizumab eine bessere Wirkung erzielt, je höher die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut und Sputum zu Untersuchungsbeginn waren und je mehr Exazerbationen in der Vergangenheit aufgetreten sind. Aus diesen Ergebnissen schlossen Pavord et al., dass Patienten mit einem schweren eosinophilen Asthma die optimale Zielgruppe einer Anti-IL-5 Therapie mit Mepolizumab sind. So wurde in der Diskussion herausgestellt, dass das Risiko der

Exazerbationen gesenkt werden konnte, ohne, bzw. nur gering die „klassischen Marker“ eines unkontrollierten Asthmas zu beeinflussen. Diese sind die Werte der Spirometrie wie FEV₁ und die Punktzahlen bei den ACQ-5 und AQLQ Fragebögen. Hier wurden keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe festgestellt. Als mögliche Begründung für den Effekt könne die Dissoziation zwischen Exazerbationsrisiko bei Patienten mit schwerem Asthma und dem Vorliegen von Symptomen, bzw. klinischen Markern sein. Des Weiteren sind die Merkmale eines allergischen Asthmas, wie erhöhtes Gesamt-IgE, nicht mit einem Ansprechen auf Mepolizumab assoziiert. Hierbei stellten die Autoren fest, dass diese Patienten vermutlich von der Gabe von Omalizumab profitieren könnten. Die Konzentration von FeNO in der Ausatemluft ist weniger gut mit einem Ansprechen auf Mepolizumab assoziiert als die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut. Als Ausblick geben die Autoren an, dass Mepolizumab in der Therapie der Patienten mit SEA einen glucocorticoidsparenden Effekt haben könnte (38).

Die MENSA (Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with severe Asthma) Studie untersuchte ein Patientenkollektiv mit schwerem eosinophilem Asthma und wiederkehrenden Exazerbationen. Das Studiendesign war randomisiert und doppelverblindet. Insgesamt sind 576 Patienten eingeschlossen worden. Im Vordergrund der Studie stand die Frage, ob sich die i.v. Gabe mit 75 mg von der s.c. Gabe mit 100 mg gegenüber Placebo unterscheidet und ob eine Therapie mit Mepolizumab den Bedarf an OCS senken kann. Zielgruppe waren Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. So zählten zu den Einschlusskriterien, dass die Patienten u.a. eine Einschränkung der FEV₁ auf unter 80%, mindestens zwei schwere steroidpflichtige Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten, hohe Dosen an täglichem ICS (880µg Fluticasonpropionat, bzw. Äquivalent) und eine Bluteosinophilie von mindestens 150/µL Blut während des Screenings für die Studie oder 300/µL im vergangenen Jahr bei Laborkontrollen aufwiesen. Auch hier wurde die FEV₁, Blutuntersuchungen, die eosinophilen Granulozyten und die subjektive Einschätzung der Asthmakontrolle mittels dem ACQ-5 erfasst. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine sowohl in der s.c. als auch in der i.v. Gruppe verringerte Häufigkeit von schweren Asthma-Exazerbationen. In den Parametern der Spirometrie erhöhten sich signifikant die prä-bronchodilatator FEV₁ und auch der ACQ-5 konnte eine signifikante Verbesserung aufzeigen. Dies steht im Gegensatz zur DREAM Studie, in der keine signifikanten

Verbesserungen in der FEV₁ und im ACQ-5 gezeigt werden konnten. Die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut erniedrigte sich, ausgehend von einem mittleren Wert um 295/ μ L, um 88% in der s.c. Gruppe. In einer Subgruppen Analyse wurde festgestellt, dass das Ansprechen auf Mepolizumab bei Patienten mit Baseline Werten von 500 oder mehr eosinophilen Granulozyten pro μ L am höchsten war. Zusammenfassend konnte von Ortega et al. festgestellt werden, dass der Einsatz von Mepolizumab bei einem definierten Patientenkollektiv zu einer Verbesserung der Lebensqualität, zu einer Erniedrigung der Asthmaexazerbationsfrequenz und zu einer verbesserten Asthma-Kontrolle führt (39).

Dieser Frage ging die im Jahr 2014 publizierte SIRIUS (Steroid Reduction with Mepolizumab Study) Studie auf den Grund. Die Studie war doppelt-verblindet und kontrolliert. Insgesamt sind 135 Patienten randomisiert worden. Hierzu untersuchte sie ein Patientenkollektiv mit SEA und verglichen die Reduktionsraten der oralen Cortisoneinnahme unter 100 mg Mepolizumab s.c mit Placebo. Im Gegensatz zur DREAM Studie wurden v.a. Patienten in die Untersuchung miteinbezogen, die höhere Baselinewerte an eosinophilen Granulozyten aufwiesen. Die primären Endpunkte waren die prozentuale Reduktion der täglichen Glucocorticoideinnahme nach 20 Wochen Mepolizumab-Gabe. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem eine Änderung der Häufigkeit von Asthmaexazerbationen, die prä- und postbronchodilatator FEV₁ und Änderungen im ACQ-5. Die mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis betrug 50% in der Mepolizumab- Gruppe im Vergleich zu keiner möglichen Reduktion in der Placebo- Gruppe. Es konnten signifikante Verbesserungen in fast allen sekundären Endpunkten beobachtet werden. So zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen pro Jahr in der Mepolizumab- Gruppe. Die Differenz im ACQ-5 Punktescore und die Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut war signifikant. Nicht signifikant waren hingegen die Änderungen der Lungenfunktion, abgebildet durch die FEV₁. Zusammenfassend betonten die Autoren, dass ein solcher glucocorticoidsparender Effekt in dem ausgewählten Patientenkollektiv möglich war, da sie spezifisch die Patienten mit SEA mit Mepolizumab behandelten. Hierbei stellen Bel et al. heraus, dass in der DREAM Studie keine solche Verbesserung, besonders der Asthmakontrolle, beobachtet werden konnte. Als Ursache nennen die Autoren die Behandlung der Subgruppe der Patienten mit SEA und die Selektion der Studienpatienten anhand ihrer eosinophilen

Granulozyten im Blut. Ebenfalls konnte in der Studie nachgewiesen werden, dass es keine signifikanten Unterschiede in der s.c. Gabe von Mepolizumab im Vergleich zur i.v. Gabe gibt. Dank dieser Feststellung hat sich die Applikationsart für Mepolizumab als subkutane Gabe im klinischen Alltag durchgesetzt. Insgesamt ließ sich eine Reduktion der Glucocorticoidmedikation unter Mepolizumabtherapie nachweisen und eine Verbesserung der Asthmakontrolle erreichen (40).

Anwendung, Kosten und Nutzenbewertung von Mepolizumab

Laut Fachinformation wird Mepolizumab für Erwachsene in einer empfohlenen Dosis von 100 mg alle vier Wochen subkutan verabreicht. In Deutschland liegt vom Gemeinsamen Bundesausschuss die Stellungnahme zu Mepolizumab vor, dass der Antikörper keinen belegten Zusatznutzen bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma hat, die nicht oder nur im Rahmen von Exazerbationen mit OCS behandelt werden. Für Patienten, die regelmäßig mit OCS behandelt werden, ergibt sich laut der Nutzenbewertung ein Anhalt für einen geringen Zusatznutzen. Diese Stellungnahme resultiert aus den Ergebnissen der SIRIUS Studie (41). Des Weiteren vergleicht der GBA die Kosten der Behandlung mit den bisherigen Therapieeskalationsschemata. Es ergeben sich zusätzliche Jahrestherapiekosten von 23.527,70 € für die Behandlung mit Mepolizumab (41).

3.4.2 Benralizumab

Die 2016 veröffentlichte SIROCCO Studie untersuchte an 374 klinischen Forschungszentren in einem randomisierten, doppelt verblindeten und kontrollierten Setting die Wirkung von Benralizumab als Add-on Therapie bei Patienten mit SEA. Es wurden 1205 Patienten randomisiert. Diese wurden auf drei Arme aufgeteilt. Ein Arm erhielt alle vier Wochen Benralizumab (QW4) mit einer Dosis von 30 mg s.c., der andere Arm alle acht Wochen (QW8) und der andere Arm das Placebo. Untersucht wurden primär die Effekte auf die Anzahl und Häufigkeit der Asthmaexazerbationen und sekundär die Effekte auf die prä- und postbronchodilatator FEV₁, die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten, die Asthmakontrolle mittels ACQ-6 Score und die asthmabezogene Lebensqualität mit AQLQ+12 Score. Die Patienten mussten unter anderem mindestens zwei schwere steroidpflichtige Exazerbationen im vergangenen Jahr, sowie eine eingeschränkte FEV₁ unter 80% aufweisen und mit Hochdosis- ICS behandelt werden.

Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten die aktiv Rauchen, mehr als 10 Packungsjahre in der Vorgeschichte und eine Komorbidität (z.B. andere Atemwegserkrankungen, KHK, psychische Erkrankungen) haben, welche sich negativ auf die Compliance auswirken könnte.

Die Patienten wurden in der Analyse in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe mit Eosinophilen >300 Zellen/ μL Blut und eine Gruppe mit <300 Zellen/ μL Blut. Beide Studienarme konnten gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Asthmaexazerbationsrate im Jahr und der präbronchodilatator FEV_1 aufweisen. Eine signifikante Verbesserung der Asthmasymptome anhand des ACQ konnte in der QW8 Gruppe beobachtet werden, nicht jedoch in der QW4 Gruppe. In der Gruppe der Patienten mit <300 eosinophilen Granulozyten/ μL Blut konnten als Verbesserungen die Reduzierung der Asthmaexazerbationsfrequenz und der Asthmasymptomen verzeichnet werden. Insgesamt konnte in der Gruppe der Patienten mit >300 eosinophilen Granulozyten/ μL Blut eine Reduktion der Asthmaexazerbationsrate um mehr als die Hälfte beobachtet werden. Der größte Effekt scheint aber laut den Autoren in der Gruppe der Patienten mit >300 eosinophilen Granulozyten aufzutreten. Traten Verbesserungen durch die Benralizumabtherapie auf, konnten diese bereits vier Wochen nach der ersten Gabe beobachtet werden. Mithilfe der Erkenntnisse der SIROCCO Studie wurde das empfohlene Applikationsintervall von Benralizumab auf acht Wochen festgelegt, was von den Autoren als Vorteil gegenüber Mepolizumab, welches alle vier Wochen appliziert werden muss, gewertet wurde (42).

In der CALIMA Studie wurde bei Patienten mit unkontrolliertem eosinophilem Asthma Benralizumab versus Placebo getestet. Dies war eine randomisierte, doppelverblindete Multicenter Studie an 303 Standorten, die insgesamt 1306 Patienten einschloss. Sie war vom Design her ähnlich aufgebaut wie die SIROCCO Studie. Die Gaben von Benralizumab erfolgten je nach Studienarm entweder alle vier Wochen oder alle acht Wochen. Eingeschlossen wurden u.a. Patienten, welche zwei oder mehr schwere steroidpflichtige Exazerbationen im vergangenen Jahr und eine herabgesetzte Lungenfunktion, abgebildet durch die FEV_1 unter 80% des Solls, aufwiesen. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit einer bekannten COPD oder einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), mit Komorbiditäten, welche zu einem vorzeitigen Studienabbruch führen könnten, und wenn eine Antibiotikatherapie

in den letzten 30 Tagen erfolgte. Der primäre Endpunkt war im Vergleich zum Placebo eine Erniedrigung der Asthmaexazerbationsfrequenz durch die Benralizumab Therapie. Die sekundären Endpunkte waren die Veränderungen der Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten, der prä- und postbronchodilatator FEV₁, die Zeit bis zu einer Asthmaexazerbation, sowie Veränderungen im ACQ und im AQLQ Fragebogen. Die Ergebnisse der Studie konnten in zwei Beobachtungsgruppen eingeteilt werden: Patienten mit einer Anzahl von eosinophilen Granulozyten von >300 Zellen / μ L und in eine Gruppe <300 Zellen/ μ L. Im Allgemeinen sprach die Gruppe mit einer Gesamtzahl von eosinophilen Granulozyten >300 Zellen/ μ L besser auf die Anti-IL-5 Rezeptor Therapie an als die andere Gruppe. Die Gruppe von Patienten mit >300 Zellen/ μ L konnte in allen untersuchten Parametern signifikante Effekte erzielen. Aber auch bei Patienten mit einer Gesamtzahl von unter 300 Zellen/ μ L wurden Verbesserungen erzielt. So wurde die Rate der jährlichen Asthmaexazerbationen und die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten signifikant gesenkt. Keine signifikanten Verbesserungen konnten im Bereich der präbronchodilatator FEV₁ und im ACQ erreicht werden. Die Autoren verglichen die Effekte der CALIMA Studie mit den Effekten, die in den DREAM und MENSA Studien mit Mepolizumab erreicht wurden. Jedoch wird dieser Vergleich relativiert und sollte mit Vorsicht gesehen werden, da es derzeit keine Studien gibt, die die Wirkung der IL-5- Rezeptor Antikörper mit denen der Anti- IL-5 Antikörper direkt miteinander vergleichen. Jedoch wird diskutiert, dass unter der Therapie mit Benralizumab höhere Effekte beobachtet werden konnten. Zum Beispiel ist die Depletionsrate der eosinophilen Granulozyten, die erreicht wurde, größer. Als mögliche Ursache dieses Effektes wird die Wirkungsweise von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab genannt, die bereits in der Einleitung dieses Abschnittes beschrieben wurde. Die Verbesserung der Lungenfunktionsparameter scheint gleich oder größer zu sein als in der MENSA und DREAM Studie. Die Effekte auf die Asthmakontrolle und Lebensqualität sind mit denen der MENSA und DREAM Studie vergleichbar. Hier konnten nur kleine Effekte beobachtet werden und deren klinische Relevanz wird in Frage gestellt. Zusammenfassend wird von den Autoren festgestellt, dass Benralizumab einen neuen Weg in der Behandlung der Patienten mit SEA darstellt und besonders bei Patienten mit einer Anzahl von eosinophilen Granulozyten >300/ μ L zur Anwendung kommen sollte (43).

Wie bereits bei Mepolizumab sollte eine weitere groß angelegte Studie, die ZONDA Studie, untersuchen, inwieweit Benralizumab einen glucocorticoidsparenden Effekt haben könnte. Hierfür wurden 220 Patienten randomisiert und auf drei Arme aufgeteilt, wie bereits in den beiden Studien zuvor. Beide Therapiearme erhielten Benralizumab 30 mg s.c., der eine Arm (QW4) alle vier Wochen, der andere Arm (QW8) alle acht Wochen und der Kontrollarm das Placebo. Der primäre Endpunkt war die mittlere prozentuale Reduktion der oralen Glucocorticoiddosis im Vergleich zum Placebo. Als sekundäre Endpunkte wurden Effekte auf die Asthmaexazerbationsrate, die Lungenfunktionsparameter, die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten, die Asthmakontrolle mittels ACQ-6 Score und die asthmabezogene Lebensqualität mit AQLQ-12 Score untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Bluteosinophilie von mindestens 150 Zellen/ μ L hatten, mit hochdosierten ICS behandelt wurden und die mindestens sechs Monate OCS direkt vor Studienbeginn erhielten. Es konnte festgestellt werden, dass die Therapie mit Benralizumab in beiden Armen den Bedarf an OCS um 75% senken konnte. In der Placebogruppe wurde eine Reduktion um 25% beobachtet. 33% der QW4 Gruppe und 37% der QW8 Gruppe konnten eine Reduktion von über 90% aufweisen. In der Placebogruppe waren es 12%. Die Resultate in Hinblick auf die sekundären Endpunkte sind vergleichbar mit den beobachteten Effekten in der SIROCCO- und CALIMERA-Studie. So wurden auch hier beispielsweise keine signifikante Verbesserung in der FEV₁ festgestellt (44).

Anwendung, Kosten und Nutzenbewertung von Benralizumab:

Laut Fachinformation wird Benralizumab in einer Dosis von 30 mg als subkutane Injektion verabreicht, davon die ersten drei Dosen in einem Abstand von vier Wochen und anschließend in einem Abstand von acht Wochen. Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist. Es ergeben sich zusätzliche Jahrestherapiekosten pro Patient von 21.113,04 € (45).

Der GBA hat in einer Nutzungsbewertung für Benralizumab festgestellt, dass bei Patienten mit SEA, welches trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation noch nicht ausgeschöpft sind kein Zusatznutzen belegt ist. Bei Patienten mit SEA, welches trotz hochdosierter inhalativer

Corticosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist und für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind, gibt es Hinweise für einen geringen Zusatznutzen. Hierfür wurden die Ergebnisse der ZONDA Studie herangezogen (45).

3.4.3 Reslizumab

Reslizumab ist wie Mepolizumab ein monoklonaler Antikörper gegen IL-5. Aufgrund der notwendigen i.v. Gabe ist der klinische Stellenwert dieses Antikörpers eher gering. Im untersuchten Patientenkollektiv der Asthmaambulanz finden sich nur zwei Patienten, die Reslizumab erhielten. Somit werden diese Patienten nicht in die Untersuchung miteinbezogen. Nichtsdestotrotz konnte im Jahr 2011 in einer von Castro et al. publizierten Studie der Nutzen des Antikörpers bei SEA Patienten belegt werden (46). Mukherjee et al. haben 2018 den Vorschlag unterbreitet, Reslizumab bei Patienten einzusetzen, die nicht oder nur spärlich auf Mepolizumab ansprechen. Hierdurch konnte eine verbesserte Asthmakontrolle bei diesen Patienten erreicht werden (47).

3.5 Effekte der Antikörper in der klinischen Praxis (Real life)

Obwohl es zu den Antikörpern große und breite Zulassungsstudien gibt, sind die beschriebenen Effekte und Beobachtungen bislang nur wenig in Real life Settings untersucht worden. Dies mag einerseits darin liegen, dass die Phase III Zulassungsstudien von großem Interesse für die Pharmaindustrie sind und daher in kurzer Zeit große Studien gestartet werden können und andererseits die Beobachtungszeiten nach der Zulassung, bzw. die Phase IV Studien, abhängig sind vom Datum der Zulassung der Antikörper. Die offiziellen Zulassungen für Mepolizumab bestehen seit 2016 in Deutschland und für Benralizumab seit 2018.

Zwischen einer placebokontrollierten, randomisierten Studie und einer Untersuchung unter „realen“ Bedingungen bestehen einige Unterschiede.

Heffler et al. stellten in einer Untersuchung die Stärken und Schwächen der klinischen Studien heraus und verglichen sie mit der klinischen Praxis. Laut den Autoren sind die klinischen Medikamentenstudien geeignet, um ein neues Medikament hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkungen zu testen. Der Modus der

randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled Trial, RCT) hat sich hierbei als Goldstandard herauskristallisiert (48). Mit dieser Studienart wird der Beobachtungsgruppe eine Kontrollgruppe parallelgeschaltet und die Patienten werden zufällig verteilt. Mit den Beobachtungen aus dieser Studienform lassen sich Hinweise auf das Ansprechen bestimmter Patientengruppen auf ein Medikament ableiten. Ferner können in Sekundäranalysen diese Patientengruppen dann als definierte Zielgruppen adressiert werden, wie zum Beispiel in der DREAM Studie so geschehen (38)

Der Patient, der für eine klinische Studie in Frage kommt, wird sehr stark selektioniert, um in das Studienprotokoll zu passen (49). Wie bereits oben beschrieben, spiegelt sich das in den vielfältigen Ausschlusskriterien der klinischen Studien wieder. So fallen Personen unter oder über einer bestimmten Altersgrenze aus dem Studienprotokoll heraus, z.B. Patienten mit bestimmten Komorbiditäten oder Raucher.

Die Untersuchungen im realen Setting schließen nicht von vorne herein Patienten aus (49). Hierbei spielt die für das Medikament gegebene Indikation die größte Rolle. Die Daten, die in der klinischen Praxis erhoben werden, zeigen somit den Effekt auf „echte“ Patienten (49). Je nach Dauer dieser Beobachtungen in der klinischen Praxis können auch Langzeiteffekte der Medikamente untersucht werden und Rückschlüsse auf die Wirkung von vorliegenden Komorbiditäten gezogen werden (49). Mukherjee et al. haben zum Beispiel entdeckt, dass eine Autoimmunreaktion eines Patienten auf den verabreichten Antikörper Mepolizumab stattgefunden hat. Diese neutralisierte zum Teil die Wirkung von Mepolizumab. Diese Beobachtung könnte eine Erklärung für den Wirkverlust von Mepolizumab bei einigen Patienten im Verlauf sein (50).

Im folgenden Abschnitt werden die bereits durchgeführten Real life Untersuchungen der beiden Antikörper beleuchtet.

3.5.1 Mepolizumab

In einer 2018 veröffentlichten Publikation haben Bagnasco et al. ein Patientenkollektiv untersucht, welches mit Mepolizumab behandelt wurde. Ziel der Arbeit war es, die Patientencharakteristika mit denen der klinischen Studien zu vergleichen. Hierfür wurde eine retrospektive Datenanalyse von 65 Patienten mit SEA vorgenommen. Im Mittel waren die Patienten 56 Jahre alt und somit älter als die Patientenkollektive in den großen klinischen Studien (DREAM 46 Jahre, MENSA und SIRIUS 50 Jahre). Im

Kollektiv von Bagnasco et al. waren weniger als die Hälfte weiblich. Die Baseline FEV₁ lag im Mittel bei 73%. Hier fanden sich signifikante Unterschiede zu den klinischen Studien. Der Mittelwert war bei der SIRIUS Studie 58,7%, bei der MENSA Studie 61% und 60% in der DREAM Studie.

Zum Untersuchungszeitpunkt lag eine weitaus höhere Bluteosinophilie im Patientenkollektiv vor. Diese war im Mittel bei 653/ μ L, in allen klinischen Studien lagen die Werte signifikant darunter (SIRIUS Studie 240/ μ L, bei der MENSA Studie 296/ μ L und 253/ μ L in der DREAM Studie).

Die mittlere Rate an Exazerbationen lag bei drei im vergangenen Jahr in der italienischen Kohorte und unterschied sich nicht signifikant von denen der SIRIUS Studie, aber von der DREAM und MENSA Studie.

Auch unterschied sich die Dosis an OCS. So hatten 53 von 65 Patienten einen mittleren Tagesverbrauch von 9,2 mg. Nur in der DREAM Studie war der Tagesverbrauch ähnlich mit 10,76 mg. Signifikant höher lagen die Tagesdosen in der SIRIUS Studie mit 13,7 mg und in der MENSA Studie mit 13,2 mg.

In der Diskussion stellen die Autoren heraus, dass das SEA eher eine Domäne der Erwachsenen ist und somit eine late-onset Asthmaform darstellt. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Wenzel et al. Im Real life Setting sollten die erhöhte Anzahl der eosinophilen Granulozyten die Grundlage für eine Therapie mit Mepolizumab darstellen. Auch diskutieren die Autoren einen sozioökonomischen Benefit, wenn es gelingt, die OCS Dosis bei Patienten mit SEA zu senken (51).

Im selben Jahr untersuchten Pelaia et al. in einer Beobachtungsstudie die Wirkung von Mepolizumab auf 14 Patienten mit SEA über sechs Monate. Alle Probanden zeigten ein unkontrolliertes Asthma trotz hohen ICS Dosen und der Gabe von OCS. Mepolizumab wurde alle vier Wochen verabreicht, in einer Dosis von 100 mg s.c.

Die untersuchten Parameter waren u.a. Veränderungen in der Häufigkeit von schweren Asthmaexazerbationen, der Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut, der FEV₁ und des FEV₁/FVC Quotienten, sowie der täglichen Dosis der OCS und der Symptomkontrolle mittels ACT Fragebogen.

In der kleinen Gruppe konnte eine signifikante Reduktion der Asthmaexazerbationen beobachtet werden. Auch zeigte sich eine signifikante Reduktion der eosinophilen

Granulozyten von 647 Zellen/ μ L \pm 275 Zellen/ μ L auf 99 Zellen/ μ L \pm 40 Zellen/ μ L ($p < 0,001$).

Die Werte in der Spirometrie stiegen ebenfalls signifikant an. So konnte eine Verbesserung der FEV₁ von 1,4 L \pm 0,45 L auf 1,7 L \pm 0,48 L ($p < 0,001$) und eine Verbesserung des FEV₁/FVC Quotient von 61,5 % \pm 9 % auf 65 % \pm 9,2 % ($p < 0,001$) beobachtet werden. Die tägliche Dosis der OCS wurde signifikant von 24,1 mg \pm 10,36 mg auf 1,78 mg \pm 3,82 mg gesenkt ($p < 0,0001$). 11 von 14 Patienten konnten komplett die OCS absetzen. Diese Verbesserungen resultierten in einer Zunahme der Asthmakontrolle, was einer Punktzahlzunahme im ACT von 13,6 Punkte \pm 3 Punkte auf 20,1 Punkte \pm 1,94 Punkte ($p < 0,0001$) entspricht. Zusammenfassend kommen Pelaia et al. zu dem Schluss, dass Mepolizumab eine effektive Add-on Therapiemöglichkeit bei Patienten mit SEA darstellt und die Ergebnisse weitestgehend mit denen der großen Zulassungsstudien übereinstimmen. So schienen etwa eine erhöhte Bluteosinophilie zu Beginn der Therapie mit einer höheren Ansprechrate auf Mepolizumab assoziiert zu sein. Ein Unterschied stellte die Verbesserungen im Bereich der Spirometrie dar. Hier waren jedoch selbst in den Zulassungsstudien die Werte inkonsistent. In der DREAM Studie konnte keine signifikante Verbesserung der FEV₁ gesehen werden, wohl aber in der MENSA Studie. Den größten Vorteil der IL-5 Antikörpertherapie sehen Pelaia et al. darin, dass die Anzahl der Exazerbationen signifikant reduziert, somit Hospitalisierungen und erhöhte Gaben an systemisch wirkenden Steroiden vermieden werden konnten. Dies ist deckungsgleich mit der SIRIUS Studie (52).

In einer deutschen Untersuchung in Hannover von Drick et al. wurde 2018 ein Patientenkollektiv von 42 Patienten mit SEA retrospektiv untersucht, die mindestens sechs Monate lang mit Mepolizumab behandelt wurden. Intention der Untersuchung war es, einen klinischen Effekt durch die Therapie zu untersuchen und mögliche Kriterien für ein Therapieansprechen herauszuarbeiten. Hierzu führten die Autoren den Begriff des Responders ein, also die Patienten, die auf die Therapie mit Mepolizumab ansprechen. Dabei mussten zwei der drei folgenden Kriterien vorliegen: Eine Verbesserung der FEV₁ $>$ 12 % oder $>$ 0,2 L, eine Reduktion der eosinophilen Granulozyten $<$ 150 Zellen/ μ L oder $<$ 80 % der Baselinewerte, sowie die Bewertung der Patienten selbst.

Es konnten 76 % der Patienten als Responder klassifiziert werden. In dieser Gruppe zeigten sich im Vergleich zur Non-Responder Gruppe signifikante Zunahmen der FEV₁ und im ACT. Signifikant gesenkt werden konnte die tägliche OCS Dosis. Als nicht wegweisend für ein Ansprechen auf die Therapie wurden das Geschlecht, der BMI und die Baselinewerte der eosinophilen Granulozyten im Blut bewertet. Die Autoren ordneten die drei Kriterien als sinnvoll ein, um ein Ansprechen der Therapie mit Mepolizumab zu bewerten (53).

In einer japanischen Beobachtungsstudie von Kurosawa et al. wurde eine 48-wöchige Gabe von 100 mg Mepolizumab s.c. alle vier Wochen bei 32 Patienten mit SEA untersucht. Die Hälfte des Kollektivs war weiblich, das mediane Alter war 68 Jahre bei den Männern und 57,9 Jahre bei den Frauen. Mindestens zwei schwere steroidpflichtige Exazerbationen im vergangenen Jahr mussten vorliegen und eine hochdosierte ICS Therapie initiiert worden sein. 9 der 16 Patienten nahmen dauerhaft OCS ein, um die Asthmakontrolle aufrechtzuerhalten. Eine Bluteosinophilie von 150 Zellen/ μ L beim Screening oder 300 Zellen/ μ L im vergangenen Jahr musste vorliegen. Raucher, Patienten mit unkontrollierten Komorbiditäten und Patienten, welche eine schlechte Therapieadhärenz in der Vergangenheit gezeigt hatten, wurden ausgeschlossen. Die gemessenen Parameter waren Veränderungen in der FEV₁, der Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut und des Gesamt-IgE. Es konnte eine signifikante Verbesserung der FEV₁ gezeigt werden. Diese stieg von 69,4 % \pm 11,8 % auf 72,3 % \pm 9,1 % ($p < 0,05$). Ebenfalls signifikant war die Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut. Bei den neun Patienten mit dauerhafter OCS Einnahme konnte diese komplett abgesetzt werden. Es wurden keine signifikanten Veränderungen im Gesamt-IgE festgestellt (54).

3.5.2 Benralizumab

Pelaia et al. untersuchten 2019 den Effekt von Benralizumab auf 13 Patienten mit SEA (55). Sie konnten beobachten, dass bereits nach vier Wochen Therapie mit Benralizumab signifikante Veränderungen auftraten. So konnte innerhalb des kurzen Zeitraums ein massiver Abfall der eosinophilen Granulozyten beobachtet werden. Damit verbunden waren Verbesserungen im ACT und in der FEV₁. Auch konnten bei allen 13 Patienten die OCS komplett abgesetzt werden.

In einer japanischen Studie von Numata et al., welche 2020 erschienen ist, wurden 24 Patienten mit SEA retrospektiv untersucht. Sie erhielten 30 mg Benralizumab s.c. über einen Beobachtungszeitraum von eineinhalb Jahren. 11 der 24 Patienten wechselten nach einem Nicht-ansprechen von Mepolizumab zu der Benralizumabtherapie. Die Patienten hatten mindestens zwei steroidpflichtige Exazerbationen im vergangenen Jahr, zeigten eine Bluteosinophilie im Screening von mindestens 150 Zellen/ μ L oder von 300 Zellen/ μ L im vergangenen Jahr, wobei dieser Punkt nach bereits erfolgter Mepolizumabgabe wegfiel, und wurden dauerhaft mit OCS oder bereits einem anderen Biologikum behandelt. Ziel der Untersuchung war die Beschreibung der Effekte der Therapie mit Benralizumab. Eine signifikante Reduktion konnte in der Zahl der eosinophilen Granulozyten beobachtet werden und dies unabhängig davon, ob bereits vorher mit Mepolizumab therapiert wurde. Bei beiden Patientengruppen konnte eine vollständige Reduktion beobachtet werden. Bei 33% der Patienten konnte eine Verbesserung der FEV₁ > 0,2 L gezeigt werden, was als klinisch bedeutsam gewertet wurde. Betrachtet man das Gesamtkollektiv, zeigte sich jedoch keine signifikante Verbesserung. Der FeNO- Wert zeigte einen steigenden Trend, jedoch ebenfalls nicht signifikant. Die tägliche OCS Dosis lag in der Gruppe ohne vorige Mepolizumab Gabe bei 6,1 mg und fiel nach der Beobachtungszeit auf 3 mg. Im ACT wurde eine nicht signifikante Erhöhung der Punktzahl von 19,2 Punkte auf 20,3 Punkte verzeichnet. Hierbei muss beachtet werden, dass bereits vor der Gabe von Benralizumab ein teilweise kontrolliertes Asthma vorlag (56).

3.5.3 Mepolizumab und Benralizumab

Voelker et al. untersuchten in Minnesota in einer retrospektiven Studie 63 Patienten mit SEA, wovon 55 Patienten eine Therapie mit Mepolizumab, zwei Patienten Benralizumab und neun Patienten nach einem Wechsel von Mepolizumab zu Benralizumab letzteres erhalten haben. Ziel der Untersuchung war es, die klinischen Effekte einer Anti-IL-5 Therapie, die sowohl Mepolizumab als auch Benralizumab beinhaltet, im Real life Setting zu untersuchen. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 25 Monate. Es konnte eine signifikante Reduktion der medianen täglichen OCS von 15 mg auf 0 mg ($p < 0,001$) beobachtet werden. Auch fielen die eosinophilen Granulozyten von 610 mg/dl auf 110 mg/dl nach 24 Monaten signifikant ab. Jedoch konnten keine signifikanten Änderungen des Gesamt-IgE, sowie der Lungenfunktionsparameter FEV₁ und des FEV₁/FVC Quotienten gefunden werden.

Die FeNO-Werte in ppb zeigten zwar eine abnehmende Tendenz, welche jedoch nicht signifikant war (62 ppb vs. 34,9 ppb nach 24 Monaten) (57).

In einer finnischen retrospektiven Studie von Kotisalmi et al. wurde untersucht, welche klinischen Effekte eine Anti-IL-5 Therapie mit Reslizumab, Mepolizumab und Benralizumab im Vergleich zu einer Anti-IgE basierten Therapie mit Omalizumab, zeigt. Hierzu sind 64 Patienten untersucht worden, wovon 22 Omalizumab, 13 Reslizumab, 24 Mepolizumab und fünf Benralizumab erhielten. Die mittlere Behandlungsdauer der Anti-IL-5 Therapie erstreckte sich über zwölf Monate. Auch hier konnten signifikante Reduktionen der eosinophilen Granulozyten beobachtet werden. Signifikant war auch die Zunahme der FEV₁ von 2,27 L auf 2,44 L ($p=0,014$). Im ACT wurden signifikante Verbesserungen von 15,6 Punkte auf 20,1 Punkte beobachtet ($p<0,001$). Wiederum keine signifikante Reduktion konnte in den FeNO-Werten und im Gesamt-IgE gefunden werden. In der Zusammenfassung legen sich die Autoren fest, dass die Resultate aus den großen klinischen Zulassungsstudien im Real life Setting bestätigt werden konnten (58).

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 155 Probanden in meine Untersuchungen eingeschlossen. Die Patienten stellten sich entweder neu vor oder waren schon längere Zeit in Behandlung in der Spezialsprechstunde Schweres Asthma der Asthmaambulanz der Klinischen Forschung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz.

Geprüft wurde, ob die Indikation für eine Anti-IL-5 Therapie besteht. Die Kriterien für das Vorliegen des schweren eosinophilen Asthmas (siehe Abschnitt 2.3) mussten erfüllt sein. Kamen die Patienten hierfür in Frage, wurden Sie hinsichtlich ihrer derzeitigen Asthmamedikation befragt und, ihr Einverständnis vorausgesetzt, über die Gabe der Antikörpermedikamente aufgeklärt.

4.2 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden im Rahmen der Baselineuntersuchung - vor Beginn der Therapie- und nach vier Monaten Therapie untersucht. Der folgende Ablauf war bei beiden Terminen gleich.

Zuerst wurde die Erhebung der Anamnese durchgeführt. Wichtige Faktoren in der Anamnese waren Körpergröße und -gewicht, der BMI, die Anzahl der Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten und die Nutzung der Controllermedikation, vor allem der ICS und, falls vorhanden, OCS Dosen.

Exazerbationen galten als eine Verschlechterung des Asthmas, die mit einer mehrtägigen Einnahme eines Cortisonpräparats behandelt werden musste oder zu einer Hospitalisierung führte. Nahmen Patienten bereits OCS ein, galt eine Verschlechterung des Asthmas dann als vorhanden, wenn mindestens eine doppelte Dosis der OCS einzunehmen war, um die Asthmakontrolle wiederzuerlangen. Im Anschluss erhielten die Patienten zwei Fragebögen zur Beurteilung der Asthmakontrolle und einen Fragebogen zur asthmabezogenen Lebensqualität. Daraufhin wurde den Patienten Blut zur Bestimmung der Anzahl der eosinophilen Granulozyten, des Gesamt-IgE, und der Konzentration des eosinophilen kationischen Proteins (ECP) abgenommen. ECP ist ein zytotoxischer und neurotoxischer Eiweißstoff, der von eosinophilen Granulozyten gebildet wird und zur

Verlaufsbeurteilung bei Asthma-Patienten hilfreich sein kann, um das Erkrankungsgeschehen bzw. das Ansprechen auf spezifische Behandlungsmaßnahmen zu beurteilen. Die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten im Blut und des ECP waren im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit besonders relevant. Die IgE-Bestimmung erfolgte zum Nachweis einer Allergiekomponente. Im Rahmen einer Lungenfunktionsdiagnostik wurde eine Ganzkörperplethysmographie durchgeführt, gefolgt von einem bronchialen Reversibilitätsnachweis mit dem raschwirksamen Beta2-Mimetikum (SABA) Salbutamol. Ferner wurde die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) bestimmt und eine Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden mit Excel erfasst.

4.3 Lungenfunktion

Die Messung der Lungenfunktion erfolgte durch eine Ganzkörperplethysmographie und mit einer Ruhespirometrie. Diese Untersuchungen ermöglichen das Erkennen von obstruktiven, restriktiven oder kombinierten Ventilationsstörungen. Mit der Spirometrie können die mobilisierbaren Atemvolumina und Luftflussgeschwindigkeiten gemessen werden.

Hierbei waren von besonderem Interesse:

- die FEV_1 , welche das Atemvolumen darstellt, das nach maximaler Inspiration innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann; der Normalwert liegt bei >80% des alters- und geschlechtsspezifischen Normalwerts
- die FVC, welches das Atemvolumen darstellt, das nach maximaler Inspiration unter maximaler Geschwindigkeit expiriert werden kann; der Normalwert ist alters- und geschlechtsabhängig
- der FEV_1/FVC Quotient oder Tiffeneau-Index oder relative Einsekundenkapazität, welches das Verhältnis der Einsekundenkapazität zur Vitalkapazität darstellt; der Normalwert liegt bei >70%

Diese Werte sind verringert, wenn eine Obstruktion der Atemwege vorliegt. Um eine Reversibilität nachzuweisen, wird eine prä- und postbronchodilatator Messung durchgeführt. Hierbei erhalten die Patienten nach der ersten Messung einen Hub eines

SABA-Sprays. Durch die bronchodilatatorische Wirkung sollten bei Asthmapatienten ein Anstieg des FEV₁ nach 10 Minuten, also in der postbronchodilatator Messung, um 0,2 L und 12% des Ausgangswertes zu beobachten sein. Bei Patienten mit schwerem Asthma kann dieser Nachweis negativ ausfallen. Begründet wird dies durch ein Remodeling der Atemwege, welches zu einer Steifigkeit der Bronchien führt.

Durch die Bodyplethysmographie können die im Thorax befindlichen Luftvolumina bestimmt werden. Die für meine Untersuchungen relevanten Parameter sind:

- die totale Lungenkapazität (TLC), welche das Volumen in der Lunge nach maximaler Inspiration beschreibt; der Normalwert ist alters- größen-, gewichts- und geschlechtsabhängig
- den rTot, der Atemwegswiderstand, der die Relation des Atemflusses zum erforderlichen Alveolardruck beschreibt; Werte über 0,3 kPa//s werden als pathologisch erhöht beurteilt

Die TLC wird funktionell in die VC und in das Residualvolumen (RV) unterteilt. Die VC kann, wie bereits oben erwähnt, durch die Spirometrie erfasst werden. Das RV ist der Anteil, der nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt. Liegt eine Atemwegsobstruktion vor, kommt es zu einer Überblähung der Lunge und zu einer Zunahme des RV und somit der TLC.

Die Kombination aus einem nicht oder nur gering erhöhtem Atemwegswiderstand rTot mit einem in der Relation deutlich stärker verminderten FEV₁ kann auf das Vorliegen einer Obstruktion der kleinen Atemwege hinweisen. Bei Patienten mit Asthma korreliert dieses Verhältnis positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung (59)

Messprinzip und praktische Durchführung

Der Bodyplethysmograph ist eine luftdichte Kammer oder Kabine. Diese hat ein bekanntes Volumen. Dort befindet sich eine Vorrichtung zur Druckmessung. Der Patient sitzt innerhalb der Kammer und die Tür wird verschlossen. Er erhält eine Nasenklammer und umschließt mit dem Mund ein Mundstück, das über einen Schlauch mit dem Messapparat verbunden ist. Der Patient sollte fünf bis sechs In- und Expirationen durchführen, dabei werden die Atemschleifen aufgezeichnet und das Gerät kalibriert sich. Das Luftvolumen innerhalb der Kammer entspricht dem Kammervolumen minus dem Körpervolumen des Patienten, das aus der Körpermasse

(kg) abgeleitet wird. Der Messapparat hat einen Verschluss, der den Atemstrom des Patienten unterbrechen kann. Hinter dem Verschluss befindet sich eine zweite Vorrichtung zur Druckmessung. Wenn nun der Atemstrom durch den Verschluss unterbrochen ist und somit keine Strömung herrscht, dann bestehen im gesamten Thoraxraum auch keine Druckunterschiede mehr. Somit kann bei der zweiten Messvorrichtung, hinter dem Verschluss am Mundstück, der Druck im Alveolarraum gemessen werden. Nun gibt es zwei separierte geschlossene Lufträume: die Kammer, deren Volumen bekannt ist, und den intrathorakalen Raum, dessen Volumen unbekannt ist. Gemäß dem Boyle-Mariotteschen Gesetz gilt, dass das Produkt aus Druck und Volumen konstant ist. Nach dem Verschließen des Mundstücks muss der Patient weitere Atembewegungen ausführen. Dadurch entstehen in der Kammer und im intrathorakalen Raum Volumenveränderungen. Es kann nun das intrathorakale Volumen berechnet werden. Dies wird von dem Computer automatisch ausgeführt. Im Anschluss wird die Tür der Kabine geöffnet und bei dem Patienten wird die Spirometrie durchgeführt. Hierzu umschließt er wieder das Mundstück mit dem Mund und angelegter Nasenklammer. Anschließend wird er nach fünf bis sechs normalen In- und Expirationen aufgefordert maximal auszuatmen. Nach der vollständigen Expiration soll der Patient schnell und maximal inspirieren. Dieses Volumen soll er dann schnell und maximal expirieren. Werden die beiden Verfahren nun kombiniert, können die oben genannten Parameter erfasst und Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Ventilationsstörung gezogen werden (60).

Auswertung

Die Auswertung der beiden Verfahren erfolgt am Computer. Die erhobenen Werte werden direkt im Anschluss der Messung auf dem Bildschirm angezeigt und geben Rückschlüsse auf das Ausmaß der Atemwegsobstruktion zum Zeitpunkt der Messung. Alle gemessenen Werte sind abhängig von Alter, Körpergröße und -gewicht und von der Mitarbeit des Patienten.

4.4 Messung der Diffusionskapazität (DLCO)

Mithilfe des Parameters der Diffusionskapazität wird die Fähigkeit der Lunge beschrieben, Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid an der Alveolar-Kapillar-Schranke auszutauschen. Für die Messung wird Kohlenstoffmonoxid verwendet. Synonyme Begriffe der Diffusionskapazität sind DLCO oder T_{LCO} (für diffusion capacity / transfer factor of the lung for carbon monoxide).

Die Werte, die erfasst wurden, sind:

- die DLCO, welcher die Kohlenstoffmonoxid-Menge beschreibt, die pro Zeiteinheit und Partialdruckdifferenz die Blut-Luft Schranke passiert
- der DLCO/VA oder Krogh-Index, welcher das Verhältnis der aufgenommenen Gasmenge zur ventilierten Luft abbildet.

Messprinzip

Die Erfassung der Diffusionskapazität erfolgt in einem Bodyplethysmographen. Der inspirierten Luft wird eine definierte Menge von Kohlenstoffmonoxid hinzugefügt. Normalerweise kommt dieses Gas nicht in der Atemluft vor und ist in den verwendeten Mengen gesundheitlich unbedenklich. Kohlenstoffmonoxid hat eine 200fach höhere Affinität zum Hämoglobin und tritt ebenso wie der Sauerstoff über die Wand der Alveolen ins Blut über. Im Anschluss kann nach einer festgelegten Zeit die Konzentration des Kohlenstoffmonoxids in der expirierten Luft erfasst werden. Über die Differenz der eingeatmeten Konzentration zur abgeatmeten Konzentration des Gases können Rückschlüsse auf die Diffusionskapazität der Lunge geschlossen werden. Je geringer der Gehalt von Kohlenstoffmonoxid in der Ausatemluft ist, desto mehr wurde von dem Gas aufgenommen und desto höher ist die Diffusionskapazität der Lunge.

Praktische Durchführung

Der Patient sitzt mit einer Nasenklemme in der Kabine des Bodyplethysmographen. Zuerst erfolgen normale Atemzüge. Auf Aufforderung atmet der Patient maximal aus. Nun soll er so tief wie möglich inspirieren. In der Phase der maximalen Expiration wird der Luft das Kohlenmonoxid beigemischt, sodass er die definierte Menge Kohlenstoffmonoxid maximal einatmet. Nun soll er die Luft für acht bis zehn Sekunden

anhalten. In dieser Zeit diffundiert das Gas in das Blut des Patienten. Nach Ablauf der Zeit erfolgt die Messung in forcierter maximaler Ausatmung.

Auswertung

Die Auswertung der Diffusionskapazitätsmessung erfolgt automatisiert am Computer. Beurteilt wurden hierbei die oben genannten Parameter. Die Werte der Diffusionskapazität können Auskunft über das eventuelle Bestehen einer Diffusionsstörung geben. Bei Patienten mit Asthma ist die DLCO normal bis erhöht. Je höher die Schwere des Asthmas, desto höher sind die Werte der DLCO. In der Literatur wird diskutiert, dass es im Verlauf einer schweren Asthmaerkrankung zur Erhöhung des negativen Drucks im Thorax während der Inspiration kommt. Somit gelangt mehr Blut in den Thorax und wird mit Kohlenstoffmonoxid beladen. Auch finden durch Regulationsmechanismen eine erhöhte Perfusion der oberen Lungenabschnitte, also der normalerweise weniger belüfteten Areale, statt. Somit ergibt sich ein erhöhtes Ventilations-/ Perfusionsverhältnis. Findet sich eine Verringerung der DLCO und des DLCO/VA, kann dies ein Hinweis auf eine verlängerte Diffusionsstrecke sein. Dies ist der Fall bei einer Lungenfibrose. Ist die DLCO verringert und der DLCO/VA normal, deutet dies auf eine Verminderung der Diffusionsfläche hin, wie sie bei einem Lungenemphysem auftritt (61).

4.5 Stickstoff im Atemexhalat (FeNO)

Bousquet et al. haben 1990 in einer Untersuchung der Bronchien von Patienten mit schwerem Asthma herausgefunden, dass bei Patienten mit einer hohen Last an eosinophilen Granulozyten in den Atemwegen eine erhöhte Krankheitsaktivität vorliegt (22). Da die histologische Probengewinnung ein invasives Verfahren ist, wurde nach anderen möglichen Biomarkern gesucht. Hierbei kristallisierten sich das FeNO und die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut heraus. Der Gehalt an Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft, oder kurz FeNO, spiegelt den Grad der asthmatischen Atemwegsentzündung und die Aktivierung eosinophiler Granulozyten wider und ist somit ein Marker für die eosinophile Entzündungsreaktion im Körper, respektive der Atemwege (62). In der Gruppe der Patienten mit schwerem refraktärem Asthma kann die Messung des FeNO somit zu einer Zuordnung zum SEA Phenotyp führen. Auch sind erhöhte FeNO-Werte ein prädiktiver Marker für zukünftige

Asthmaexazerbationen (63).

Wiederholte FeNO-Messungen im Verlauf können sowohl einen Hinweis auf das Ansprechen der entzündungshemmenden Therapie geben als auch notwendige Erhöhungen der Medikamentendosen (64). Jedoch ist der Nutzen der FeNO-Messung in der Literatur umstritten. Beispielsweise konnte in der DREAM Studie beobachtet werden, dass es bei allen Studienarmen zu keiner relevanten Veränderung des FeNO kam (38). Yancey et al. folgerten daraus zu Recht, dass die FeNO Messung nicht primär geeignet ist um Veränderung der durch IL-5 ausgelösten Entzündungsreaktionen anzuzeigen (65).

Messprinzip und praktische Durchführung

Die Messung des ausgeatmeten NOs ist ein nicht-invasives Verfahren. Das ausgeatmete Stickstoffmonoxid wird mittels eines Messgerätes erfasst. Zunächst erfolgt eine tiefe Ausatmung. Anschließend soll der Patient tief über das Gerät einatmen. Das Messgerät hat einen Filter, welches das eingeatmete Stickstoffmonoxid aus der Umgebungsluft entfernt. Hierdurch wird gewährleistet, dass eine erhöhte Konzentration in der Umgebung nicht zum Verfälschen der Messwerte führt. Um die Messung durchzuführen erfolgt eine langsame, gleichmäßige Ausatmung über das Gerät. Um eine valide Messung sicherzustellen, soll der Patient eine stabile Ausatemphase aufweisen. Dies wird über eine optische und farblich kodierte Rückmeldung auf dem Gerät sichergestellt. Der Patient soll über zwei bis drei Sekunden versuchen, durch eine ausreichende starke Expiration einen Balken im grünen Bereich zu halten.

Auswertung

In der Asthmaambulanz wird das Gerät Vivatmo der Firma Bosch verwendet. Das Resultat des Tests ist anschließend auf dem Display sichtbar und kann abgelesen werden. Hohe FeNO-Werte ab >50 ppb gelten als diagnostisch bedeutsam für das Vorliegen einer Atemwegsentzündung.

4.6 Eosinophile Granulozyten und ECP

Bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma finden sich erhöhte Werte der eosinophilen Granulozyten im Blut, im Sputum und in den Atemwegen. Bei Letzteren erfolgt der Nachweis über eine BAL oder eine Gewebeprobe der Atemwege. Die Gesamtzahl der Zellen korreliert mit der Schwere der Erkrankung und ist ein Marker für zukünftige Exazerbationen (22). Ebenfalls dient die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten als Indikator für eine Therapie mit einem der diskutierten Antikörper.

Das Interleukin-5, welches von Th2 positiven Lymphozyten und Zellen des angeborenen Immunsystems gebildet wird, spielt die zentrale Rolle in der Aktivierung der eosinophilen Granulozyten.

Als Grenzwert für die Therapie mit Mepolizumab wurden 150 Zellen/ μ L gewählt und für Benralizumab 300 Zellen/ μ L. Ab 150 Zellen/ μ L Blut wird im Allgemeinen von einer Eosinophilie gesprochen.

Kommt es zu einer Aktivierung der eosinophilen Granulozyten, erfolgt deren Degranulation. Hierdurch werden toxische Stoffe wie das Major Basic Protein oder das Eosinophile kationische Protein (ECP) freigesetzt. Diese induzieren das Zugrundegehen der Atemwegsepithelzellen und verstärken den inflammatorischen Prozess (22). Das ECP wird daher als Marker für die Aktivität der eosinophilen Granulozyten angesehen und wird in dieser Untersuchung als Verlaufsparemeter unter der Anti-IL5 Therapie gewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Bestimmung der Zahl der eosinophilen Granulozyten und des ECP in einer peripheren Blutprobe vorgenommen.

Praktische Durchführung

Den Patienten wurde periphervenös Blut abgenommen und die Blutprobe mit den Patientendaten versehen. Zur Bestimmung der Werte ist es anschließend ins Zentrallabor der Universität Mainz gebracht worden.

Auswertung

Mit einer Bestimmung des großen Blutbilds wurde die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten erfasst. Die angewandte Methode ist eine Laserstreulichtmessung. Die Bestimmung des ECP erfolgte mittels Immunoassay.

4.7 IgE

Die Bestimmung der IgE-Antikörper dient dem Nachweis einer allergischen Komponente des Asthmas. Diese Antikörper werden nach einer Sensibilisierung auf ein Allergen von spezialisierten B-Zellen, den Plasmazellen gebildet. Die Antikörper zirkulieren im Blut und können durch eine Serumprobe bestimmt werden.

Kommt es zum Zusammentreffen der IgE-Immunglobuline mit Mastzellen in der Bronchialschleimhaut, setzen die Mastzellen Stoffe frei, welche die Entzündungsreaktion stimulieren.

Buhl et al. beobachteten, dass auch bei nicht-allergischen Asthmapatienten der IgE-Spiegel im Blut erhöht sein kann (26). So wurden vor allem bei Rauchern erhöhte Konzentrationen festgestellt. Das IgE kann in der Gesamtmenge bestimmt werden und/oder Allergen-spezifisch. Um eine allergische Komponente des Asthmas zu erfassen wird der Grenzwert bei 100 IU/ml gewählt.

Praktische Durchführung

Den Patienten wurde peripherenös Blut abgenommen und die Blutprobe mit den Patientendaten versehen. Zur Bestimmung der Werte ist es anschließend ins Zentrallabor der Universität Mainz gebracht worden.

Auswertung

Die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgte mittels Immunturbidimetrie.

4.8 Erhebung der Lebensqualität und der Asthmakontrolle

Um den subjektiven Status der Lebensqualität und der Asthmakontrolle zu vergleichen und messbar zu machen, wurden den Patienten in dieser Untersuchung drei Fragebögen zur Erhebung der Asthmakontrolle ausgehändigt. Ziel der Erhebung ist die Erfassung der Veränderung unter der Anti-IL-5 Therapie. Die Patienten erhielten nach Erhebung der Anamnese die drei Fragebögen ausgehändigt und sollten diese unter ruhigen Bedingungen ausfüllen und wieder zurückgeben.

4.8.1 Der miniAQLQ zur Erfassung der Lebensqualität

Der miniAQLQ wurde von Juniper et al. entwickelt (66). Er entstand aus der Intention heraus, bei Asthmapatienten in Studien, bzw. in der Langzeitbehandlung ein verlässliches Instrument zu haben, um die Lebensqualität zu erfassen. Dieser Fragebogen hat insgesamt 15 Items. Die Fragen decken insgesamt vier Bereiche ab. Fünf dieser Fragen zielen auf die vom Patienten bemerkten Symptome ab, wie z.B. Dyspnoe, vier Fragen sollen die Beeinträchtigung im Alltag ermitteln, drei Fragen beziehen sich auf das Gefühlserleben, wie z.B. Ängste im Zusammenhang mit der Erkrankung und weitere drei Fragen sollen dem Untersucher Aufschluss über umweltbedingte Einflussfaktoren auf die Erkrankung des Patienten geben. Die Fragen zielen auf den Zeitraum der letzten 14 Tagen ab. Der Patient ordnet der zutreffenden Antwort eine Zahl zu. Diese Zahlen sind Häufigkeiten zugeordnet, wobei die 1 für „immer“ steht und die 7 für „nie“. Die Zahlen dazwischen sind abgestufte Häufigkeiten.

Auswertung

Die vom Patienten vergeben Zahlen wurden addiert, um den Gesamtwert des miniAQLQ zu ermitteln. Ebenfalls sind die einzelnen Untergruppen, die der Fragebogen abfragt, zusammenaddiert worden und geben so Aufschluss über die einzelnen Bereiche der Lebensqualität der Patienten. Die Durchschnittswerte der Baseline- und der 4- Monatsuntersuchung sind zur Auswertung miteinander verglichen worden. Höhere Werte in der 4-Monatsevaluation stellen eine Verbesserung im jeweiligen Bereich dar.

4.8.2 ACQ-5 Fragebogen zur Erfassung der Asthmakontrolle

Der ACQ wurde von Juniper et al. entwickelt (67). Ziel dieses Fragebogens ist die Erfassung der Asthmakontrolle in klinischen Studien und in der Praxis. Der ACQ-5 ist eine modifizierte Version des ursprünglichen ACQ. Letzterer enthält zwei Fragen zu Nutzung der Asthmathherapie und zum aktuellen FEV₁ Wert. Der ACQ-5 hat fünf Items. Erfragt werden das Auftreten von Asthmabeschwerden in der Nacht und die Schwere der Symptome am Morgen sowie die Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten und das Auftreten von Dyspnoe und Pfeifen in der Brust über den Tag. Alle Fragen beziehen sich auf die letzten sieben Tage. Der Patient hat sieben Antwortmöglichkeiten und jeder Antwort sind die Zahlen 0-6 zugeordnet. Nach Ausfüllen des Fragebogens wird der Mittelwert berechnet. Ein Score von 0 Punkten wird mit kontrolliert bewertet, ein Score von 6 Punkten als unkontrolliert.

Auswertung

Bei Gesamtpunktzahlen $\geq 1,5$ Punkten wurde das Asthma als unkontrolliert eingestuft (68).

4.8.3 ACT Fragebogen zur Erfassung der Asthmakontrolle

Der ACT-Fragebogen wurde für die Erfassung der Asthmakontrolle in der klinischen Praxis konzipiert (69). Der Fragebogen enthält fünf Items, zu denen je fünf Antwortmöglichkeiten gegeben sind. Diese Antwortmöglichkeiten werden mit den Zahlen 1-5 bewertet. Abgefragt werden die Symptome der Asthmaerkrankung bei Tag und Nacht, die Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens, die Häufigkeit der Benutzung der Bedarfsmedikation und die subjektive Kontrolle über das Asthma. Das Zeitintervall, welches durch den ACT abgedeckt wird, sind die letzten vier Wochen. Nachdem der Patient den Fragebogen ausgefüllt hat, ergibt sich das Ergebnis durch Addition der durch den Patienten vergebenen Punkte. Der Score reicht von 5 Punkten = schlechte Asthmakontrolle bis hin zu 25 Punkten = komplette Asthmakontrolle.

Auswertung

Der ermittelte Score wurde laut den GINA Kriterien für Asthmakontrolle wie folgt eingeteilt:

- ≤ 19 Punkte = unkontrolliertes Asthma
- ≥ 20 Punkte = kontrolliertes Asthma

4.9 Einteilung in Responder und Non-Responder

Nachdem die 4-Monatsuntersuchungen abgeschlossen waren, wurden die Patienten in eine der beiden Gruppen „Responder“ oder „Non-Responder“ eingeteilt. Hierbei war das Ansprechen auf die Therapie entscheidend. Es mussten mehrere Kriterien erfüllt sein. Das erste Kriterium war die subjektive Verbesserung der Asthmakontrolle, welche mit den Fragebögen ermittelt wurde. Als nächstes zählte die Verbesserung der Lungenfunktionsparameter als Kriterium. Hier wurden vor allem die FEV₁ Werte herangezogen. Entscheidend waren Verbesserungen von >12% oder >200 ml. Das letzte Kriterium war die Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut. Für die Erfüllung mussten diese auf Werte <150/ μ L kommen oder um 80% gesenkt worden sein. Die genannten Kriterien wurden auch von Drick et al. bei einer klinischen Studie zur Effektivität einer Anti-IL-5 Therapie genutzt (53).

4.10 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit Excel erfasst und mit SPSS ausgewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika vor Biologika-Therapie

Zu Beginn erfolgt eine Beschreibung des untersuchten Gesamtkollektivs anhand der unterschiedlichen Patientencharakteristika.

5.1.1 Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI

Von den 155 untersuchten Patienten waren 59 männlich (38,1%) und 96 weiblich (61,9%). Im Mittel waren die Patienten 54,7 Jahre alt (SD $\pm 13,84$ Jahre), wogen 79,94 kg (SD $\pm 18,52$ kg) bei einer Größe von 169,83 cm (SD $\pm 9,2$ cm). Somit ergab sich ein durchschnittlicher BMI von 27,63 kg/m².

	Männlich	Weiblich	Gesamt	
Anzahl	59 (38,1 %)	96 (61,9 %)	155 (100%)	
	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Alter in Jahren	54,77	$\pm 13,84$	17	87
Größe in cm	169,83	$\pm 9,2$	152	196
Gewicht in kg	79,94	$\pm 18,52$	47	152
BMI in kg/m ²	27,63	$\pm 5,66$	16	49

Tabelle 1: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (a)

5.1.2 Lungenfunktion

Zu Beginn der Untersuchung zeigten sich bei der Erhebung der Lungenfunktionsparameter im Mittel eine FEV₁ von 1,84 L/s (SD±0,71 L/s), bzw. eine FEV₁ von 63,22% des Sollwertes (SD±19,58%) und eine FVC von 2,82 L (SD±0,94 L), bzw. eine FVC von 79,41% des Sollwertes (SD±18,25%). Durchschnittlich lag der Tiffeneau-Index im Patientenkollektiv bei 60,14 % (SD±12,24 %). Die Patienten zeigten im Mittel einen Atemwegswiderstand von 0,54 kPa//s (SD±0,32 kPa//s), bzw. 180,63% (SD±107,66%). Die TLC lag im Durchschnitt bei 6,32 L (SD±1,39 L), bzw. prozentual bei 108,22% vom Sollwert (SD±18,89%). Die durchgeführten Diffusionskapazitätsmessungen zeigten einen mittleren DLCO- Wert von 6,05 mmol/min/kPa (SD±2,16 mmol/min/kPa), bzw. 68,11% vom Sollwert (SD±20,2%).

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
FEV ₁ in L	1,84	± 0,71	0,6	4,74
FEV ₁ in %	63,22	± 19,58	26	124
FVC in L	2,82	± 0,94	0,97	6,16
FVC in %	79,41	± 18,25	35	130
Tiffeneau-Index in %	60,14	± 12,24	27,51	96,36
R _{tot} in kPa//s	0,54	± 0,32	0,06	1,96
R _{tot} in %	180,63	± 107,66	19	652
TLC in L	6,32	± 1,39	2,8	10,07
TLC in %	108,22	± 18,89	60	188
DLCO in mmol/min/kPa	6,05	± 2,16	1,11	11,97
DLCO in %	68,11	± 20,2	15	109

Tabelle 2: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (b)

5.1.3 eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE

Der mittlere Anteil an exhalierem NO betrug 52,24 ppb (SD±43,62 ppb). Die Patienten zeigten im Durchschnitt einen ECP-Gesamtwert von 48,23 µg/L (SD±46,36 µg/L), ein Gesamt-IgE von 442,43 IU/ml (SD±1059 IU/ml), sowie eine Zahl von 544,73 eosinophilen Granulozyten pro µL Blut (SD±448,25 Zellen/µL).

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Eosinophile Granulozyten /µL Blut	544,73	± 448,25	0	2397
FeNO in ppb	52,24	± 43,62	6	207
ECP in µg/L	48,23	± 46,36	3	264
Gesamt-IgE in IU/ml	442,43	± 1059,57	2,39	8578,2

Tabelle 3: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (c)

5.1.4 Exazerbationen und Corticosteroidtherapie

Die Patienten hatten in den vergangenen zwölf Monaten im Durchschnitt 5,1 Exazerbationen (SD±3,11). Die tägliche inhalative Steroiddosis lag bei 1441,27 µg BDP-Äquivalent (SD±751,49 µg). Im Gesamtkollektiv nahmen 89 Patienten am Anfang der Untersuchung dauerhaft OCS ein. Die tägliche Dosis lag im Durchschnitt bei 12,13 mg (SD±17,87 mg).

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Anzahl der Exazerbationen	5,1	± 3,11	1	12
ICS in µg BDP-Äquivalent	1441,27	± 751,49	200	6000
OCS in mg Prednisolonäquivalent	12,13	± 17,87	0	160

Tabelle 4: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (d)

5.1.5 Asthmakontrolle und Lebensqualität

Die Auswertung der Fragebögen zur Erhebung der Asthmakontrolle ergab im Schnitt eine Punktzahl von 12,24 (SD±4,72) im ACT und eine Punktzahl von 3,4 im ACQ-5 (SD±1,33).

Im Mittel lag der Gesamtpunktwert des miniAQLQ-Fragebogens bei 3,31 (SD±1,02). Die Mittelwerte der einzelnen Unterpunkte teilten sich wie folgt auf. Der miniAQLQ_{Symptome} lagen/liegt bei 3,11 Punkten (SD±1,1), der miniAQLQ_{Tätigkeiten} bei 3,41 Punkten (SD±1,32), der miniAQLQ_{Gefühle} bei 3,16 Punkten (SD±1,37) und der miniAQLQ_{Umwelt} bei 3,67 Punkten (SD±1,48).

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
ACT in Punkten	12,24	± 4,72	3,31	3,11
ACQ-5 in Punkten	3,4	± 1,33	0,2	6
miniAQLQ _{Gesamt} in Punkten	3,31	± 1,02	1,1	6,4
miniAQLQ _{Symptome} in Punkten	3,11	± 1,1	1	6,6
miniAQLQ _{Tätigkeiten} in Punkten	3,41	± 1,32	1	6,5
miniAQLQ _{Gefühle} in Punkten	3,16	± 1,37	1	6,7
miniAQLQ _{Umwelt} in Punkten	3,67	± 1,48	1	7

Tabelle 5: Patientencharakteristika im Gesamtkollektiv (e)

5.2 Patientencharakteristika aufgeteilt nach Biologika-Therapie

Im folgenden Abschnitt sind die Baseline Patientencharakteristika aufgeteilt nach der Antikörpertherapie aufgeführt.

5.2.1 Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI

Parameter	Mepolizumab		Benralizumab	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Männlich	46	42,6	13	27,7
Weiblich	62	57,4	34	72,3
	Mittelwert ± SD		Mittelwert ± SD	
Alter in Jahren	54,23 ± 14,17		56,02 ± 13,11	
Größe in cm	169,95 ± 8,67		169,55 ± 10,43	
Gewicht in kg	79,55 ± 18,19		80,85 ± 19,42	
BMI in kg/m ²	27,43 ± 5,32		28,11 ± 6,41	

Tabelle 6: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und BMI

Chi-Quadrat Test

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Geschlecht und dem erhaltenen Antikörper durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem erhaltenen Antikörper; $\chi^2 (1) = 3,10$, $p = 0,105$.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Pearson Chi-Quadrat	3,1	1	,105
Gültige Fälle	155		

Tabelle 7: Chi Quadrat Test Therapie und Geschlecht

5.2.2 Lungenfunktion

	Mepolizumab	Benralizumab
Parameter	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
FEV ₁ in L	1,84 \pm 0,71	1,79 \pm 0,73
FEV ₁ in %	63,22 \pm 19,58	63,42 \pm 18,89
FVC in L	2,82 \pm 0,94	2,69 \pm 0,92
FVC in %	79,41 \pm 18,25	78,86 \pm 17,52
Tiffeneau- Index in %	60,14 \pm 12,24	62,37 \pm 10,86
R _{tot} in kPa//s	0,52 \pm 0,3	0,58 \pm 0,37
R _{tot} in %	174,71 \pm 101,01	194,21 \pm 121,66
TLC in L	6,49 \pm 1,38	5,91 \pm 1,35
TLC in %	110,17 \pm 18,71	103,75 \pm 18,72
DLCO in mmol/min/kPa	6,29 \pm 2,23	5,5 \pm 1,91
DLCO in %	70,17 \pm 21,01	63,4 \pm 17,55

Tabelle 8: Lungenfunktion

5.2.3 Eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE

	Mepolizumab	Benralizumab
Parameter	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Eosinophile Granulozyten /μL Blut	504,54 ± 421,33	638,22 ± 497,74
FeNO in ppb	53,3 ± 42	49,06 ± 48,76
ECP in μg/L	48,42 ± 48,26	47,8 ± 42,09
Gesamt IgE in IU/ml	493,02 ± 1212,26	322,86 ± 545,03

Tabelle 9: FeNO, eosinophile Granulozyten, ECP und Gesamt-IgE

5.2.4 Exazerbationen und Corticosteroidtherapie

	Mepolizumab	Benralizumab
Parameter	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Anzahl der Exazerbationen	5,33 ± 3,22	4,6 ± 2,8
ICS in μg BDP-Äquivalent	1424,85 ± 815,79	1479,83 ± 579,23
OCS in mg Prednisolonäquivalent	12,91 ± 19,9	10,33 ± 12,09

Tabelle 10: Exazerbationen und Corticosteroidtherapie

5.2.5 Asthmakontrolle und Lebensqualität

	Mepolizumab	Benralizumab
Parameter	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
ACT in Punkten	12,33 \pm 4,72	12,02 \pm 4,81
ACQ-5 in Punkten	3,35 \pm 1,33	3,51 \pm 1,49
miniAQLQ _{Gesamt} in Punkten	3,33 \pm 1,02	3,27 \pm 1,02
miniAQLQ _{Symptome} in Punkten	3,16 \pm 1,1	3,02 \pm 1,1
miniAQLQ _{Tätigkeiten} in Punkten	3,48 \pm 1,32	3,23 \pm 1,38
miniAQLQ _{Gefühle} in Punkten	3,19 \pm 1,37	3,06 \pm 1,38
miniAQLQ _{Umwelt} in Punkten	3,58 \pm 1,48	3,88 \pm 1,61

Tabelle 11: ACT, ACQ-5, miniAQLQ

5.3 Anteil der Responder auf die Biologika-Therapie

Je nach Ansprechen auf die Therapie wurde eine Einstufung in Responder und Non-Responder eingeteilt (siehe Kapitel Material und Methoden).

In dem Patientenkollektiv gab es insgesamt 133 Responder, dies entspricht bezogen auf das Gesamtkollektiv 85,8%. Dementsprechend wurden 22 Patienten als Non-Responder eingestuft, was einem Prozentwert von 14,2% entspricht.

5.3.1 Mepolizumab

In der Gruppe der 108 Patienten, die Mepolizumab erhielten, gab es 91 Responder, was 84,3% entspricht. Demgegenüber wurden 17 Patienten als Non-Responder eingestuft (15,7%). Auf das Gesamtkollektiv bezogen, ergeben sich 58,7 % Responder und 11 % Non-Responder.

5.3.2 Benralizumab

Die kleinere Gruppe der 47 Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurde, hatte einen Responder-Anteil von 89,4% und einen Non-Responder Anteil von 10,6%. Betrachtet man das Gesamtkollektiv ergeben sich hier 27,1 % Responder und 3,2 % Non-Responder.

Parameter	Mepolizumab		Benralizumab	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Responder	91	84,3	42	89,4
Non- Responder	17	15,7	5	10,6

Tabelle 12: Responderstatus in den Therapiegruppen

Ergebnisse

Chi-Quadrat Test

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen dem Responderstatus und dem erhaltenen Antikörper durchgeführt.

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Responderstatus und dem erhaltenen Antikörper; $\chi^2(1) = 0,7$, $p = 0,403$.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Pearson Chi- Quadrat	,70	1	,464
Gültige Fälle	155		

Tabelle 13: Chi-Quadrat Test Responder und Therapie

5.4 Vergleich zwischen den Antikörpern

Der nachfolgende Abschnitt beschäftigt sich nur mit den Respondern in den jeweiligen Therapiegruppen. Die Antikörper wurden gegenübergestellt und die Differenz der Mittelwerte zwischen Baseline und nach vier Monaten betrachtet. Mittels einer t-Testung wurde die Differenzen der beiden Antikörper hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht.

5.4.1 Lungenfunktion

Die beobachtete Differenz zwischen den Therapiegruppen bezüglich der FEV₁ in L, der FVC in L, des Atemwegwiderstandes in kPa/L/s, der TLC in L und der DLCO in mmol/min/kPa war nicht signifikant.

	Mepolizumab	Benralizumab	
Parameter	Mittlere Differenz + SD	Mittlere Differenz + SD	p-Wert
FEV ₁ in L	0,24 ± 0,46	0,22 ± 0,48	0,791
FEV ₁ in %	14,99 ± 28,06	15,5 ± 31,38	0,937
FVC in L	0,23 ± 0,62	0,2 ± 0,56	0,766
FVC in %	10,59 ± 24,64	8,92 ± 22,7	0,856
R _{tot} in kPa/L/s	-0,01 ± 0,24	-0,08 ± 0,25	0,149
R _{tot} in %	5,68 ± 49,1	-2,55 ± 45,1	0,147
TLC in L	0,04 ± 0,67	0,35 ± 0,91	0,055
TLC in %	1,43 ± 10,73	8,51 ± 23,18	0,069
DLCO in mmol/min/kPa	0,13 ± 1,12	0,41 ± 1,42	0,286
DLCO in %	7,25 ± 45,46	17,23 ± 58,3	0,329

Tabelle 14: Vergleich der Lungenfunktion

5.4.2 Eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE

Die Differenz der eosinophilen Granulozyten in Zellen/ μ L, des ECP in μ g/L und des Gesamt-IgE in IU/ml zwischen den beiden Therapiegruppen zeigte keine Signifikanz. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen hinsichtlich des exhalieren Stickstoffmonoxid festgestellt werden ($p = 0,005$).

	Mepolizumab	Benralizumab	
Parameter	Mittlere Differenz + SD	Mittlere Differenz + SD	p-Wert
Eosinophile Granulozyten in Zellen/ μ L	-451,72 \pm 440,72	-539,79 \pm 588,11	0,36
FeNO in ppb	-10,05 \pm 34,1	17,5 \pm 51,71	0,005
ECP in μ g/L	-34,25 \pm 49,59	-18,95 \pm 57,17	0,152
Gesamt-IgE in IU/ml	-42,3 \pm 286,33	-103,99 \pm 316,68	0,296

Tabelle 15: Vergleich der eosinophilen Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE

5.4.3 Corticosteroidtherapie

Hinsichtlich der ICS-Therapie und der OCS-Therapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen nach vier Monaten festgestellt werden.

	Mepolizumab	Benralizumab	
Parameter	Mittlere Differenz + SD	Mittlere Differenz + SD	p-Wert
ICS in μ g BDP-Äquivalent	21,98 \pm 222,01	-24,39 \pm 272,75	0,304
OCS in mg Prednisolonäquivalent	-4,59 \pm 3,76	-5,82 \pm 7,61	0,993

Tabelle 16: Vergleich der Corticosteroidtherapie

5.4.4 Asthmakontrolle und Lebensqualität

In der Auswertung der Fragebögen ACT, ACQ-5 und des miniAQLQ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Mepolizumab und Benralizumab gefunden werden.

	Mepolizumab	Benralizumab	
Parameter	Mittlere Differenz + SD	Mittlere Differenz + SD	p-Wert
ACT in Punkten	5,92 ± 5,26	6,58 ± 5,82	0,568
ACQ-5 in Punkten	-1,55 ± 1,25	-1,76 ± 1,78	0,537
miniAQLQ _{Gesamt} in Punkten	1,24 ± 1,12	1,49 ± 1,34	0,315
miniAQLQ _{Symptome} in Punkten	1,51 ± 1,31	1,93 ± 1,39	0,143
miniAQLQ _{Tätigkeiten} in Punkten	0,99 ± 1,4	1,35 ± 2,36	0,426
miniAQLQ _{Gefühle} in Punkten	1,55 ± 1,82	1,84 ± 1,56	0,437
miniAQLQ _{Umwelt} in Punkten	0,76 ± 1,53	0,76 ± 1,67	1

Tabelle 17: Vergleich der Asthmakontrolle und der Lebensqualität

5.5 Effekte nach 4 Monaten Antikörpertherapie

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage, welche Effekte die Therapie mit Mepolizumab und Benralizumab in der Untersuchung gezeigt haben. Im Mittelpunkt stehen die Antikörper und deren beobachtete Wirkung in dem Patientenkollektiv. Es sind nur die Responder einbezogen worden. Als Therapieeffekte sind die Mittelwertdifferenzen der beobachteten Parameter zu Beginn und nach vier Monaten Antikörpertherapie. Diese sind mittels eines gepaarten t-Test hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht worden.

5.5.1 Lungenfunktion

Unter Mepolizumabtherapie zeigte sich eine signifikante Zunahme der FEV₁ um 0,24L (SD±0,46L, p<0,001), eine Zunahme der FVC um 0,23 L (SD±0,62, p<0,001) und eine Zunahme des FEV₁/FVC Quotienten um 2,96 % (SD±6,76 %, p<0,001). Die Effekte von Mepolizumab auf den Atemwegswiderstand, auf die TLC und auf die DLCO waren nicht signifikant.

Sowohl die FEV₁ (M=0,22 L, SD±0,48 L, p=0,006), die FVC (M=0,2L, SD±0,56L, p=0,027), der Atemwegswiderstand (M=0,8 kPa//s, SD±0,25 kPa//s, p=0,04) und die TLC (M=0,35 L, SD±0,91 L, p=0,016) zeigten nach der Benralizumabtherapie signifikante Änderungen. Die Differenz des Tiffeneau-Index und der DLCO war nicht signifikant.

Die Untersuchungswerte für die Lungenfunktion sind in der Tabelle auf Seite 55 dargestellt.

Ergebnisse

Parameter	Mepolizumab					Benralizumab				
	MW Baseline	MW 4-Monate	Absolute Differenz	Relative Differenz	p-Wert	MW Baseline	MW 4-Monate	Absolute Differenz	Relative Differenz	p-Wert
FEV ₁ in L	1,92 ± 0,7	2,16 ± 0,8	0,24 ± 0,46	12,5%	<0,001	1,82 ± 0,75	2,04 ± 0,83	0,22 ± 0,48	12,1%	0,006
FVC in L	2,96 ± 0,92	3,19 ± 0,97	0,23 ± 0,62	7,7%	0,001	2,73 ± 0,93	2,92 ± 1,03	0,2 ± 0,56	7%	0,027
Tiffeneau- Index in %	59,48 ± 12,61	62,45 ± 12,99	2,97 ± 6,76	5%	<0,001	63,38 ± 10,46	64,46 ± 12,53	1,08 ± 9,15	1,7%	0,449
R _{tot} in kPa/L/s	0,48 ± 0,25	0,47 ± 0,24	- 0,01 ± 0,24	- 2,1%	0,501	0,53 ± 0,27	0,45 ± 0,21	- 0,08 ± 0,25	- 15,1%	0,04
TLC in L	6,5 ± 1,38	6,54 ± 1,36	0,04 ± 0,67	0,6%	0,538	5,85 ± 1,39	6,2 ± 1,37	0,35 ± 0,91	6%	0,016
DLCO in mmol/ min/kPa	6,52 ± 2,09	6,65 ± 1,96	0,13 ± 1,12	2%	0,322	5,56 ± 1,82	5,97 ± 1,56	0,41 ± 1,42	7,4%	0,13

Tabelle 18: Effekte der Antikörper auf die Lungenfunktion

5.5.2 Eosinophile Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE

Die Therapieeffekte von Mepolizumab auf die eosinophilen Granulozyten ($M = -451,72$ Zellen/ μL Blut, $SD \pm 440,72$ Zellen/ μL Blut, $p < 0,001$), auf den ausgeatmeten Anteil von Stickstoffmonoxid ($M = -10,04$ ppb, $SD \pm 34,1$ ppb, $p = 0,015$) und auf das ECP ($M = -34,25$ $\mu\text{g/L}$, $SD \pm 49,59$ $\mu\text{g/L}$, $p < 0,001$) waren signifikant. Die Abnahme des Gesamt-IgE um 42,3 IU/ml war nicht signifikant.

Es zeigte sich nach der Benralizumab-Therapie eine signifikante Abnahme der eosinophilen Granulozyten um 539,79 Zellen/ μL Blut ($SD \pm 588,11$ Zellen/ μL Blut, $p < 0,001$). Keine signifikanten Änderungen zeigten das FeNO, das ECP und das Gesamt-IgE.

5.5.3 Corticosteroidtherapie

Es gab keine signifikante Änderung der mittleren ICS-Dosis nach 4 Monaten Mepolizumabtherapie. Hingegen konnte eine signifikante mittlere Dosisabnahme der OCS um 4,6 mg ($SD \pm 3,76$ mg, $p < 0,001$) beobachtet werden.

Nach 4 Monaten Benralizumabtherapie gab es keinen signifikanten Unterschied in der mittleren ICS-Dosis. Der durchschnittliche Verbrauch an oralen Corticosteroiden nahm im Mittel um 5,82 mg ab ($SD \pm 7,61$ mg). Dieser Effekt war signifikant ($p < 0,002$).

Die Tabelle auf Seite 57 zeigt die Effekte der Antikörpertherapien auf die Marker der eosinophilen Granulozyten, FeNO, ECP und Gesamt-IgE und die Corticosteroidmedikation.

Ergebnisse

Parameter	Mepolizumab					Benralizumab				
	MW Baseline	MW 4-Monate	Absolute Differenz	Relative Differenz	p-Wert	MW Baseline	MW 4-Monate	Absolute Differenz	Relative Differenz	p-Wert
Eos in Zellen/ μ L	527,26 \pm 444,79	75,54 \pm 56,42	- 451,72 \pm 440,72	- 85,7%	<0,001	639,33 \pm 457,83	99,55 \pm 399,7	- 539,79 \pm 588,11	- 84,4%	<0,001
FeNO in ppb	55,56 \pm 41,08	45,51 \pm 31,63	- 10,05 \pm 34,1	- 18,1%	0,015	35,73 \pm 29,14	53,23 \pm 58,2	17,5 \pm 51,71	48,9%	0,127
ECP in μ g/L	50,02 \pm 51,52	15,95 \pm 16,76	- 34,25 \pm 49,59	- 68,1%	<0,001	46,39 \pm 38,09	27,44 \pm 43,48	- 18,95 \pm 57,17	- 40,9%	0,058
IgE in IU/ml	373,34 \pm 1064,02	331,04 \pm 1200,31	- 42,3 \pm 286,33	- 11,3%	0,187	347,4 \pm 590,36	243,41 \pm 344,51	- 103,99 \pm 316,68	- 29,9%	0,053
ICS in μ g BDP-Äquivalent	1383,91 \pm 704,8	1405,89 \pm 725,46	21,98 \pm 222,01	1,6%	0,348	1481,37 \pm 586,49	1456,98 \pm 585,17	- 24,39 \pm 272,75	- 1,6%	0,57
OCS in mg Prednisolonäquivalent	9,94 \pm 5,66	5,35 \pm 4,12	- 4,59 \pm 3,76	- 46,2%	< 0,001	10,36 \pm 12,45	4,55 \pm 7,52	- 5,82 \pm 7,61	- 56,1%	0,002

Tabelle 19: Effekte der Antikörper auf die eosinophilen Granulozyten, FeNO, ECP, IgE und die Corticosteroidtherapie

5.5.4 Asthmakontrolle und Lebensqualität

Unter der Therapie mit Mepolizumab konnten in den Auswertungen des ACT ($M=-5,92$ Punkte, $SD\pm 5,26$ Punkte, $p<0,001$) und im ACQ-5 ($M=-1,55$, $SD\pm 1,25$, $p<0,001$) signifikante Änderungen beobachtet werden. Ferner zeigte sich auch im miniAQLQ_{Gesamt} ($M=1,24$, $SD\pm 1,12$, $p<0,001$) eine signifikante Zunahme der Punktzahl.

Ebenso zeigte die Benralizumab-Therapie in allen Fragebögen signifikante Änderungen der Punktzahlen. So zeigte sich im ACT im Mittel eine Zunahme um 6,58 Punkte ($SD\pm 5,82$ Punkte, $p<0,001$) und im ACQ-5 eine Abnahme um 1,76 Punkte ($SD\pm 1,78$ Punkte, $p<0,001$). Auch im miniAQLQ_{Gesamt} wurde eine signifikante Zunahme der Punktzahl um 1,49 Punkte ($SD\pm 1,34$ Punkte, $p<0,001$) beobachtet.

Auf der nachfolgenden Seite ist die Tabelle mit den Auswirkungen auf die Asthmakontrolle und die Lebensqualität abgebildet.

Ergebnisse

Parameter	Mepolizumab					Benralizumab				
	MW Baseline	MW 4-Monate	Absolute Differenz	Relative Differenz	p-Wert	MW Baseline	MW 4-Monate	Absolute Differenz	Relative Differenz	p-Wert
ACT in Punkten	12,8 ± 4,9	18,7 ± 5,1	5,9 ± 5,3	46,3%	<0,001	12,6 ± 4,9	19,2 ± 4,8	6,6 ± 5,8	52,1%	<0,001
ACQ-5 in Punkten	3,2 ± 1,3	1,7 ± 1,2	- 1,6 ± 1,3	- 47,8%	<0,001	3,3 ± 1,6	1,6 ± 1,2	- 1,8 ± 1,8	- 52,8%	<0,001
miniAQLQ _{Gesamt} in Punkten	3,4 ± 1,1	4,6 ± 1,3	1,2 ± 1,1	36,5%	<0,001	3,3 ± 1	4,8 ± 1,2	1,5 ± 1,3	45%	<0,001
miniAQLQ _{Symptome} in Punkten	3,2 ± 1,2	4,7 ± 1,4	1,5 ± 1,3	47,9%	<0,001	3 ± 1	4,9 ± 1,3	1,9 ± 1,4	64,6%	<0,001
miniAQLQ _{Tätigkeiten} in Punkten	3,7 ± 1,3	4,6 ± 1,5	1 ± 1,4	26,8%	<0,001	3,3 ± 1,5	4,7 ± 1,8	1,4 ± 2,4	40,9%	0,003
miniAQLQ _{Gefühle} in Punkten	3,3 ± 1,4	4,9 ± 1,4	1,6 ± 1,8	47,1%	<0,001	3,2 ± 1,4	5,1 ± 1,6	1,8 ± 1,6	57,5%	<0,001
miniAQLQ _{Umwelt} in Punkten	3,6 ± 1,5	4,4 ± 1,7	0,8 ± 1,5	20,9%	<0,001	4 ± 1,6	4,7 ± 1,4	0,8 ± 1,7	19,2%	0,015

Tabelle 20: Effekte auf die Asthmakontrolle und die Lebensqualität

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Dissertation war es, mögliche Unterschiede zwischen der Antikörpertherapie mit Mepolizumab und Benralizumab bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma im Real life Setting zu untersuchen, sowie die beobachteten Effekte der Antikörper mit denen der bereits in der Literatur beschriebenen zu vergleichen und einzuordnen.

Über die Hälfte des Patientenkollektivs war weiblich (61,9%), im Schnitt 54,7 Jahre alt und wies leichtes Übergewicht auf (BMI = 27,63 kg/m²). Diese Zahlen setzten sich auch nach Aufteilung in die beiden Antikörpergruppen fort.

Bezüglich der Lungenfunktion zeigten die Responder in der Mepolizumab-Gruppe signifikante Verbesserungen der FEV₁ um 12,5 %, der FVC um 7,7 % und des Tiffeneau-Index um 2,96 %. Die Effekte auf R_{tot}, DLCO und TLC waren nicht signifikant. Die Responder der Benralizumabtherapie zeigten in der Lungenfunktionsuntersuchung signifikante Zunahmen in der FEV₁ um 12,1 %, der FVC um 7 % und der TLC um 6 %. Eine signifikante Abnahme um 15,1 % konnte im R_{tot} beobachtet werden. Nicht signifikant waren wie in der Mepolizumabgruppe die Veränderungen der DLCO.

Die eosinophilen Granulozyten konnten nach vier Monaten Mepolizumabtherapie um 85,7 % gesenkt werden, auch das ECP und die FeNO zeigten signifikante Reduktionen um 68,1 %, bzw. 18,1 %. Der Effekt auf das Gesamt-IgE erwies sich als nicht signifikant. Nach Benralizumabtherapie zeigte sich eine signifikante Reduktion der eosinophilen Granulozyten um 84,4 %. Die Effekte auf FeNO, Gesamt-IgE und ECP waren nicht signifikant.

Hinsichtlich der Corticosteroidtherapie wurde in der Mepolizumabgruppe eine signifikante Reduktion der OCS Dosis um 46,2 % und in der Benralizumabgruppe um 56,1 % verzeichnet. Die ICS Dosis zeigte bei beiden Therapien keine signifikanten Änderungen.

Die subjektive Einschätzung der Asthmakontrolle und der Lebensqualität zeigte sowohl in der Mepolizumabgruppe als auch in der Benralizumabgruppe in allen Punkten signifikante Verbesserungen. So konnte nach Mepolizumabtherapie eine Zunahme um 5,92 Punkten im ACT gesehen werden. Im ACQ-5 zeigte sich eine Abnahme um 1,55 Punkte. Die Gesamtpunktzahl im miniAQLQ, die sich aus den Unterpunkten des miniAQLQ ableitet, erhöhte sich um 1,24 Punkte. Nach vier Monaten Benralizumabtherapie gaben die Patienten im ACT einen um 6,58 Punkte erhöhten und im ACQ-5 einen um 1,76 Punkten verringerten Gesamtwert an. Die Punktzahl im miniAQLQ_{Gesamt} zeigte eine Erhöhung um 1,49 Punkte.

Der Vergleich der beiden Antikörper hinsichtlich der Effekte auf die untersuchten Parameter erbrachte nur im Hinblick auf die FeNO-Werte einen signifikanten Unterschied. Hier zeigte sich eine Abnahme in der Mepolizumab Gruppe und eine Zunahme in der Benralizumabgruppe.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Im folgenden Teil werde ich die beobachteten Effekte der Antikörper in unserer Untersuchung mit den Effekten vergleichen, die in der Literatur beschrieben wurden. Hierzu betrachte ich sowohl die Ergebnisse aus den großen Zulassungsstudien der Antikörper als auch Ergebnisse aus Real World- Studien mit weitaus kleineren Kollektiven und ordne unsere Ergebnisse dort ein.

6.2.1 Effekt auf die eosinophile Entzündungsreaktion

6.2.1.1 Reduktion der eosinophilen Granulozyten

Die primäre Wirkung der beiden Antikörper resultiert in der Reduktion der eosinophilen Granulozyten im Blut und somit beim schweren eosinophilen Asthma in einer verringerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen.

In unserer Untersuchung war Mepolizumab in der Lage, nach vier Monaten Therapie die Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut durchschnittlich um 85,7% zu senken. Benralizumab senkte nach vier Monaten Therapie die Gesamtzahl um 84,4%.

Beide Therapien unterschieden sich in unseren Beobachtungen hinsichtlich der Reduktion der eosinophilen Granulozyten nicht signifikant voneinander ($p=0,36$)

Auf Basis der zuvor gemachten Überlegungen wäre eine höhere Depletionsrate in der Benralizumabgruppe zu erwarten gewesen, als in der Mepolizumabgruppe.

Ein möglicher Grund könnte die höheren Baselinewerte in der Benralizumabgruppe sein. Diese lag mit ca. 640 Zellen/ μ L höher als in der Mepolizumabgruppe, welche bei ca. 530 Zellen/ μ L war. Die absolute Reduktion war in der Benralizumabgruppe mit 540 Zellen/ μ L höher als in der Mepolizumabgruppe mit 450 Zellen/ μ L.

Betrachtet man also die absoluten Zahlen, so hat Benralizumab im Schnitt eine höhere Depletion der eosinophilen Granulozyten bewirkt als Mepolizumab. Aufgrund der ungleichen Gruppengröße sollte diese Beobachtung nicht zu hoch eingeschätzt werden.

Beide Antikörper sind in der Lage, die Bluteosinophilie signifikant zu beeinflussen. Dies wurde in einer Metaanalyse von Cabon et al bestätigt (70).

Benralizumab scheint signifikant häufiger eine komplette Depletion der Anzahl der eosinophilen Granulozyten zu bewirken. In den CALIMA und SIROCCO Studien konnten die Untersucher zeigen, dass Benralizumab in der Lage war, die Anzahl der eosinophilen Granulozyten auf 0 Zellen/ μ L, bzw. unter die Nachweisgrenze zu senken. Dieser Effekt trat bereits nach vier Wochen Therapie mit Benralizumab auf (42, 43). Ebenso klinisch signifikant waren die Beobachtung von Ghassemian et al. Sie konnten zeigen, dass sowohl Mepolizumab als auch Benralizumab in der Lage waren, die eosinophilen Granulozyten im Blut zu senken. Sie beobachteten außerdem, dass nach der Therapie mit Benralizumab die Anzahl der eosinophilen Granulozyten auf 0 Zellen/ μ L gesenkt wurde (71). Auch Laviolette et al. zeigten in ihrer Untersuchung eine komplette Depletion der eosinophilen Granulozyten nach zwölf Wochen Benralizumabtherapie (72). Den Effekt der kompletten Depletion der eosinophilen Granulozyten im Blut durch Benralizumab konnten wir nicht bestätigen.

Über die Effekte, die diese Reduktion mit sich bringt, bestehen unterschiedliche Beobachtungen, auf die ich im Folgenden eingehe.

6.2.1.2 Reduktion der Marker der eosinophilen Entzündung

Geht man davon aus, dass die Anti-IL-5-Therapie die Anzahl der eosinophilen Granulozyten senken kann, so sollten auch die Marker, welche eine Eosinophilie bzw. eine eosinophile Entzündung anzeigen, gesenkt werden. Hierzu betrachteten wir in unserer Untersuchung zwei potentielle Marker. Der erste Marker war das ECP. Dies wird vermehrt ausgeschüttet bei der Aktivierung der eosinophilen Granulozyten und dient somit als Gradmesser der Aktivität der eosinophilen Entzündung (22).

Wir konnten beobachten, dass Mepolizumab in der Lage war, eine signifikante Reduktion des ECP um ca. 68% zu erzielen. Benralizumab zeigte im Vergleich eine nicht signifikante Reduktion um ca. 40%. Der Effekt der beiden Therapien unterschied sich jedoch im Vergleich nicht signifikant.

Der exhalierete Anteil an NO war der zweite gemessene Marker. FeNO ist, wie bereits erwähnt, ein Marker der Entzündungsreaktion in den Atemwegen.

Im Mepolizumabkollektiv zeigte sich eine signifikante Reduktion des Anteils an NO in der Ausatemluft um 10,1 ppb ($p=0,015$). Im Gegensatz hierzu verzeichneten wir im Benralizumabkollektiv eine nicht signifikante Zunahme des FeNO nach vier Monaten um 17,5 ppb ($p=0,127$).

Es wäre theoretisch davon auszugehen, dass sich sowohl das ECP als auch die FeNO-Werte in unseren Messungen verringerten. In der durchgeführten Untersuchung konnten wir nur ersteres beobachten. Der höhere Effekt in der Senkung des ECP in der Mepolizumabgruppe könnte darin begründet sein, dass diese Gruppe mehr als doppelt so groß war wie die Benralizumabgruppe (91 vs. 42) und somit der beobachtete Effekt größer war.

Das Ergebnis der FeNO-Auswertung divergiert jedoch. Eine mögliche Erklärung für die Zunahme könnte die Messung der Werte sein. Das ECP wurde mittels einer Blutentnahme bestimmt, während die FeNO-Werte über die Ausatemluft bestimmt wurden. Bei Durchführung der FeNO-Messung berichteten einige Patienten über Probleme, einen konstant starken Ausatemstrom aufrechtzuerhalten. Als Folge hiervon konnten einige Auswertungen nicht übernommen werden und wurden somit als fehlend gewertet, was die Ergebnisse beeinflusste. Auch könnte die Verringerung der Corticosteroiddosen zu einem Anstieg des FeNO beitragen. Dies ist jedoch mit keiner Zunahme der Asthmabeschwerden oder einer Verschlechterung der

Asthmakontrolle assoziiert. Auch in der DREAM Studie zeigte sich, dass es nicht sinnvoll ist, FeNO als Marker für ein Ansprechen der Therapie mit Mepolizumab einzusetzen (38).

6.2.2 Effekt auf IgE

Der Wert des Gesamt-IgE stellt einen Marker für eine allergische Komponente des Asthmas dar. In unserer Untersuchung zeigte sich in beiden Therapiegruppen keine signifikante Reduktion des Gesamt-IgE. Eine Therapie, die gegen den IL-5 Signalweg gerichtet ist, scheint nur geringfügig auf das Gesamt-IgE einzuwirken.

Omalizumab ist ein Antikörper, der gegen IgE gerichtet ist und bereits seit längerer Zeit in der Therapie von Patienten mit schwerem allergischem Asthma eingesetzt wird (73).

6.2.3 Effekt auf die Lungenfunktion

6.2.3.1 FEV₁, FVC und Tiffeneau-Index

Durch die Reduzierung der eosinophilen Granulozyten im Blut sind die Anti-IL-5-Therapeutika in der Lage, die Entzündungsreaktion in den Atemwegen herabzusetzen und somit eine Verbesserung der Lungenfunktion zu erreichen.

Wir konnten beobachten, dass unter der Therapie mit Mepolizumab die FEV₁ nach vier Monaten im Schnitt absolut um 0,24 L anstieg, bzw. relativ um 12,5%. Auch im Benralizumabkollektiv zeigte sich eine Zunahme der FEV₁ nach vier Monaten absolut um 0,22 L, bzw. relativ um 12,1%. Beide Effekte waren signifikant. In der Mepolizumabgruppe konnte in der FVC eine signifikante Verbesserung um 0,23 L, bzw. 7,7% ($p=0,001$). Der Effekt von Benralizumab auf die FVC war ähnlich mit einer Verbesserung um 0,2 L, bzw. 7% ($p=0,027$).

Dies bestätigte die Beobachtungen in den großen Zulassungsstudien der Antikörper.

So zeigte sich in der DREAM Studie, in der aufsteigende Dosen Mepolizumab miteinander und mit einem Placebo verglichen wurden, eine Verbesserung der FEV₁ nach 52 Wochen Therapie um 0,12 L - 0,14 L (38). In der MENSA Studie konnte nach einer 32-wöchigen Gabe ebenfalls eine Zunahme der FEV₁ in der s.c. Gruppe um 0,98 L beobachtet werden (39). Die CALIMA Studie und die SIROCCO Studie untersuchten

beide als Phase 3 Studien die Effektivität und die Sicherheit von Benralizumab als add-on Therapie bei Patienten unter hohen ICS-Dosen und unzureichender Asthmakontrolle. Es zeigte sich in der CALIMA Studie - in der Gruppe der Patienten mit Baseline eosinophilen Granulozyten >300 Zellen/ μL - eine Verbesserung der FEV_1 zwischen 0,125 und 0,116 L nach 56 Wochen. Auch in der SIROCCO Studie stieg die FEV_1 nach 48 Wochen um 0,106 - 0,159 L (43,44).

Auch die Untersuchungen in Real life Settings zeigten weitgehende Verbesserungen der FEV_1 .

In einer Untersuchung mit Mepolizumab außerhalb der randomisierten, placebo-kontrollierten Studien zeigten Pelaia et al. eine signifikante Verbesserung der FEV_1 nach 24 Wochen Therapie um 0,312 L (52). Drick et al. konnten eine signifikante Verbesserung der FEV_1 nach einer Therapie mit Mepolizumab beobachten. So zeigte sich im Median eine Zunahme der FEV_1 um 0,6 L nach 12 Monaten (53). Numata et al. untersuchten die Wirkung von Benralizumab an 24 Patienten. So zeigte sich nach vier Monaten Antikörper-Gabe eine nicht signifikante Verbesserung der FEV_1 um 0,079 L ($p=0,07$). Interessant ist in dieser Untersuchung, dass die eosinophilen Granulozyten komplett depletiert werden konnten, es aber zu keiner Verbesserung der FEV_1 kam (56). Eine finnische Studie um Kotisalmi et al. fand heraus, dass eine Therapie gegen IL-5, bzw. dessen Rezeptor in der Lage war, die FEV_1 um 0,17 L zu verbessern. Die Aussage ist für unsere Untersuchung nur begrenzt verwertbar, da Mepolizumab und Benralizumab zusammengefasst in einer Gruppe analysiert wurden (58). Voelker et al. zeigten, dass weder Mepolizumab noch Benralizumab zu einer signifikanten Verbesserung von FEV_1 , FVC oder Tiffeneau-Index führten (57). Sie untersuchten insgesamt 64 Patienten, davon erhielten nur zwei Patienten Benralizumab, sodass sich die Aussagekraft der Wirkung auf die Lungenfunktionsparameter in Grenzen hält.

Die aufgeführten weltweiten Untersuchungen zeigen also eine überwiegende Verbesserung der Lungenfunktion, was wir mit unserer Untersuchung bestätigen konnten.

6.2.3.2 Effekte auf R_{tot}, TLC, DLCO

Wir konnten beobachten, dass die Wirkung von Mepolizumab auf den Atemwegswiderstand nicht signifikant war. So reduzierte sich R_{tot} nach vier Monaten Therapie um 2,1% (p=0,501). Im Benralizumabkollektiv zeigte sich hingegen eine signifikante Reduktion des Atemwegswiderstandes um 15,1% (p=0,04).

Auch die TLC zeigte in der Mepolizumabgruppe keine signifikante Verbesserung (0,04L / 0,6%; p=0,538). In der Benralizumabgruppe verbesserte sich die TLC signifikant um 6% im Vergleich zur Baseline (p=0,016).

Die DLCO zeigte in keiner der beiden Antikörpertherapien signifikante Verbesserungen.

Die festgestellten Änderungen könnten ein Anzeichen dafür sein, dass die Wirkung von Benralizumab auf die drei Parameter der Lungenfunktion stärker ausgeprägt ist, als die von Mepolizumab. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der stärkeren Depletion der eosinophilen Granulozyten und somit einer Verbesserung der Entzündungssituation in den Atemwegen.

Die ausbleibende Wirkung auf die DLCO könnte ein Hinweis auf den beginnenden Umbau der Atemwege sein. Diese zeigen je nach Schwere und Dauer der Asthmaerkrankung eine zunehmende Hyalinisierung und Versteifung, sodass die Diffusionskapazität empfindlich eingeschränkt ist. Dieser Zustand scheint Untersuchungen zufolge nicht reversibel zu sein (74).

Ein Vergleich der drei Lungenfunktionsparameter mit bereits durchgeführten Studien ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur erschwert möglich, da die meisten Studien als Outcomeparameter nur die FEV₁, die FVC und den Tiffeneau-Index betrachteten.

6.2.4 Effekte auf die Corticosteroidtherapie

6.2.4.1 ICS

Die ICS Therapie ist einer der Grundpfeiler der Asthmatherapie und steht in Stufe 1 der Asthmastufentherapie (siehe Kapitel 2.1.4.) Durch sie kann lokal die Entzündungsreaktion in den Atemwegen kontrolliert werden und sie sollten dauerhaft eingenommen werden.

Daher zeigte sich in unserem untersuchten Kollektiv keine signifikante Änderung der täglichen ICS-Dosis in den beiden Antikörpergruppen.

6.2.4.2 OCS

Ein zentraler Grund, weshalb Antikörper gegen spezifische Asthmaformen entwickelt und untersucht werden, ist es Möglichkeiten zu ergründen, den Patienten eine dauerhafte Therapie mit OCS zu ersparen. Die dauerhafte Einnahme von OCS, um das Asthma zu kontrollieren, bringt zahlreiche, zum Teil Lebensqualität verringernde und Lebenszeit verkürzende, Effekte mit sich (75),(76).

Daher liegt ein besonderes Augenmerk in den Studien um die beiden Therapieformen in der Untersuchung eines möglichen cortisonsparenden Effektes.

Bezieht man die bereits oben beobachteten Effekte auf die eosinophilen Granulozyten und auf die eosinophilen Entzündungsparameter ein, so kann man bereits theoretisch von einer Reduktion der OCS ausgehen.

Diese Hypothese konnten wir in unserer Untersuchung bestätigen.

Nach vier Monaten beobachteten wir eine signifikante Reduktion der täglichen OCS-Dosis in der Mepolizumabgruppe von 9,9 mg auf 5,35 mg, also einer Reduktion um 46,2 %. Auch in der Benralizumabgruppe zeigte sich eine Reduktion von 10,4 mg auf 4,6 mg. Dies entspricht einer Verringerung um 56 %. Beide Effekte unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,993$).

Unsere Beobachtungen hinsichtlich der täglichen OCS- Einnahme, bzw. deren Reduktion, decken sich mit den Ergebnissen in den Zulassungsstudien.

Für Mepolizumab konnte in der SIRIUS Studie nach 24 Wochen Therapie eine Verringerung der Cortisondosis um 16 % beobachtet werden (40). Auch in der ZONDA Studie, die den cortisonsparenden Effekt von Benralizumab untersuchte, zeigte sich eine Dosisreduktion der dauerhaft eingenommenen OCS-Dosis um bis zu 37% (45).

In einer 2019 durchgeführten Studie zeigten Bourdin et al. nach einem Matching der Patienten, welche in den ZONDA und SIRIUS-Studien behandelt wurden, einen nicht signifikanten Unterschied der beiden Therapien um 6,08% ($p=0,67$) (77). Pelaia et al. zeigten in ihrer Untersuchung eine Reduktion der täglichen OCS-Dosis von 24,11 mg auf 1,78 mg ($p<0,001$) nach 24 Wochen Mepolizumabtherapie. Auch zeigten sie, v.a. in der weiblichen Population, dass eine Gewichtsabnahme als Zusatzeffekt erfolgte. Dies wurde als Schritt hin zur Reduktion OCS-bedingter Nebenwirkungen betrachtet (53). In einer weiteren Untersuchung von Pelaia et al. konnte bereits nach der ersten Gabe Benralizumab eine signifikante Reduktion der täglichen OCS- Dosis erreicht werden (55). Auch Drick et al. zeigten signifikante Reduktionen der täglichen OCS in der Respondergruppe von Mepolizumab (53). Dies steht im Widerspruch zu der Untersuchung von Numata et al. Hier konnten die Autoren keine signifikante Reduzierung der täglichen OCS- Dosis nach Benralizumab beobachten, weder in der Gruppe der Patienten ohne vorherige Mepolizumab- Gabe noch in der Gruppe mit vorheriger Mepolizumab-Gabe (56).

6.2.5 Effekte auf die Asthmakontrolle und die Lebensqualität

Mithilfe der Fragebögen ACT, ACQ-5 und miniAQLQ können die subjektiven Einschätzungen hinsichtlich der Asthmakontrolle und der Lebensqualität erfragt und eingeschätzt werden. Aufgrund der beobachteten Effekte auf die Lungenfunktion, die Marker der eosinophilen Entzündung und den Cortisonverbrauch erwarteten wir eine Verbesserung in der Punktzahl der jeweiligen Tests.

Der ACT Test überprüft die Asthmakontrolle der letzten vier Wochen. Hierbei ist die Empfehlung, bei Patienten mit schwerem Asthma ab einem Punktwert < 16 das Asthma als unkontrolliert einzustufen (78). In der Mepolizumabgruppe zeigte sich eine signifikante Punktezunahme von 12,77 auf 18,68 Punkte ($p<0,001$) und auch in der Benralizumabgruppe stieg der Punktwerte von 12,61 auf 19,18 Punkte ($p<0,001$). Beide Therapien führten also im ACT Test von der Einstufung „unkontrolliertes Asthma“ zur Einstufung „kontrolliertes Asthma“. Beide Therapien unterschieden sich nicht signifikant im Effekt auf den ACT ($p=0,568$).

Der ACQ-5, der die Asthmakontrolle der letzten Woche abbildet, zeigt ab einem Punktwert von $>1,9$ ein unkontrolliertes Asthma an (78).

In unserem Kollektiv fiel der Punktwert im ACQ-5 nach vier Monaten Mepolizumabtherapie von 3,24 auf 1,69 Punkte ($p < 0,001$) und nach Benralizumabtherapie von 3,33 auf 1,57 Punkte ($p < 0,001$). Auch hier konnte unter beiden Therapien ein Übergang von unkontrolliertem Asthma hin zu kontrolliertem Asthma beobachtet werden.

Im miniAQLQ wird die asthmabezogene Lebensqualität der Patienten abgebildet und es gilt, je niedriger der Punktwert, desto schlechter war diese in den letzten zwei Wochen (66). Es konnte in unserer Untersuchung in allen Punkten des miniAQLQ eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden, was sich im miniAQLQ_{Gesamt} zeigt. Der Punktwert stieg im Mepolizumabkollektiv von 3,4 auf 4,64 Punkte ($p < 0,001$) und im Benralizumabkollektiv von 3,31 auf 4,8 Punkte ($p < 0,001$). Der Unterschied in den drei Tests zwischen beiden Therapiegruppen war nicht signifikant.

Unsere Ergebnisse decken sich mit den bisher gemachten Erfahrungen, sowohl in den placebo-kontrollierten randomisierten Studien als auch in den Real life Settings.

Busse et al. zeigten in einer Metaanalyse von elf Studien, hierunter die großen Zulassungsstudien der Antikörper, eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle im ACQ Test ($p < 0,05$) (79). Mepolizumab konnte in der Untersuchung von Drick et al. im ACT eine signifikante Verbesserung von 12 auf 17 Punkten in der Respondergruppe erzielen, Pelaia et al. zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung im ACT von 13,64 auf 20,07 Punkte (52, 53). Numata et al. konnten in ihrer Untersuchung keine signifikante Wirkung von Benralizumab auf den ACT Test feststellen, im Gegensatz zu Pelaia et al., die nach vier Wochen Benralizumab-Therapie eine Verbesserung im ACT von 15,31 auf 21,15 Punkten zeigen konnten (55, 56). Cabon et al. wiesen in ihrer Metaanalyse nach, dass Benralizumab einen höheren Effekt in der Verbesserung des ACQ-5 Tests aufweist als Mepolizumab (70).

Der miniAQLQ zur Bewertung der Lebensqualität findet derzeit weniger Beachtung in den durchgeführten Untersuchungen als der ACT oder der ACQ Score, sodass es keine verwertbaren Daten als Vergleich für die vorliegende Untersuchung gibt. Die größere Version des miniAQLQ, der AQLQ mit mehreren Frageitems, zeigte in der DREAM Studie nicht signifikante Verbesserungen (38)

7 Zusammenfassung und kritische Würdigung

Unsere Untersuchungen bestätigten im Großen und Ganzen die weltweit gemachten Erfahrungen und Erkenntnisse mit der Antikörpertherapie gegen IL-5 und den IL-5 Rezeptor. Unser selektiertes Kollektiv von Patienten, welche ein schweres eosinophiles Asthma klinisch, apparativ und laborchemisch aufweisen, profitieren von einer solchen Therapie.

Durch die Depletion der eosinophilen Granulozyten konnte bei der Mehrheit des von uns untersuchten Patientenkollektivs eine Verbesserung der Lebensqualität und der Asthmakontrolle beobachtet werden. Ferner kam es regelhaft zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und zu einer Reduktion der täglichen Steroiddosis. Somit stellen die Anti-IL-5 Therapeutika einen effektiven und sinnvollen Ansatz dar, bei Patienten mit SEA die Nebenwirkungen einer dauerhaften Steroidtherapie zur Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle zu reduzieren bzw. zu vermeiden.

Des Weiteren ist die Therapie mit Mepolizumab und Benralizumab ein großer Schritt in Richtung individualisierter Therapie, da direkt eine spezifische Subgruppe von Patienten mit schwerem Asthma behandelt werden kann.

Die besten Marker für ein Ansprechen auf eine solche Therapie stellen derzeit die Höhe der eosinophilen Granulozyten im Blut dar. Weitere Marker einer Atemwegsentzündung, bzw. eosinophilen Entzündung wie die FeNO-Werte und das ECP scheinen für sich genommen nicht ausreichend prädiktiv zu sein und sollten immer in der Zusammenschau mit der Klinik des Patienten betrachtet werden.

Weiterhin konnte nicht erfasst werden, weshalb es bei rund einem Fünftel des Patientenkollektivs zu einem Nichtansprechen auf die Therapie kam, in guter Übereinstimmung mit anderen Real life Untersuchungen. Ein Grund hierfür könnten andere aktuell noch nicht endgültig definierte und routinemäßig zu erfassende individuelle Patientencharakteristika und natürlich das Vorliegen von Overlap-Syndromen des Asthmas sein (z.B. Asthma-COPD-Overlap bei Zigarettenrauchenden Patienten), sodass eine Anti-IL-5 Therapie keine ausreichende Wirkung bei dieser Subgruppe zeigt (80).

Auch wird in der Literatur diskutiert, dass es bei einer Antikörpertherapie in einigen Fällen zur Bildung von Antikörpern gegen die Mepolizumab und Benralizumab

kommen kann (50). In welchem Zeitraum nach Beginn einer Antikörpertherapie es zu solchen Phänomenen kommen kann, ist derzeit nicht ausreichend untersucht.

Solche Patienten könnten von einem Wechsel von Mepolizumab zu Benralizumab profitieren, wie in einer Studie von Korn et al. untersucht wurde (81). Zudem kann in unserer Untersuchung keine Aussage über die Dauer der Effekte gemacht werden und ob es über einen längeren Zeitraum zu einer Abschwächung der Effekte kommt. Untersuchungen von Eger et al. legen nahe, dass die Effekte zumindest bis zu einem Zeitraum von zwei Jahren stabil zu sein scheinen (82).

8 Literaturverzeichnis

1. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
2. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(50):847-55.
3. Sears MR. Trends in the prevalence of asthma. *Chest*. 2014;145(2):219-25.
4. Henriette Steppuhn RK, Christa Scheidt-Nave. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017.
5. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2019, Kapitel 4 - Gesundheit (Internet). Zitiert am 20.04.2020.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, letzte Aktualisierung 2020. Zitiert am: 20.04.2020 URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/2020>.
7. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-38.
8. Juniper EF, Wisniewski ME, Cox FM, Emmett AH, Nielsen KE, O'Byrne PM. Relationship between quality of life and clinical status in asthma: a factor analysis. *Eur Respir J*. 2004;23(2):287-91.
9. Hartert TV, Speroff T, Togias A, Mitchel EF, Jr., Snowden MS, Dittus RS, et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):467-73.
10. Tough SC, Hessel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma*. 1998;35(8):657-65.
11. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(4):315-23.
12. Holgate ST. Cytokine and anti-cytokine therapy for the treatment of asthma and allergic disease. *Cytokine*. 2004;28(4-5):152-7.
13. Chung KF. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(1):4-10.
14. Ekstrom M, Nwaru BI, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: A nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy*. 2019;74(11):2181-90.
15. Tuft L, *Clinical Allergy*, 2nd Edition, Lea and Febiger, New York, 1949.
16. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Asthma, 4. Auflage, 1. Version. 2020.

17. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. DAeV. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Stand September 2017. Abgerufen am 26.03.2020. : AWMF online; 2017.
18. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):183-92.
19. Foster PS, Maltby S, Rosenberg HF, Tay HL, Hogan SP, Collison AM, et al. Modeling TH 2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma. *Immunol Rev.* 2017;278(1):20-40.
20. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood.* 1989;73(6):1504-12.
21. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1:S27-30.
22. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;323(15):1033-9.
23. Högger P. [Significance in therapy: beta-sympathomimetics in bronchial asthma]. *Pharm Unserer Zeit.* 2011;40(5):410-6.
24. Taube C, Bramlage P, Hofer A, Anderson D. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res.* 2019;5(4).
25. Bourdin A, Adcock I, Berger P, Bonniaud P, Chanson P, Chenivesse C, et al. How can we minimise the use of regular oral corticosteroids in asthma? *Eur Respir Rev.* 2020;29(155).
26. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J.* 2000;16(4):609-14.
27. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18(2):254-61.
28. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):22-37.
29. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
30. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(5):650-8.
31. de Groot JC, Storm H, Amelink M, de Nijs SB, Eichhorn E, Reitsma BH, et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016;2(2).
32. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017;49(5).
33. Smith DA, Minthorn EA, Beerah M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab, an anti-interleukin-5 monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(4):215-27.

34. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):113-8.
35. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 2019;10:1514.
36. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(11):1062-71.
37. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):973-84.
38. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-9.
39. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-207.
40. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-97.
41. Bundesausschuss G. Nutzenbewertung Mepolizumab, zitiert am 05.03.2021, https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-216/2018-12-06_Geltende-Fassung_Mepolizumab_D-211.pdf. 2016.
42. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β (2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115-27.
43. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41.
44. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58.
45. Bundesausschuss G. Nutzenbewertung Benralizumab, zitiert am 05.03.2021, https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-347/2018-08-02_Geltende-Fassung_Benralizumab_D-341.pdf. 2018.
46. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1125-32.
47. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate

Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(1):38-46.

48. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(39):663-8.

49. Heffler E, Paoletti G, Giorgis V, Puggioni F, Racca F, Del Giacco S, et al. Real-life studies of biologics used in asthma patients: key differences and similarities to trials. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):951-8.

50. Mukherjee M, Lim HF, Thomas S, Miller D, Kjarsgaard M, Tan B, et al. Airway autoimmune responses in severe eosinophilic asthma following low-dose Mepolizumab therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:2.

51. Bagnasco D, Milanese M, Rolla G, Lombardi C, Bucca C, Heffler E, et al. The North-Western Italian experience with anti IL-5 therapy and comparison with regulatory trials. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):34.

52. Pelaia C, Busceti MT, Solinas S, Terracciano R, Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:1-5.

53. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):119.

54. Kurosawa M, Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):40-5.

55. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Terracciano R, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101830.

56. Numata T, Miyagawa H, Nishioka S, Okuda K, Utsumi H, Hashimoto M, et al. Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: a retrospective, real-life study. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):207.

57. Voelker D, Almodallal Y, Scrogin MD, Lim K, Keogh K, Patel A, et al. Newer Biological Agents in the Treatment of Severe Asthma: Real-World Results from a Tertiary Referral Center. *Lung.* 2020;198(4):653-9.

58. Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, Toppila-Salmi S, Kauppi P. A comparison of biologics in the treatment of adults with severe asthma - real-life experiences. *Asthma Res Pract.* 2020;6:2.

59. Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):20.

60. Haber P. Lungenfunktion und Spiroergometrie,

Interpretation und Befunderstellung unter Einschluss der arteriellen Blutgasanalyse: Springer Verlag; 2013.

61. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.

62. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15.
63. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1249-55.
64. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2163-73.
65. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1509-18.
66. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999;14(1):32-8.
67. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
68. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616-21.
69. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
70. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129-38.
71. Ghassemian A, Park JJ, Tsoulis MW, Kim H. Targeting the IL-5 pathway in eosinophilic asthma: a comparison of mepolizumab to benralizumab in the reduction of peripheral eosinophil counts. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):3.
72. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-96.e5.
73. Schreiber J, Kopp MV, Korn S, Taube C, Buhl R. [Disease modification and duration of omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma]. *Pneumologie*. 2014;68(3):187-92.
74. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006;368(9537):780-93.
75. Lieberman P, Patterson R, Kunske R. Complications of long-term steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1972;49(6):329-36.
76. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4).

77. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(4):442-52.
78. Korn S, Both J, Jung M, Hübner M, Taube C, Buhl R. Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(6):474-9.
79. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):190-200.e20.
80. Oishi K, Matsunaga K. Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6(3):374-6.
81. Drick N, Milger K, Seeliger B, Fuge J, Korn S, Buhl R, et al. Switch from IL-5 to IL-5-Receptor α Antibody Treatment in Severe Eosinophilic Asthma. *J Asthma Allergy*. 2020;13:605-14.
82. Eger K, Kroes JA, Ten Brinke A, Bel EH. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020.

9 Lebenslauf

Name: Lucas David Ehrhard
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1997 - 2001	Grundschule Lützelbach
2001 - 2007	Gymnasialer Zweig Georg-Ackermann Schule Rai Breitenbach
2007 - 2010	Gymnasium Michelstadt Abitur

Beruflicher Werdegang:

Februar '11 - September '11	Freiwilliges soziales Jahr, Asklepios Schloßbergklinik, Bad König
Oktober '11 - September '14	Ausbildung Gesundheits- und Krankenpfleger, Gesundheitszentrum Odenwaldkreis in Erbach
Oktober '14 - Juni '15	Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger, Neurologische Frührehabilitation
April '15 – Mai '21	Studium der Humanmedizin in Mainz
seit August '21	Tätigkeit als Assistenzarzt, Innere Medizin, Gesundheitszentrum Odenwaldkreis in Erbach