

Aus der Klinik für Pneumologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Xolair-Dosisreduktion bei Patienten mit schwerem allergischem
Asthma bronchiale in der Dauertherapie

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

Vorgelegt von

Antje Katrin Zimmermann
aus Saarbrücken

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion:

23. Mai 2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Asthma bronchiale.....	3
2.2 Diagnostik des Asthma bronchiale	4
2.3 Einteilung des Asthma bronchiale	6
2.4 Therapie des Asthma bronchiale	15
2.4.1 Medikamentöse Therapie.....	15
2.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie.....	18
2.5 Therapie des schweren Asthma bronchiale	18
2.5.1 Nicht-IgE-Antikörper-Therapien.....	20
2.5.2 Anti-IgE-Therapie	23
3 Material und Methoden	30
3.1 Studiendesign	30
3.2 Patient:innenkollektiv.....	30
3.3 Versuchsablauf	31
3.4 Erhobene Parameter	33
3.5 Statistische Analyse	39
4 Ergebnisse	41
4.1 Patient:innenkollektiv.....	41
4.2 Daten zum Zeitpunkt Woche 0	42
4.3 Daten zum Zeitpunkt Woche 16	44
4.4 Analyse des Patienten mit erfolgloser erster Reduktion.....	46
4.5 Daten zum Zeitpunkt Woche 32	48
4.6 Analyse des Patienten mit erfolgloser zweiter Reduktion	51

5	Diskussion	54
6	Zusammenfassung	62
7	Literatur	63
8	Anhang	73
9	Danksagung	94
10	Lebenslauf Antje Katrin Zimmermann	95

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACQ5	Asthma Control Questionnaire 5 (Short Version)
ACT	Asthma Control Test
AIT	Allergen-Immuntherapie
APC	antigen-presenting cell
ASS	Acetylsalicylsäure
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
CF	Zystische Fibrose
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	forced expiratory volume in one second, Einsekundenkapazität
FVC	forced vital capacity, Forcierte Vitalkapazität
GETE	Global Evaluation of Treatment Effectiveness
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalative Corticosteroide
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
LABA	long-acting beta2-agonist
LAMA	long-acting muscarinic antagonists
Max	Maximum
Med	Median
MHC II	major histocompatibility complex class II, Haupthistokompatibilitätskomplex II

Min	Minimum
Mini-AQLQ	Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NOS2	Nitric oxide synthetase 2, Stickstoffmonoxid-Synthetase 2
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OCS	Orale Corticosteroide
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
Pat.	Patient
PEF	peak expiratory flow, max. Atemstromstärke bei forcierter Expiration
ppb	parts per billion
Pys	pack years, Packungsjahre
RCT	randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
Rtot	total resistance, Atemwegswiderstand
SABA	short-acting beta2-agonist
SAMA	short-acting muscarinic antagonist
SD	Standardabweichung
TH2	T-Helferzellen 2
TLC	total lung capacity, totale Lungenkapazität
W0	Erhebungszeitpunkt Woche 0
W16	Erhebungszeitpunkt Woche 16
W32	Erhebungszeitpunkt Woche 32

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinischer Algorithmus zur Asthmediagnostik bei Erwachsenen (5)	6
Abbildung 2: Grade der Asthma-Kontrolle (5)	7
Abbildung 3: ACT-Fragebogen (30).....	8
Abbildung 4: Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale (5)	9
Abbildung 5: Entzündungszellen und deren Interaktion im Pathomechanismus des allergischen Asthma bronchiale (42).....	11
Abbildung 6: Definition des schweren Asthma bronchiale (5)	14
Abbildung 7: GINA-Cycle of asthma care (54)	15
Abbildung 8: Medikamentöse Stufentherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen (32)	17
Abbildung 9: Antikörpertherapien bei schwerem Asthma bronchiale (5)	19
Abbildung 10: Ansatzpunkte der Antikörpertherapien (70).....	21
Abbildung 11: Therapieansätze bei Glucocorticoid-Resistenz in schwerem Asthma bronchiale (7).....	22
Abbildung 12: Dosierungstabelle Omalizumab (74)	25
Abbildung 13: Patient:innenkollektiv mit Einschlusskriterien, Drop-Outs und Entwicklung	31
Abbildung 14: Versuchsablauf	32
Abbildung 15: GETE-Ausprägung und LABA-Konsum zum Zeitpunkt W0	42
Abbildung 16: Boxplot Lungenfunktion in Prozent zum Zeitpunkt W0	43
Abbildung 17: Boxplot der Fragebögenergebnisse W0	44
Abbildung 18: Boxplot der Reduktionsdosis bei erster Reduktion	44
Abbildung 19: Boxplot ACT W0 und W16	45
Abbildung 20: Boxplot FeNO W0 und W16.....	45
Abbildung 21: Boxplot FEV1 W0 und W16	45
Abbildung 22: Boxplot Eosinophile im Blut W0 und W16	45
Abbildung 23: Verlauf der Lungenfunktionsparameter bei Patient mit erfolgloser erster Reduktion	47
Abbildung 24: Verlauf FeNO bei Patient mit erfolgloser erster Reduktion	47
Abbildung 25: Verlauf Bluteosinophile bei Patient mit erfolgloser erster Reduktion.....	47
Abbildung 26: Boxplot Reduktionsdosis der zweiten Reduktion.....	48
Abbildung 27: Verlauf FEV1 bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion.....	49
Abbildung 28: Verlauf Eosinophile im Blut bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion	49
Abbildung 29: Verlauf FeNO bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion	49
Abbildung 30: Verlauf ACT bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion.....	50

Abbildung 31: Veränderung der Lungenfunktionsparameter bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion	52
Abbildung 32: Verlauf Eosinophile im Blut bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion	52
Abbildung 33: Verlauf Gesamt-IgE bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion.....	52
Abbildung 34: Verlauf FeNO bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion	53
Abbildung 35: Verlauf ACT bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Proband:innencharakteristika.....	41
Tabelle 2: Packungsjahre der Proband:innen	41
Tabelle 3: Medikation, Blutbild und FeNo in W0	42
Tabelle 4: Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt W0 als Absolutwerte vor Bronchodilatator-Inhalation.....	43
Tabelle 5: Intraindividuelle Differenzen W0/W16 mit Signifikanzen.....	46
Tabelle 6: Charakteristika Patient:innen mit zweiter Reduktion.....	48
Tabelle 7: Patient:in 1 mit erfolgreicher zweiter Reduktion	50
Tabelle 8: Patient:in 2 mit erfolgreicher zweiter Reduktion	50
Tabelle 9: Patient:in 3 mit erfolgreicher zweiter Reduktion	51
Tabelle 10: Patient:in 4 mit erfolgreicher zweiter Reduktion	51
Tabelle 11: Gesamtdaten Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion	53

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Das Asthma bronchiale gehört mit einer Prävalenz von mehr als 300 Millionen Erkrankten zu einer der häufigsten chronischen Krankheiten weltweit. Durch die Erkrankung werden jährlich allein in Europa direkte und indirekte Kosten verursacht, die sich schätzungsweise auf 21 Milliarden Euro belaufen und eine massive Belastung für die Sozial- und Gesundheitssysteme aller Länder darstellen. Mehr als 60% der Kosten werden durch Patient:innen mit schwerem Asthma bronchiale verursacht, was die zentrale Notwendigkeit der Entwicklung effektiver und kostenrentabler Therapiemöglichkeiten für diese Patient:innengruppe verdeutlicht. Unter einem schweren Asthma bronchiale versteht man eine Erkrankung, die trotz derzeit bestmöglicher Therapie der GINA-Therapiestufe 5, optimierten Behandlungsbedingungen sowie effektiver Mitbehandlung von relevanten Komorbiditäten unkontrolliert bleibt. Für diese Patient:innen sind erweiterte Add-On-Therapien, wie der Einsatz von Antikörpern, zugelassen (1–5).

Eine der häufigsten Unterformen des schweren Asthma bronchiale stellt das schwere allergische Asthma bronchiale dar. Dieses wird pathophysiologisch durch eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen saisonale oder perineale Allergene verursacht. Die körpereigenen IgE-Antikörper verursachen nach Bindung von Allergenen eine Aktivierung von Effektorzellen und starten somit eine pathomechanische Kaskade, an deren Enden eine Atemwegsobstruktion, Schleimproduktion und eine chronische Entzündung des respiratorischen Epithels stehen (6, 7).

Seit 2005 ist der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, Handelsname Xolair®, für Patient:innen mit schwerem allergischem Asthma bronchiale zugelassen. In zahlreichen Studien konnte die Effektivität des Wirkstoffs, der frei zirkulierende IgE-Moleküle bindet und die pathomechanische Kaskade der Erkrankung dadurch unterbricht, sowohl im klinischen als auch im Real-Life-Setting nachgewiesen werden (8-14). Viele Patient:innen erhalten Omalizumab als Dauertherapie, solange sie nachweisbar von der Therapie profitieren. Dabei wird die Initialdosis, die mit Hilfe einer Dosierungstabelle aus Gesamt-IgE-Wert und Körpergewicht ermittelt wird, den gesamten Therapiezyklus beibehalten. Da Omalizumab eine langfristige Immunmodulation durch Runterregulation der IgE-Produktion sowie der IgE-Rezeptordichte auf Effektorzellen bewirkt, scheint es nicht unbedingt sinnvoll, diese Initial-Dosis beizubehalten, da der Parameter, auf dessen Grundlage die Dosis festgelegt wird, sich als Folge der Therapie verändert (15). Durch eine stattdessen durchgeführte Dosisreduktion bei Patient:innen mit Omalizumab in der Dauertherapie könnten einerseits die Kosten der Antikörperbehandlung deutlich reduziert werden, wodurch die Therapie mehr Patient:innen zur Verfügung gestellt werden könnte. Andererseits könnten Nebenwirkungen gesenkt und die Einschränkung der Patient:innen durch die Therapie minimiert werden.

Bisher gibt es keine wissenschaftlichen Untersuchungen zu den Auswirkungen einer Dosisreduktion auf den Erhalt des Therapieerfolges. Aus diesem Grund setzt sich diese Dissertation zum Ziel, ebendiesen Zusammenhang zu untersuchen. Dabei liegt der Fokus insbesondere in der Beobachtung und Evaluation des Krankheitsverlaufs unter reduzierter Omalizumab-Dosis sowie in der Exploration möglicher prädiktiver Marker, die Patient:innen anzeigen, die eine Dosisreduktion tolerieren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Asthma bronchiale

Der Begriff Asthma bronchiale definiert ein heterogenes, multifaktorielles Krankheitsbild, welches durch eine chronische Entzündung der Atemwege sowie eine meist vorliegende bronchiale Hyperreagibilität und/oder eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Betroffene Patient:innen leiden unter rezidivierenden Atemwegssymptomen wie Husten, Luftnot und Engegefühl in der Brust. Typischerweise variieren diese Symptome in ihrer Intensität und können mit einer lungenfunktionell messbaren Atemflusslimitation einhergehen, die jedoch nicht bei allen Patient:innen nachweisbar ist (1, 5, 16).

Die Prävalenz des Asthma bronchiale beträgt 1,8 - 32,8 % in der globalen Bevölkerung, wobei diese mit steigendem Brutto Sozialprodukt des jeweiligen Landes zunimmt. Mit insgesamt über 300 Millionen Erkrankten und 100 - 250 Tausend Asthma-bedingten Todesfällen pro Jahr gehört das Asthma bronchiale zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit (1-3, 5, 16-18). Die effektive Behandlung dieser Erkrankung stellt somit eine zentrale Herausforderung der Medizin dar.

Als pathophysiologische Ursachen der charakteristischen Atemflusslimitation gelten die akute Bronchokonstriktion sowie Ödeme und Schwellung der Atemwegsepithelien. Hinzu kommt die Verlegung der Atemwege durch hochvisköses Sekret sowie der durch die chronische Entzündung langfristig erfolgende bindegewebige Umbau der Atemwege, der in der Fachliteratur als Remodelling bezeichnet wird (19). Risikofaktoren, die die Ausbildung eines Asthma bronchiale begünstigen, sind das Vorhandensein weiterer allergisch-bedingter Erkrankungen, eine positive Familienanamnese sowie belastende psychosoziale Faktoren (20).

Anfallsartig verstärkte Symptome sind häufig in Verbindung mit auslösenden Faktoren zu beobachten. Virale Infekte, Allergenexposition, körperliche Belastung und Medikamenteneinnahme (z.B. NSAR, ASS) sowie aktive oder passive Tabakexposition sind die häufigsten dieser auslösenden Faktoren (1, 20). Die Symptomstärke kann bei einem solchen Anfall bis hin zu einer lebensbedrohlichen Exazerbation zunehmen, welche einer notfallmedizinischen Betreuung bedarf (2).

Häufig mit Asthma einhergehende Komorbiditäten allergischer oder nicht-allergischer Genese sind Rhinitis, Sinusitis, Konjunktivitis, Dermatitis, Übergewicht, gastroösophagealer Reflux und psychische Erkrankungen wie bspw. eine Depression. Sie steigern die Symptomlast der betroffenen Patient:innen sowie die benötigten Gesundheitsressourcen und reduzieren die bereits verminderte Lebensqualität weiter (2, 20).

Die durch das Asthma bronchiale verursachte Belastung der globalen Gesundheitssysteme ist enorm. Die entstehenden Kosten lassen sich in direkte und indirekte Kosten aufteilen, wobei Ersteres Kosten für Medikamente, ärztliche Betreuung und Krankhausaufenthalte beinhaltet. Unter den indirekten Kosten werden die Kosten durch den Arbeitsausfall der Patient:innen und ggf. weiterer Familienmitglieder zusammengefasst (16, 21). Die genaue Hochrechnung dieser Kosten ist sehr komplex, weshalb in der Literatur verschiedene Angaben zu finden sind. Für das Jahr 2014 wurden die asthmabezogenen Kosten in Europa auf 21 Milliarden Euro, in den USA für das Jahr 2013 auf 82 Milliarden US-Dollar geschätzt (3, 22). Mehr als 60 % dieser Kosten fallen auf Patient:innen mit schwerem Asthma bronchiale. Verschiedene Studien aus Großbritannien schätzten die Kosten für einen/eine Patient:in mit schwerem Asthma bronchiale auf circa 3000 - 4.200 Pfund pro Jahr (3, 4).

2.2 Diagnostik des Asthma bronchiale

Die Feststellung eines Asthma bronchiale beruht auf zwei diagnostischen Säulen (5):

- Ausführliche Anamnese inklusive Komorbiditäten sowie körperliche Untersuchung und laborchemische Bestimmung der Biomarker
- Nachweis einer variablen und/oder reversiblen Atemwegsobstruktion oder einer bronchialen Hyperreagibilität und/oder Besserung der Klinik bei Durchführung einer Asthmatherapie

Die Anamnese sollte mit besonderem Fokus auf asthmatypische Symptome (Husten, Luftnot, etc.), deren Verschlechterung in der Nacht bzw. am frühen Morgen sowie deren Variabilität in zeitlichem Auftreten und Intensität erfolgen (23). Weitere wichtige anamnestische Befunde sind das Auftreten typischer Komorbiditäten, wie atopischen Erkrankungen, und einer positiven Familienanamnese (6).

Die körperliche Untersuchung der Patient:innen ist, besonders bei einem niedrigen Asthma-Schweregrad, häufig unauffällig. Bei der Auskultation können teilweise expiratorische Nebengeräusche wahrgenommen werden, die jedoch auch bei anderen Atemwegserkrankungen, bspw. COPD, auftreten können und somit kein spezifisches Merkmal darstellen (1).

Die Durchführung einer Lungenfunktionsdiagnostik ist essentiell zum Nachweis einer Atemwegsobstruktion sowie zur Objektivierung ihrer Ausprägung. Wichtige Messwerte sind die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1) sowie deren Verhältnis zueinander, der sogenannte Tiffeneau-Index. Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung, wie dem Asthma bronchiale, zeigt sich der Tiffeneau-Index erniedrigt (6).

Im nächsten Schritt sollte ein Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren, wie beispielsweise Salbutamol oder Ipratropiumbromid, durchgeführt werden, um eine reversible Komponente der Atemwegsobstruktion diagnostizieren zu können. Dieser kann ab einer Verbesserung der FEV1 von mehr als 12 % und 200 ml des Ausgangswertes nach Inhalation des Bronchodilatators als positiv gewertet werden. Ein positiver Reversibilitätstest in Kombination mit asthmatypischen Beschwerden reicht zur Sicherung eines Asthma bronchiale aus. Die Diagnose kann jedoch auch bei negativem Reversibilitätstest gestellt werden, wenn weitere Faktoren, wie die biochemischen Marker und ein Therapieansprechen, die Diagnose wahrscheinlich machen (5).

Weiterhin wird die Bestimmung des Peak Expiratory Flow (PEF) zur Beobachtung der Reversibilität der Atemflusslimitation durch die täglich zweimal durchgeführte häusliche Messung empfohlen. Diese reicht zwar allein nicht für die Asthma-Diagnose aus, stellt jedoch ein wichtiges Tool zur Verlaufskontrolle dar (24, 25).

Zum Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) kann der Methacholin-Test herangezogen werden. Lässt sich nach der Inhalation des Methacholin ein FEV1- Abfall von über 20 % bzw. eine Verdopplung des spezifischen Atemwegswiderstands beobachten, gilt das Ergebnis als positiv. Da auch bei anderen Erkrankungen der Lunge, wie einer COPD, CF oder Sarkoidose sowie auch bei Gesunden eine BHR vorliegen kann, kann ein Nachweis derselben nur bei typischer Anamnese zur Diagnosesicherung eines Asthma bronchiale genutzt werden (5).

Die chronische Atemwegsentzündung der Patient:innen lässt sich durch die Bestimmung von Biomarkern in Sputum oder Ausatemluft objektivieren. Insbesondere der Nachweis einer erhöhten Stickstoffmonoxid-Fraktion in der Ausatemluft gilt als nicht-invasiver Biomarker einer Atemwegsinflammation und ist vor allem bei Patient:innen mit T2-Asthma bronchiale (siehe Kap. 2.3) erhöht. Durch die gesteigerte Aktivität der NO-Synthase in den Atemwegsepithelien wird vermehrt L-Arginin zu NO umgewandelt, welches anschließend abgeatmet wird (26). Ein im Test erzielter FeNO-Wert von über 25 ppb gilt hierbei als pathologisch. Neben der Bedeutung des expiratorischen FeNO zur Diagnosesicherung wurde dieser in den letzten Jahren zunehmend zu einem essentiellen Tool in der Phänotypisierung sowie Therapie-Planung und -Steuerung, da insbesondere die Ansprache auf eine ICS-Therapie einen positiven Zusammenhang mit der Höhe des expiratorischen Stickstoffmonoxids zeigt (5).

Weitere sinnvolle diagnostische Schritte zur näheren Spezifizierung des Asthma-Phänotyps sowie zum Ausschluss naheliegender Differentialdiagnosen sind die Erhebung eines Differentialblutbildes mit Fokus auf die absolute Eosinophilenzahl als wichtiger Biomarker und die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität. Letztere dient hauptsächlich zur

differentialdiagnostischen Abgrenzung der COPD, da sich hier im Gegensatz zum Asthma bronchiale pathologische Werte für den intrapulmonalen Gasaustausch zeigen (5).

Bei jedem neu diagnostizierten Asthma bronchiale sollte zudem eine allergologische Stufendiagnostik mit Anamnese, Hauttestung mittels Prick- und ggf. Intrakutan-Test, Bestimmung des spezifischen und Gesamt-IgE im Serum und eine Provokationstestung erfolgen, da das allergische Asthma einen der häufigsten Asthma-Phänotypen mit spezifischen, sehr effektiven Therapien darstellt (5, 24, 25).

Die häufigsten Differentialdiagnosen, die bei der Diagnostik des Asthma bronchiale mit besonderer Sorgfalt ausgeschlossen werden sollten, sind COPD, Bronchiektasien, Zystische Fibrose (CF), Asthma cardiale und Atemwegsstenosen durch Tumore oder Fremdkörper (6). In der folgenden Abbildung ist der Weg zur Diagnose Asthma bronchiale schematisch abgebildet, wobei LLN (lower limit of normal) für den unteren Grenzwert der Normwerte steht.

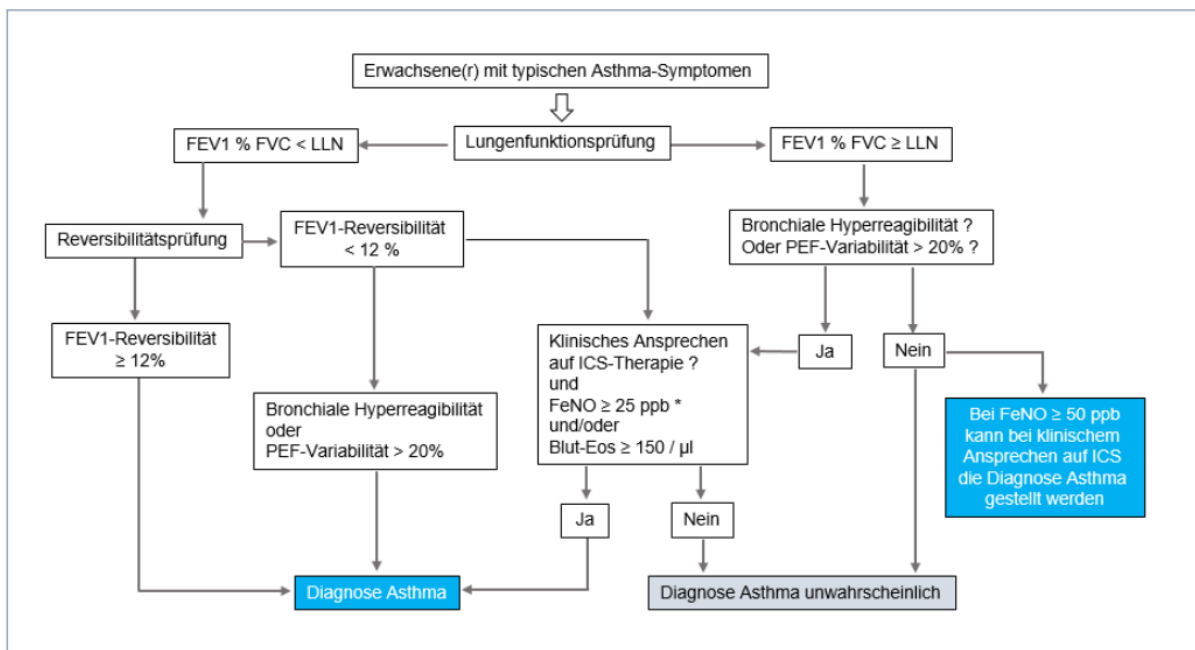


Abbildung 1: Klinischer Algorithmus zur Asthmadagnostik bei Erwachsenen (5)

2.3 Einteilung des Asthma bronchiale

Das sehr heterogene Krankheitsbild des Asthma bronchiale lässt sich nach verschiedenen Kriterien unterteilen, wobei die Einteilungen in Kontrollgrade und Phänotypen sowie die Abgrenzung des schweren Asthma bronchiale die größte Rolle spielen.

Einteilung in Kontrollgrade

Seit 2007 empfiehlt die „Global Initiative for Asthma“ die Einteilung von Kontrollgraden zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bei Patient:innen mit Asthma bronchiale. Die Patient:innen

werden hierbei in die drei Grade „kontrolliert“, „teilweise kontrolliert“ und „unkontrolliert“ eingeteilt, abhängig vom Ausmaß der Symptome sowie dem aktuellen FEV₁ (15). Der Asthmakontrollgrad gilt als guter Prädiktor für das Risiko kommender Exazerbationen (27). Zur Bestimmung des Kontrollgrades werden die in Abbildung 2 dargestellten Parameter Einschränkung im Alltag, Auftreten nächtlicher Beschwerden, Anwendung der Bedarfsmedikation zur Symptomkontrolle, Lungenfunktionsparameter und das Auftreten von Exazerbationen berücksichtigt.

	kontrolliertes Asthma bei Kindern	kontrolliertes Asthma bei Erwachsenen	teilweise kontrolliertes Asthma	unkontrolliertes Asthma
			1 – 2 Kriterien erfüllt	mindestens 3 Kriterien erfüllt
Symptome tagsüber	keine	≤2×/Woche	>2×/Woche	
Symptome nachts	keine	keine	jedes Symptom	
Bedarfsmedikation	keine	≤2×/Woche	>2×/Woche	
Aktivitätseinschränkung	keine	keine	jede Einschränkung	
FEV ₁	normal	normal	vermindert	
Exazerbation	keine	keine	mindestens 1×/Jahr	in der aktuellen Woche

Abbildung 2: Grade der Asthma-Kontrolle (5)

Grundsätzlich sollte bei allen Patient:innen ein kontrolliertes Asthma bronchiale angestrebt werden. Bei neudiagnostizierten Erkrankungen richtet sich die initiale Therapie nach dem vorliegenden Kontrollgrad ohne Therapie, bei bereits therapierten Patient:innen dient er als Erfolgsparameter der bestehenden Therapie. Liegt unter Therapie ein teilweise bzw. unkontrolliertes Asthma bronchiale vor, sollte die Fortführung der bestehenden Therapie hinterfragt werden und ggf. eine Therapieeskalation erfolgen (15). Ein unkontrolliertes Asthma bronchiale geht mit einem stark erhöhten Risiko für eine Exazerbation einher und bedarf somit einer Therapieeskalation, um dieses Risiko zu minimieren. Vor der Therapieeskalation sollte der/die behandelnde Arzt/Ärztin jedoch anderwärtige Ursachen für den geringen Therapieerfolg, wie bspw. niedrige Compliance, falsche Inhalationstechniken sowie therapierrelevante Komorbiditäten, ausschließen (1).

Zur Erfassung des Kontrollgrades kann bspw. der in Abbildung 3 dargestellte Asthma Control Test (ACT) angewendet werden. Dieser Fragebogen beinhaltet fünf kurze Fragen, deren Antworten je nach Symptomschwere bzw. -häufigkeit mit ein bis fünf Punkten bewertet werden können und eine schnelle Einschätzung des Kontrollgrades ermöglichen. Die Punkte der einzelnen Fragen werden aufsummiert, sodass maximal 25 Punkte erreicht werden können. Je höher der aufsummierte Wert, desto besser der Kontrollgrad der Erkrankung (28, 29).

1 Wie oft hat Ihr Asthma Sie in den letzten 4 Wochen daran gehindert, bei der Arbeit, in der Schule/im Studium oder zu Hause so viel zu erledigen wie sonst?

1 Immer 2 Meistens 3 Manchmal 4 Selten 5 Nie Punkte

2 Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen unter Kurzatmigkeit gelitten?

1 Mehr als einmal am Tag 2 Einmal am Tag 3 3 bis 6 Mal pro Woche 4 Ein- oder zweimal pro Woche 5 Überhaupt nicht Punkte

3 Wie oft sind Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Asthmasymptome (pfeifendes Atemgeräusch, Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl oder Schmerzen in der Brust) nachts wach geworden oder morgens früher als gewöhnlich aufgewacht?

1 4 oder mehr Nächte pro Woche 2 2 oder 3 Nächte pro Woche 3 Einmal pro Woche 4 Ein- oder zweimal in den letzten 4 Wochen 5 Überhaupt nicht Punkte

4 Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Notfallmedikament zur Inhalation eingesetzt?

1 3 Mal am Tag oder öfter 2 1 oder 2 Mal am Tag 3 2 oder 3 Mal pro Woche 4 Einmal pro Woche oder weniger 5 Überhaupt nicht Punkte

5 Wie gut hatten Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Asthma unter Kontrolle?

1 Überhaupt nicht 2 Schlecht 3 Einigermaßen 4 Gut 5 Völlig Punkte

Abbildung 3: ACT-Fragebogen (30)

Der Asthma Control Questionnaire stellt ein dem ACT ähnliches diagnostisches Tool dar, das ebenfalls zur schnellen Bestimmung des Asthma-Kontrollgrades genutzt werden kann. Mit sechs Fragen zu den Asthma-Symptomen der letzten Woche, die jeweils von null bis sechs mit aufsteigender Beeinträchtigung bewertet werden, sowie dem aktuellen FEV₁-Wert kombiniert dieser Fragebogen subjektive Patient:innenangaben mit objektiv messbaren Parametern (31).

Einteilung in Schweregrade

Die lange dominierende Einteilung in Asthma-Schweregrade nach Symptomschwere und Lungenfunktionsparametern wurde in den letzten Jahren gänzlich durch die Einteilung der Kontrollgrade abgelöst, da sie keine Vorteile gegenüber der Letzteren im Hinblick auf die Festlegung der Therapiestufe und -ansprechen bietet und zugleich die Koexistenz beider Einteilungen die Gefahr von Fehlinterpretationen und Patientenstigmatisierung aufgrund der deutlich unflexibleren Schweregradeinteilung birgt. Somit wird die veraltete Schweregradeinteilung in den Nationalen Versorgungsleitlinien 2024 sowie den GINA Leitlinien 2024 explizit nicht mehr empfohlen (23,32).

Seit 2024 findet sich nun eine neue Schweregradeinteilung, die sich aus dem Kontrollgrad und dem Therapieansprechen ableitet. Der so bestimmte Schweregrad lässt sich folglich noch nicht bei Erstdiagnose, sondern erst bei Patient:innen unter Therapie festlegen (5). Die Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Charakteristika der einzelnen Grade.

Asthmaschweregrad	Charakteristika
leicht	gute Asthmakontrolle unter Medikation der Therapiestufe 1 oder 2 erreichbar
mittelgradig	gute Asthmakontrolle unter Medikation der Therapiestufe 3 oder 4 erreichbar
schwer	nicht gut kontrolliertes Asthma unter hochdosierter ICS-LABA-Therapie oder Verlust der Asthmakontrolle bei Reduktion dieser hochdosierten ICS-LABA-Therapie; Notwendigkeit der Therapiestufe 5

Abbildung 4: Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale (5)

Einteilung in Phänotypen

Die lange Zeit gängige dichotome Einteilung des Asthma bronchiale in extrinsisches bzw. allergisches und intrinsisches bzw. nicht-allergisches Asthma wird heutzutage abgelöst durch eine detailliertere Betrachtung einer Vielzahl klinischer Phänotypen (33). Ein Phänotyp beschreibt hierbei das durch die Wechselwirkung aus Erbanlagen und Umwelteinflüssen entstehende klinische Erscheinungsbild der Erkrankung bei einem einzelnen Individuum (34). Im Gegensatz zu den Phänotypen lassen sich auch unterschiedliche Endotypen abgrenzen, beruhend auf den pathophysiologischen Mechanismen, die ursächlich für die Erkrankung sind.

Die klinischen Phänotypen unterscheiden sich in den Merkmalen des betroffenen Patient:innenkollektivs, bspw. den Asthma-auslösenden Faktoren, Alter bei Erkrankungsbeginn, Therapieansprechen und laborchemisch messbaren Parametern (1). Die differenzierte Betrachtung der heterogenen Klinik und Pathophysiologie des Asthma bronchiale und die daraus folgende Einteilung in Endo- und Phänotypen ist essentiell für die Auswahl der optimalen Therapie. Im Folgenden werden die aktuell gängigen, sich teilweise überlappenden Phänotypen vorgestellt, wobei im Besonderen auf den Phänotyp des allergischen Asthma bronchiale ausführlicher eingegangen wird.

Allergisches (extrinsisches) Asthma bronchiale versus nicht-allergisches (intrinsisches) Asthma bronchiale

Das allergische Asthma bronchiale stellt einen der häufigsten klinischen Phänotypen dar und ist durch die Bereitschaft zur IgE-Produktion als Reaktion auf eine Allergen-Exposition, auch als atopische Diathese bezeichnet, charakterisiert (19). Die Ausschüttung der IgE-Antikörper führt über immunologische Reaktionskaskaden, dominiert von Effektorzellen wie Mastzellen und Granulozyten, zu den Asthma-typischen Symptomen wie Bronchokonstriktion und Atemwegsentzündung (15).

Bei circa 50 - 80% der Asthma-Patient:innen lässt sich mittels Prick-Test oder laboratorischer Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper eine Sensibilisierung gegen häufige Umweltallergene nachweisen (35). Das allergische Asthma bronchiale ist meist bei einer

Asthmaentwicklung im Kindes- oder Jugendalter zu beobachten (6). Es lassen sich hierbei zwei Verlaufsformen, das saisonale und das perenniale allergische Asthma bronchiale, unterscheiden. Patient:innen mit saisonalem Asthma bronchiale zeigen eine Sensibilisierung gegen saisonal auftretende Allergene, wie Baum- und Gräserpollen, und zeigen häufig zusätzlich eine allergische Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis. Im Gegensatz dazu sind Patient:innen mit perennialem Asthma bronchiale gegen Aeroallergene, wie Hausstaubmilben, Haustierhaare und andere ganzjährig auftretende Allergene sensibilisiert (6). Die Schwere der Symptomausprägung ist stark abhängig von der Konzentration der Allergene in der Einatemluft (19).

Pathophysiologie des allergischen Asthma bronchiale

Dem Antikörper IgE wird eine zentrale Rolle im Pathomechanismus des allergischen Asthma bronchiale zugesprochen (9).

Nach Aufnahme eines inhalierten Allergens durch eine Antigen-präsentierende Zelle (APC), wie Dendritische Zellen, wird das Antigen prozessiert und an der Oberfläche der Zelle über MHCII-Moleküle präsentiert. Die APC migrieren anschließend in regionale Lymphknoten. Dort interagieren die über MHCII-präsentierten Antigene mit dem T-Zell-Rezeptor nativer T-Zellen und stimulieren diese, in Kombination mit der Co-Stimulation durch CD80/86 mit B6, zur Differenzierung in Th2-Zellen (2, 8). Durch Ausschüttung der Interleukine 4 und 13 werden allergenspezifische B-Zellen zur Differenzierung in Plasmazellen angeregt und zur Produktion von IgE-Antikörpern stimuliert (36, 37). Diese monomeren IgE-Antikörper binden anschließend über die C ϵ -Domäne des Fc-Fragmentes an die α -Kette hochaffiner, tetramerer IgE-Rezeptoren (Fc ϵ RI) auf Effektorzellen, wie Mastzellen und basophilen Granulozyten (38, 39, 40, 41).

Nach erneuter Allergeninhalation kommt es zur Bindung dieser an die zellständigen IgE-Antikörper und darüber zu einer Quervernetzung von IgE-Monomeren auf verschiedenen Zellen. Diese Quervernetzung bedingt eine Aktivierung der Effektorzellen, welche mit der Ausschüttung von proinflammatorischen Mediatoren, wie Histamin, Prostaglandin D₂, Leukotrien D₄ und E₄ sowie Zytokinen reagieren. Während Histamin bereits als Granula in den Mastzellen gespeichert ist, werden die anderen Mediatoren erst nach Aktivierung produziert. Durch die schnelle Freisetzung der proinflammatorischen Mediatoren kommt es zu einer Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur sowie zu einer gesteigerten Produktion von zähem Sekret, wodurch asthmatypische Symptome verursacht werden (42, 35).

In der weiteren Kaskade führen die oben genannten Signalstoffe wiederum zur Produktion anderer Entzündungsmediatoren, insbesondere der Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 und zur Einwanderung zirkulierender Immunzellen, bspw. Lymphozyten vom Th2-Typ (43, 15). IL-4 und IL-13 induzieren in den B-Lymphozyten einen Antikörper-Klassenwechsel von IgM auf IgE

(8, 40), sodass die Produktion von IgE und somit der Beginn der pathomechanischen Kaskade zusätzlich gesteigert wird. Durch die so entstehende allergische Typ-I-Reaktion (15) kommt es langfristig zur Zerstörung und zum bindegewebigen Umbau des alveolären Gewebes, was eine zunehmende Bronchokonstriktion bewirkt (35).

Histopathologisch lässt sich bei Patient:innen mit allergischem Asthma bronchiale auf Grund der beschriebenen Prozesse meist eine Basalmembranverdickung, eine Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Atemwegsmuskulatur sowie eine Hyperplasie des sekretorischen Epithels nachweisen (42). Während bei gesunden Proband:innen Th1-Lymphozyten in den Atemwegen dominieren, findet man bei Patient:innen mit allergischem Asthma bronchiale eine Dominanz von Th2-Lymphozyten (42). Die langfristig erhöhten IgE-Spiegel führen zu einer verstärkten Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors bei Asthmapatient:innen (44, 45), wodurch der pathologische Kreislauf verstärkt wird.

Die beschriebenen Prozesse in der Entstehung des allergischen Asthmas werden in dieser Abbildung dargestellt.

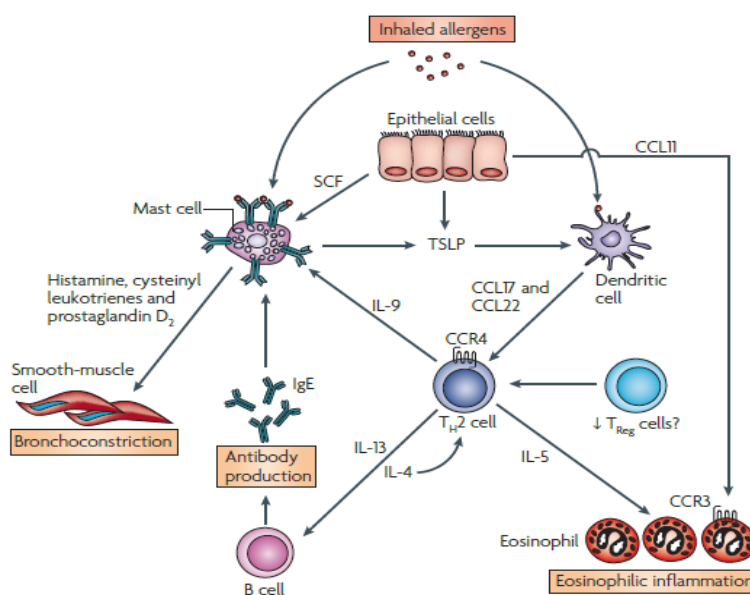


Abbildung 5: Entzündungszellen und deren Interaktion im Pathomechanismus des allergischen Asthma bronchiale (42)

Die Feststellung eines allergischen Asthma bronchiale ist von besonderer Bedeutung, da Phänotyp-spezifische Therapieoptionen bestehen. Hierzu gehören spezifische Immuntherapien (SIT), Allergen-Karenz, aber auch der speziell für allergisches Asthma bronchiale zugelassene IgE-Antikörper Omalizumab (46).

Patient:innen mit nicht-allergischem Asthma bronchiale zeigen im Gegensatz dazu nicht-Allergen-assoziierte Symptome, die auf zellulärer Ebene durch Immunzellen wie Eosinophile und Neutrophile Granulozyten getriggert werden können und häufig mit einem geringen therapeutischen Ansprechen auf inhalative Glucocorticoide (ICS) einhergehen (1).

Typ-2-High versus Typ-2-Low Asthma bronchiale

Der Begriff Typ-2-Asthma bronchiale bezieht sich auf die unterschiedlichen, an der Entzündungsreaktion beteiligten Immunzellen: einerseits den Allergen-spezifischen T-Helfer-Zellen, auch als Th2-Zellen bezeichnet, und den Allergen-unspezifischen Lymphozyten, auch als ILC2-Zellen bezeichnet. Beide Pathomechanismen werden unter dem Begriff T2-Entzündung zusammengefasst, da sie mit gewissen gemeinsamen Biomarkern, wie einer hohen Bluteosinophilie und einem hohen exhalieren Stickstoffmonoxid sowie ähnlichem therapeutischen Ansprechen einhergehen. So zeigt sich klinisch bei hohen Typ-2-Entzündungsmarkern, also dem Typ-2-High Asthma, meist ein gutes Ansprechen auf ICS und OCS, welches diese Subform vom Typ-2-Low Asthma abgrenzt (5).

Eosinophiles versus nicht-eosinophiles Asthma bronchiale

Der Phänotyp des eosinophilen Asthma bronchiale ist durch eine persistierend erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten in Sputum, Atemwegsepithelien und Blut gekennzeichnet. Als erhöht gelten die Werte hierbei ab einem Eosinophilen-Anteil von über drei Prozent aller Granulozyten (34). Älteren Schätzungen nach fallen circa 50 % der Asthmapatient:innen in die Gruppe des Eosinophilen Asthma bronchiale (34). Diese Zahlen werden jedoch zunehmend kritisiert, da der Anteil der Eosinophilen im Blut einer hohen zeitlichen Variabilität unterliegt und durch Infekte und Therapien stark beeinflusst wird. Zudem sind die Grenzwerte, ab denen von einer Eosinophilie gesprochen werden kann, unklar (5).

Pathophysiologisch überschneidet sich das eosinophile Asthma bronchiale in großen Teilen mit dem zuvor beschriebenen Typ-2-High Asthma bronchiale, weswegen die Abgrenzung der beiden Formen aktuell diskutiert wird (5, 34).

Eine besondere Form des eosinophilen Asthma bronchiale stellt das Aspirin-induzierte Asthma (AERD) dar, ein meist eosinophiles, spät einsetzendes Asthma bronchiale, das in Kombination mit Sinusitis, Polyposis nasi und schwerer nicht-IgE-vermittelter Aspirin-Unverträglichkeit auftritt (34, 47).

Das nicht-eosinophile Asthma bronchiale lässt sich in die Untergruppen des Neutrophilen und des Paucigranulozytären Asthma bronchiale gliedern, wobei letzteres durch das Fehlen einer beobachtbaren Granulozytenvermehrung charakterisiert ist (5, 34). Über die Pathomechanismen, die diesem Phänotyp zu Grunde liegen, ist bisher nur wenig bekannt.

Die Klassifikation nach Eosinophilie hat eine therapeutische Relevanz, da Patient:innen mit eosinophilem Asthma bronchiale meist sehr gut auf eine Therapie mit ICS ansprechen, wohingegen Neutrophiles Asthma bronchiale mit einem schlechten ICS-Ansprechen assoziiert ist (3, 48). Zudem kommen bei Patient:innen mit schwerem eosinophilem Asthma

bronchiale Therapien mit Anti-IL-5-, Anti-IL-5-Rezeptor- oder Anti-IL-4-Rezeptor-Antikörpern in Betracht (19).

Einteilung nach zeitlichem Verlauf und Erkrankungsbeginn

Je nach Alter bei Erkrankungsbeginn werden Early- und Late- bzw. Adult-Onset Asthma unterschieden. Bei einem Erkrankungsbeginn im Kindesalter spricht man von einem Early-Onset Asthma, wobei sich hier nochmal das transiente Asthma bronchiale abgrenzen lässt, welches sich bis ins Erwachsenenalter spontan verwächst. Das Late-Onset-Asthma beschreibt ein erstmals im Erwachsenenalter auftretendes Asthma bronchiale, welches mit zunehmender Alterung der westlichen Bevölkerung an Bedeutung gewinnt (49). Pathophysiologisch liegt bei einem Early-Onset Asthma fast immer ein allergisches Asthma bronchiale vor, wohingegen das Adult-Onset Asthma seltener mit einer Allergen-Sensibilisierung assoziiert ist, dafür jedoch eher mit Komorbiditäten wie Diabetes, GERD oder chronischer Rhinosinusitis einhergeht und zugleich deutlich häufiger zu schweren Verlaufsformen und häufigeren Exazerbationen neigt (5).

Adipositas-assoziiertes Asthma bronchiale

Das Adipositas-assoziierte Asthma bronchiale ist ein klinischer Phänotyp, der mit starker Symptomlast, einem erhöhten Risiko für häufige und schwere Exazerbationen sowie einem geringen Ansprechen auf klassische Asthmatherapeutika und stärkerer Lebensqualitätsreduktion einhergeht (50). Der Pathomechanismus ist bisher unvollständig verstanden. Diskutiert werden Faktoren wie der negative Einfluss der Fettleibigkeit auf entzündliche Immunprozesse, neuroendokrine Verknüpfungen zwischen Magen-Darm-Trakt und Lunge sowie eine chronische Kompression der Lunge durch das Körpergewicht (22, 51).

Schweres Asthma bronchiale

Der Begriff des schweren Asthma bronchiale beschreibt das therapierefraktäre Asthma bronchiale und wird je nach Autor:in als eigener Phänotyp oder lediglich als schwere Verlaufsform der oben beschriebenen Phänotypen angesehen. Es ist definiert als ein Asthma bronchiale, das trotz maximaler inhalativer Therapie mit ICS und LAMA plus ggf. LABA und/oder Dauertherapie mit oralen Glucocorticoiden (OCS) nicht gut kontrolliert ist. Zudem müssen zur Abgrenzung des schweren Asthma bronchiale zum „Schwierig zu behandelndem Asthma bronchiale“ die folgenden Punkte erfüllt sein:

- Anwendung des korrekten Inhalators sowie korrekte und regelmäßige Inhalation
- Erfolgte Elimination von Asthmatriggern
- Durchführung einer leitliniengerechten Therapie relevanter Komorbiditäten

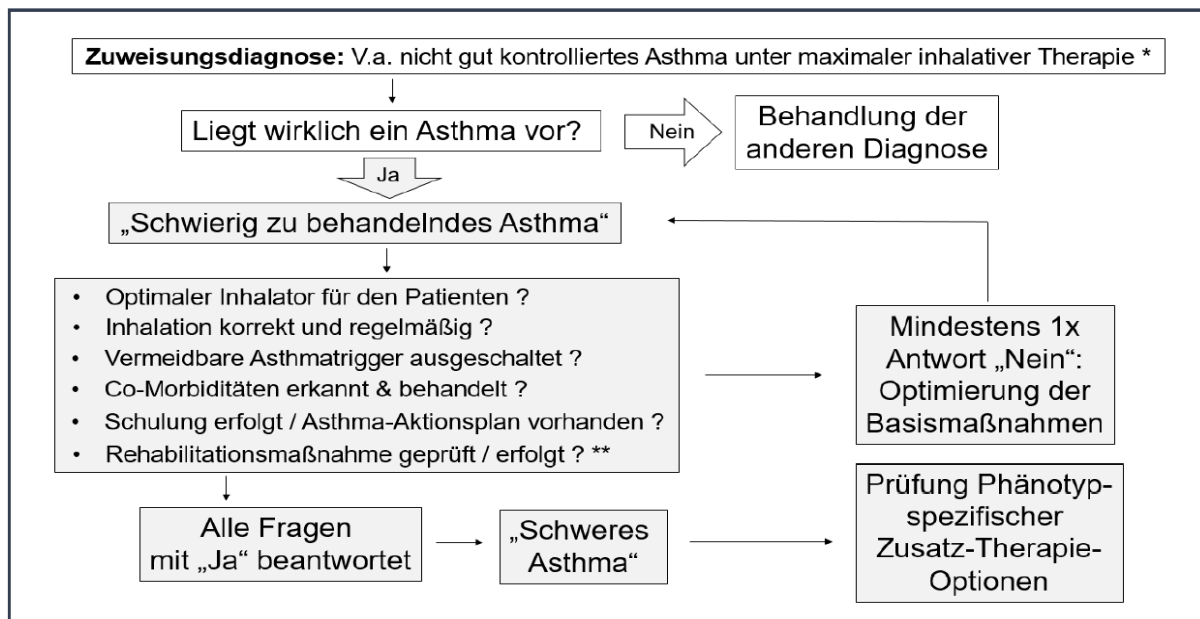


Abbildung 6: Definition des schweren Asthma bronchiale (5)

Schätzungsweise drei bis zehn Prozent der Asthmapatient:innen fallen in die Kategorie des schweren Asthma bronchiale, wobei die Prävalenz stark altersabhängig ist. In der Gruppe des Late-Onset Asthma bronchiale liegt sie mit zehn Prozent deutlich höher als in der Early-Onset Gruppe mit drei Prozent (4, 5, 11). Klinisch zeichnen sich diese Patient:innen insbesondere durch eine besonders starke Symptomausprägung, eine deutlich reduzierte Lebensqualität und ein stark erhöhtes Risiko für schwere bis lebensbedrohliche Exazerbationen aus (52). Das Risiko für Hospitalisierungen und die asthmabezogene Mortalität sind im Vergleich zu den anderen Schweregraden des Asthma bronchiale signifikant erhöht (8, 9). Viele Patient:innen leiden zudem unter den Nebenwirkungen der systemischen Cortisontherapie, zu denen Übergewicht, Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck sowie psychische Symptome, wie depressive Verstimmungen und Angstzustände, gehören (4).

Für Patient:innen mit bestätigtem schweren Asthma bronchiale sollte die Anwendung Phänotyp-spezifischer Add-On-Therapien in Betracht gezogen werden, die später im Kapitel 2.5 Therapie des schweren Asthma bronchiale im Detail erläutert werden.

Die durch schweres Asthma bronchiale verursachten Kosten stellen über 60% der gesamten durch das Asthma bronchiale bedingten Ausgaben dar, welche insgesamt höher sind als die durch Diabetes mellitus Typ 2, Schlaganfälle oder COPD verursachten Ausgaben. Insbesondere die zahlreichen Medikamente, häufigen Arztkontakte und Hospitalisierungen sowie die Therapie von Nebenwirkungen stellen hier die größten Kostenfaktoren dar und führen zu einer massiven Kostenbelastung des Gesundheitssystems (4, 7). Diese Relation verdeutlicht die immense Bedeutung der Entwicklung einer effektiveren und zugleich kostensparenden Therapie für diese Subform des Asthma bronchiale.

2.4 Therapie des Asthma bronchiale

Das Ziel der Asthmatherapie ist das Erreichen der Symptomkontrolle und die maximale Reduktion der asthmabedingten Mortalität sowie des Exazerbationsrisikos (1). Dabei sollten diese Ziele mit der niedrigsten möglichen Therapiedosis erreicht werden, um die Nebenwirkungen und Kosten der Therapie zu minimieren. Die Global Initiative for Asthma empfiehlt ein kontrollbasiertes Asthma-Management, was einen ständigen Kreislauf aus Beurteilung, Therapieanpassung und Evaluation des Therapieansprechens beinhaltet (siehe Abb. 7), um somit eine optimierte, individualisierte Asthma-Therapie zu erreichen (53).

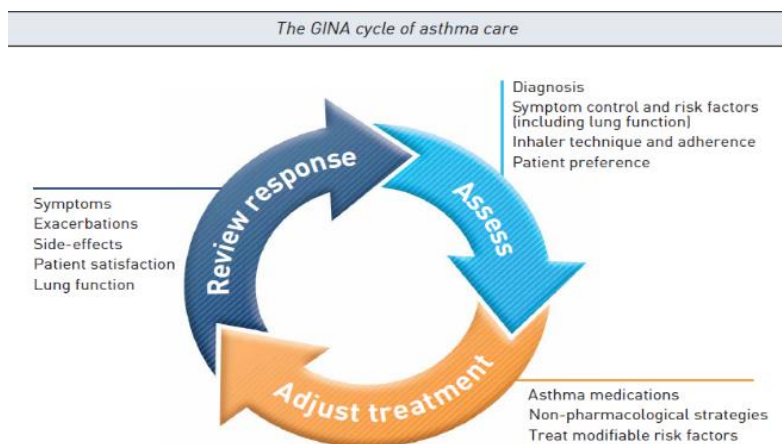


Abbildung 7: GINA-Cycle of asthma care (54)

2.4.1 Medikamentöse Therapie

Die zur Basistherapie des Asthma bronchiale angewandten Pharmazeutika wurden lange in die Kategorien „Controller“ (Dauermedikation zur Langezeitkontrolle) und „Reliever“ (Bedarfsmedikation zur akuten Symptomlinderung) eingeteilt. Diese Einteilung verliert in den letzten Jahren durch die Einführung von Medikamenten, die sowohl als Dauer- als auch als Bedarfstherapie einsetzbar sind, wie beispielsweise die Fixkombination aus ICS und Formoterol, zunehmend an Bedeutung. Grundsätzlich lassen sich die inhalative, orale und parenterale Applikationsformen der Asthmatherapeutika unterscheiden. Die Applikationsform der ersten Wahl stellt in der Asthmatherapie die inhalative Darreichung dar, da hierdurch mit geringen Dosen hohe topische Wirkstoffkonzentrationen bei geringen systemischen Nebenwirkungen erreicht werden können (5, 6).

Die medikamentöse Therapie ist als Stufentherapie mit fünf Eskalationsstufen gegliedert (55). Bei bisher unbehandeltem, teilweise kontrolliertem Asthma bronchiale erfolgt der Therapiestart in Stufe 2. Anschließend muss nach der Reevaluation des Therapieansprechens und des

erreichten Kontrollgrades ggf. eine Therapieanpassung durchgeführt werden. Bei unzureichender Symptomkontrolle sollte die Therapie eskaliert werden, bei Therapieerfolg sollte eine Reduktion der Therapiestufe in Betracht gezogen werden (1, 5).

Stufe 1 besteht aus einer Bedarfsmedikation mit ICS und Formoterol als Fixkombination oder alternativ einem SABA und zusätzlich einer optionalen Dauertherapie mit niedrig dosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS). Ab Stufe 2 ist die Anwendung von niedrigdosierten ICS als Dauermedikation in Kombination mit einer SABA-Bedarfsmedikation empfohlen. Alternativ kann hier, wie in Stufe 1, eine alleinige Bedarfsmedikation mit der Fixkombination aus niedrigdosiertem ICS und Formoterol erfolgen (5, 55).

Eine niedrigdosierte Kombinationstherapie aus ICS und einem langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) stellt ab Stufe 3 die Therapie erster Wahl dar, alternativ kommt die alleinige Therapie mit mitteldosierten ICS in Frage. In Stufe 4 kann diese ICS/LABA-Kombination in mittel- bis hochdosierter Form angewendet und ggf. mit dem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA) Tiotropium ergänzt werden. In beiden Stufen kann als Bedarfsmedikation ein SABA oder eine niedrigdosierte ICS/Formoterol-Kombination genutzt werden (6, 5, 55).

Patient:innen, die durch Eskalation der Asthmathherapie bis Stufe 4 noch immer keine Symptomkontrolle erreichen, erfüllen die Kriterien des Difficult-to-treat- oder schwierig zu behandelndem Asthma (7, 56). Wie oben erläutert, sollte nun zunächst durch Ausschluss von Störfaktoren in der Therapie eine Selektion der Patient:innen mit schwerem Asthma bronchiale erfolgen. Für diese sind in der Therapiestufe 5 zunächst eine Kombination aus hochdosierten ICS mit LABA und LAMA sowie bei darunter weiterhin unzureichender Asthmakontrolle Add-on-Optionen, wie der Einsatz von Biologika oder oralen Glucocorticoiden (OCS), empfohlen (5, 55). Der Einsatz von Biologika ist hier der Gabe von systemischen Glucocorticoiden vorzuziehen. Letztere sollten nur noch als Alternative bei begründeten Fällen, wie bspw. bei fehlender Indikation oder ausbleibendem Ansprechen trotz Kombination mehrerer Antikörpertherapien, erfolgen, da eine möglichst niedrige Kortisonlast der Patient:innen anzustreben ist (5).

Das erklärte Stufenschema ist in der folgenden Abbildung übersichtlich dargestellt.

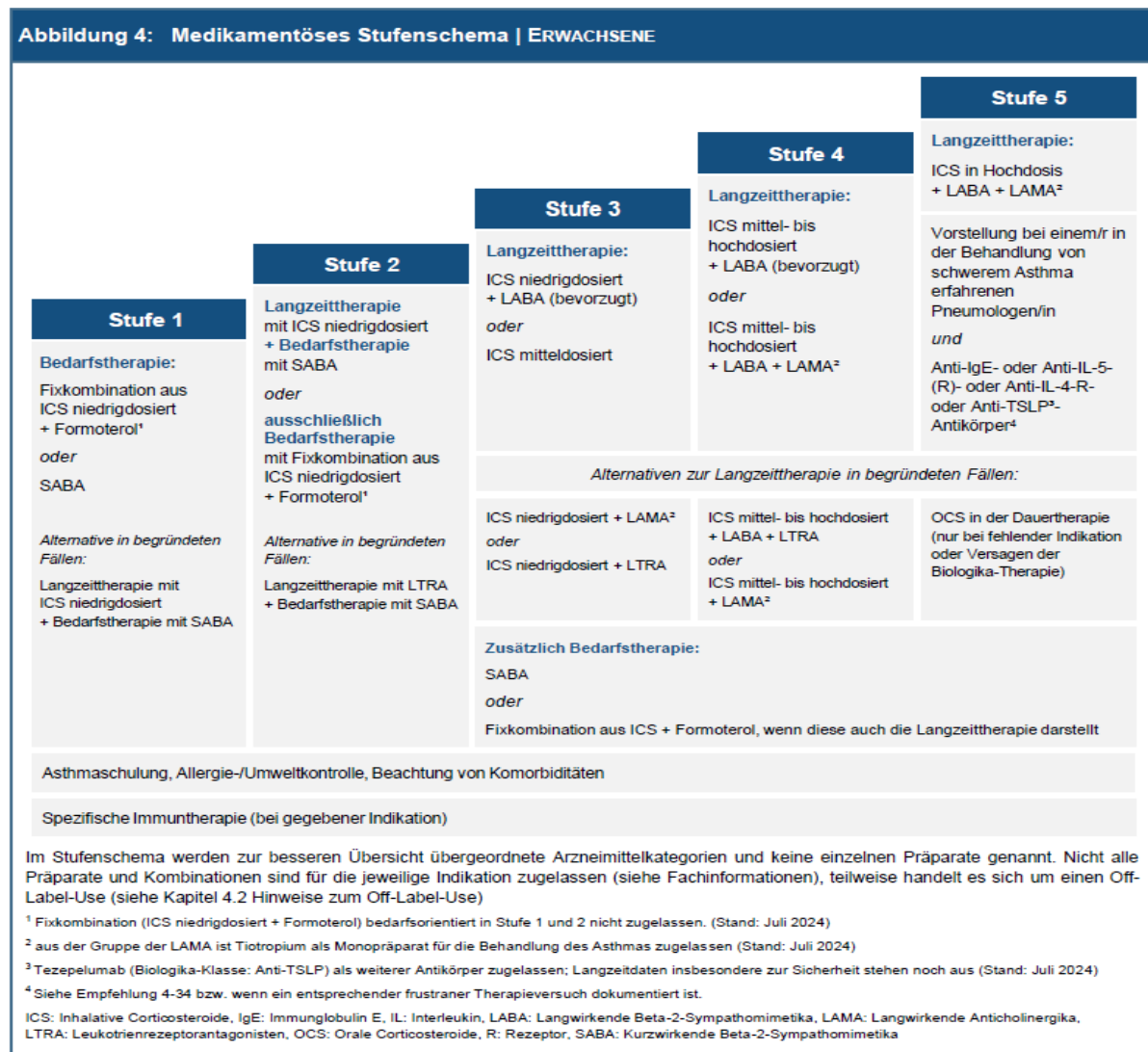


Abbildung 8: Medikamentöse Stufentherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen (32)

Vor jeder Therapieeskalation sollten durch den/die behandelnde/n Arzt/Ärztin mögliche variable Confounder, die einen Therapieerfolg verhindern, ausgeschlossen werden. Dazu gehören zuallererst die inkorrekte Anwendung der Inhalationsgeräte sowie die geringe Compliance in der Anwendung (2, 7). Weitere Faktoren sind anhaltendes Rauchen oder Passivrauchen der Patient:innen, ein niedriger Vitamin-D-Status, mangelhafte Aufklärung sowie schlecht eingestellte Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, gastroösophagealer Reflux, Sinusitis, Rhinitis, Adipositas, Depression u.a. (2, 57).

Zusätzlich zur Stufentherapie mit asthmaspezifischen Medikamenten stellt auch die Allergen-Immuntherapie (AIT) eine weitere begleitende Therapiesäule für Patient:innen mit eindeutigem kausalem Zusammenhang zwischen Symptomen und Allergenexposition dar und kann eine nachhaltige Verbesserung der Asthmakontrolle sowie eine Reduktion von Exazerbationen und Medikamentenbedarf bei den Patient:innen bewirken. Unterschieden werden können hier die subkutane (SCIT) und sublinguale (SCIT) Applikation des Allergens, je nach Präparat, die sich in lokalen und systemischen Nebenwirkungen leicht unterscheiden (5, 58).

2.4.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Auch nicht-medikamentöse Ansätze sollten bei allen Patient:innen mit Asthma bronchiale fester Bestandteil des Therapiekonzeptes sein.

Insbesondere Patient:innenschulungen zur Steigerung des Krankheits- und Therapieverständnisses, inklusive Inhalator-Training, tragen entscheidend zum Erreichen eines individuellen Krankheitsmanagements und dadurch zu einem langfristigen Therapieerfolg bei (1, 59–61). Bei bis zu 80 % der schlecht eingestellten Asthmatiker:innen konnte als Ursache des ausbleibenden Therapieerfolgs eine geringe Therapietreue beobachtet werden. Mehrere Studien berichten, dass nur 40 % der Patient:innen mit verschriebenen ICS und bis zu 45 % der Patient:innen mit OCS diese compliant einnehmen und dass insgesamt 30-70 % der verschriebenen OCS- und ICS-Medikationen nicht richtig angewendet werden. Bis zu 35 % der Patient:innen mit schwerem Asthma bronchiale nutzen die ICS-LABA-Kombinationstherapie nur unregelmäßig (3, 45). Die Gründe für die massive Incompliance in der Asthmathherapie sind nicht gänzlich geklärt, vermutet werden eine fehlende sofortige Symptomlinderung bei Medikamenteneinnahme, schlechtes Therapieverständnis sowie Angst vor den Nebenwirkungen, insbesondere bei oralen Glucocorticoiden. Genau hier setzen Patient:innenschulungen an und vermitteln den Betroffenen Wissen über ihre Erkrankung. Neben der mangelnden Therapietreue spielt auch die ineffektive Anwendung der Inhalatoren eine große Rolle bei fehlendem Therapieansprechen (7, 17, 45). Patient:innenorientierte Angebote wie Videos zur Anleitung des täglichen Inhalatorgebrauchs, aber auch Smartphone-Apps als Medikations-Reminder und zur Symptombdokumentation können die Compliance und den Therapieerfolg ebenfalls deutlich verbessern (17).

Neben den Schulungsmaßnahmen stellen die Allergen- und Tabakkarenz, Atemphysiotherapie, regelmäßige körperliche Aktivität und bei bestehender Adipositas eine Gewichtsreduktion zentrale Bestandteile der nicht-medikamentösen Therapie dar. All diese Punkte können einzeln oder im Rahmen einer pneumologischen Rehabilitation als multimodales Behandlungskonzept adressiert werden (5).

2.5 Therapie des schweren Asthma bronchiale

Wie oben ausgeführt, kommen als Therapieoptionen bei schwerem allergischen Asthma bronchiale nach Ausreizung der Maximaldosen der inhalativen Therapeutika verschiedene Add-On-Optionen in Form von Biologika und systemischen Glucocorticoiden in Betracht. Hierbei sollte die Therapie mit Antikörpern der dauerhaften OCS-Therapie vorgezogen werden, um Patient:innen vor den zahlreichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Corticosteroid-Einnahme (s.o.) zu schützen (55). Zurzeit stehen sechs Biologika aus vier

verschiedenen Antikörperklassen für die Therapie des schweren allergischen Asthma bronchiale zur Verfügung.

Für die Auswahl der richtigen Antikörpertherapie ist die Bestimmung des klinischen Phänotyps in Kombination mit der Erhebung spezieller Biomarker essentiell, um direkt das Präparat mit größtmöglicher Erfolgswahrscheinlichkeit auszuwählen (62). Hierbei hat sich die Zusammenschau der folgenden vier Aspekte bewährt, die auch als ABDCD-Regel bezeichnet wird (52):

- Anamnese (z.B. Erkrankungsalter, Allergieanamnese)
- Biomarkerexpression (z.B. Bluteosinophilenzahl, FeNO, IgE-Spiegel)
- Co-Morbiditäten (z.B. andere atopische Erkrankungen)
- Dosierungsintervall und andere Anwendungsspezifika (z.B. Applikationsform)

Besonders erfolgsversprechende Antikörper-Therapien existieren hier vor allem für Patient:innen mit T2-dominiertem bzw. allergischem Asthma bronchiale. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die zugelassenen Antikörpertherapien und deren Zulassungskriterien, die im kommenden Abschnitt ausführlicher beschrieben werden. Hierbei werden zunächst die Nicht-IgE-Antikörper-Therapie und die Non-Biological Add-On-Therapie vorgestellt, sowie anschließend detailliert auf die Anti-IgE-Therapie eingegangen.

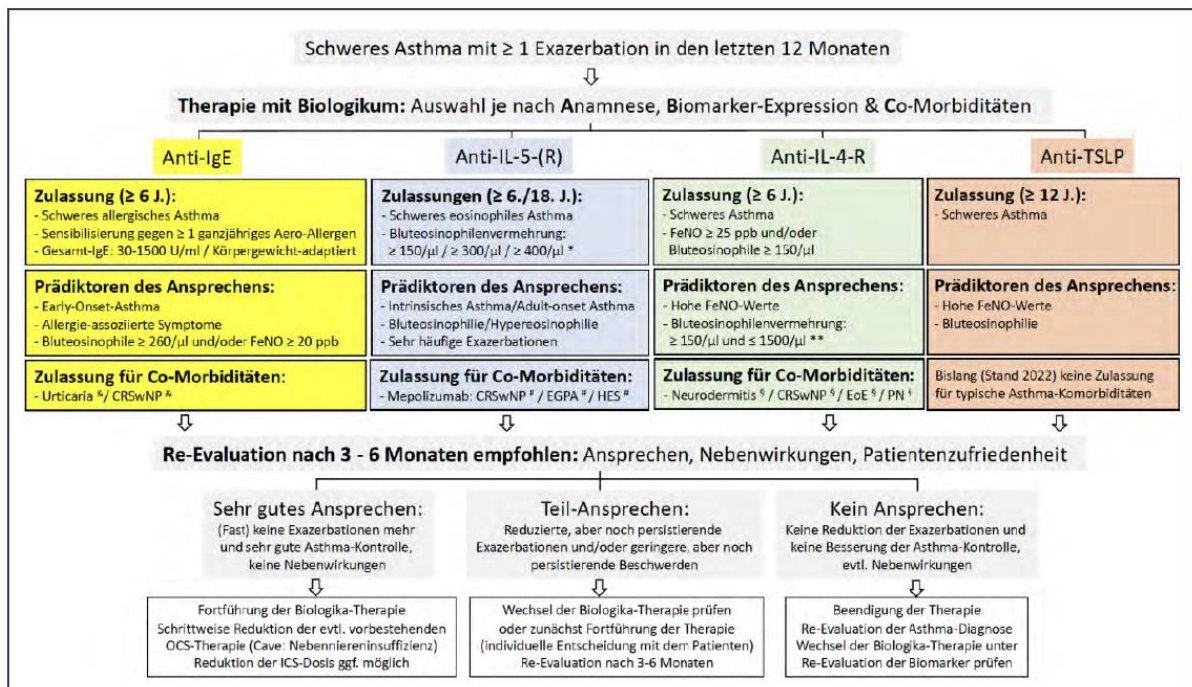


Abbildung 9: Antikörpertherapien bei schwerem Asthma bronchiale (5)

2.5.1 Nicht-IgE-Antikörper-Therapien

Anti-IL-5- und Anti-IL-5-Rezeptor-Therapie

Das Interleukin IL-5 spielt eine entscheidende Rolle bei der Reifung, dem Überleben und der Rekrutierung eosinophiler Granulozyten, weswegen sich eine Anti-IL-5-Therapie besonders für Patient:innen mit schwerem eosinophilem Asthma bronchiale eignet. Der seit 2005 zugelassene humanisierte Antikörper Mepolizumab wird alle vier Wochen subkutan appliziert. Er bindet frei zirkulierende IL-5-Moleküle und verhindert somit deren Andocken an die α -Untereinheit des IL-5-Rezeptors (39). Mepolizumab führt dadurch zu einer Reduktion der Sputum- und Blut-Eosinophilie sowie des Exazerbationsrisikos. Die SIRIUS-Studie zeigt, dass die OCS-Dosis unter dieser Antikörpertherapie im Mittel um 50 % reduziert werden konnte und in der Lungenfunktion eine deutliche Verbesserung der Parameter sichtbar war (3, 63). Patient:innenmerkmale, die positiv mit einem Ansprechen auf Mepolizumab korreliert sind und somit als prognostische Marker dienen können, sind (4, 55):

- Starke Blut-Eosinophilie > 400/ μ l ohne OCS-Therapie oder > 150/ μ l unter OCS-Therapie
- Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter
- Polyposis nasi
- Mehrere Exazerbationen im letzten Jahr

Für Patient:innen über 18 Jahren sind außerdem der monoklonale IL-5-Antikörper Reslizumab sowie der rekombinierte IL-5-Rezeptor-Antikörper Benralizumab, welcher direkt an die α -Untereinheit des IL-5-Rezeptors bindet, zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthma bronchiale zugelassen. Bei der Therapie mit letzterem konnte eine durch die direkte Apoptoseinduktion der Eosinophilen bedingte Depletion dieser Zellreihe beobachtet werden. Sowohl unter der Therapie mit Mepolizumab als auch der mit Benralizumab ist eine deutliche Reduktion der Blut- und Knochenmarks-Eosinophilie nachweisbar (64, 65).

Alle Anti-IL5-Therapien werden einmal monatlich verabreicht, Reslizumab jedoch im Gegensatz zur subkutanen Applikation der anderen Wirkstoffe als intravenöse Darreichungsform (5).

Anti IL-4-Rezeptor-Therapie

Der Antikörper Dupilumab bindet an den IL-4-Rezeptor α und verhindert dort die Bindung von IL-4 und IL-13, welche eine Schlüsselrolle in der Typ-2-vermittelten Entzündungsreaktion spielen. Durch die Bindung an Rezeptoren auf B-Lymphozyten, Eosinophilen, Basophilen und Atemwegsepithelzellen führen sie zum IgE-Klassenwechsel, Eosinophilem Recruitment, Sekretproduktion und Bronchokonstriktion. Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma bronchiale oder Typ-2-dominiertem Asthma bronchiale können von der Behandlung mit

Dupilumab profitieren. Die Exazerbationsrate konnte in RCT-Studien um 87 % gesenkt werden (66). 2023 veröffentlichten Akenroye et al. eine Studie, derzufolge Dupulimumab im untersuchten Patient:innenkollektiv (Eosinophile/ μl > 150, IgE 30-700 kU/l) im Vergleich zu den Antikörpern Omalizumab und Mepolizumab die effektivste Reduktion von Asthmaexazerbationen zeigte (67). Biomarker, die ein Ansprechen auf den Anti-IL-4-Rezeptorantikörper wahrscheinlich machen, sind eine starke Blut-Eosinophilie und erhöhte FeNO-Werte. Dupulimumab ist für Patient:innen ab sechs Jahren zugelassen und wird alle zwei Wochen subkutan appliziert (39, 65).

Anti-TSLP-Therapie

Der Antikörper Tezepelumab richtet sich gegen das epitheliale Zytokin TSLP (Thymic stromal lymphopoietin), welches ein durch das Atemwegsepithel freigesetzter Entzündungsmediator ist, der zur Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen führt. TSLP wird sowohl bei allergischen als auch nicht-allergischen Triggern freigesetzt, weswegen Tezepelumab sowohl bei Patient:innen mit allergischem als auch nicht-allergischem Asthma bronchiale eine effektive Reduktion der Entzündungsaktivität bewirkt. Tezepelumab kann aufgrund dessen bei Patient:innen ab 12 Jahren unabhängig vom Nachweis erhöhter T2-Biomarker eingesetzt werden und wird alle vier Wochen subkutan appliziert (5, 62, 68).

Weitere Antikörpertherapien

An einer Vielzahl weiterer Antikörper, wie bspw. gegen IL-25, IL-33, IL-9, IL-17, PGD₂, Leukotriene und andere proinflammatorische Mediatoren, auch als Alarmine bezeichnet, Kinase- und Mastzellinhibitoren sowie Mastzell-Tryptase-Antikörpern, wird intensiv geforscht (7, 39, 69–71).

Die beschriebenen Ansatzpunkte der aktuell zugelassenen Antikörpertherapien sowie der vielversprechendsten, sich zurzeit in klinischen Studien befindenden Therapien, werden in Abbildung 10 graphisch zusammengefasst.

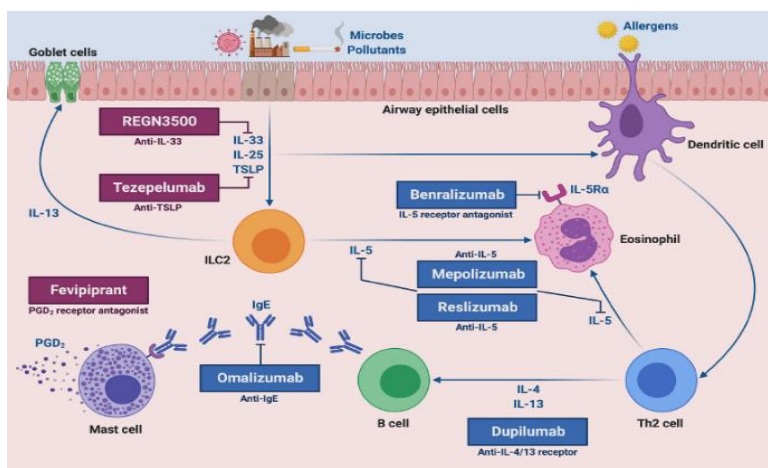


Abbildung 10: Ansatzpunkte der Antikörpertherapien (70)

Andere Add-On-Therapien

Neben den Antikörpertherapien eignen sich auch andere Wirkstoffgruppen, wie gewisse Antibiotika, zur Add-On-Therapie bei schwerem Asthma bronchiale. So kann der Einsatz von Makroliden bei Patient:innen mit eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma bronchiale hilfreich sein. Bei einigen dieser Patient:innen konnte eine chronische Infektion mit atypischen Bakterien wie Mykoplasmen oder Chlamydien festgestellt werden. Bei diesem Patient:innenkollektiv konnte eine deutliche Verbesserung der FEV1 nach sechswöchiger Azithromycin-Therapie beobachtet werden. Des Weiteren wird ein antientzündlicher Effekt von Makroliden vermutet, der über die Hemmung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B vermittelt werden könnte. Dadurch lässt sich eine Reduktion der Neutrophilen im Sputum von Patient:innen mit neutrophilem Asthma bronchiale erreichen (7). Die klinische Effektivität der Makrolid-Therapie bei Asthma bronchiale ist aber weiterhin nicht gänzlich geklärt (39).

Ein nicht-medikamentöser Ansatz zur Therapie des schweren Asthma bronchiale stellt die Bronchiale Thermoplastie dar. Hierbei wird dreimalig eine Bronchoskopie mit lokaler Applikation von Radiofrequenz-Pulswellen in die Atemwegswände durchgeführt mit dem Ziel, eine Reduktion der glatten Muskelfasern zu erreichen. Bisher gibt es nur begrenzt Daten über den therapeutischen Erfolg dieser interventionellen Therapie und die Komplikationsrate ist hoch (72).

Ein sich aktuell noch in der Forschung befindlicher neuer Ansatzpunkt für eine Add-On-Therapie ist die Reduktion der bei schwerem Asthma bronchiale häufig auftretenden Glucocorticoid-Resistenz. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist eine durch oxidativen Stress getriggerte Kaskade, an deren Ende eine herabgesetzte Aktivität der Histondeacetylase 2 (HDAC2) steht. Aus der erniedrigten Aktivität resultiert eine erhöhte Acetylierung und dadurch geringere Funktionalität des Glucocorticoid-Rezeptors. Zur Steigerung der HDAC2-Aktivität können verschiedene Substanzen und Ansatzpunkte, die in Abbildung 11 dargestellt sind, genutzt werden. Hierzu gehören Antioxidantien, aber auch HDAC2-Aktivatoren, Theophyllin oder Nortriptylin (7). Eine Glucocorticoid-Resistenz lässt sich besonders häufig bei älteren und übergewichtigen Patient:innen mit schwerem Asthma bronchiale beobachten (48).

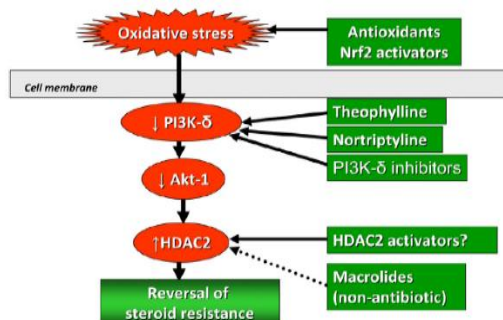


FIG 4. Corticosteroid resistance in some patients with severe asthma is due to a reduction in HDAC2 activity and expression as a result of oxidative stress through activation of PI3K δ . This can be reversed by antioxidants, including Nrf2 activators, theophylline, nortriptyline, and selective PI3K δ inhibitors. Macrolides also reverse corticosteroid resistance by acting further down the pathway. In the future, selective HDAC2 activators might be developed.

Abbildung 11: Therapieansätze bei Glucocorticoid-Resistenz in schwerem Asthma bronchiale (7)

2.5.2 Anti-IgE-Therapie

Im Folgenden wird im Detail auf die Therapie des Asthma bronchiale mit Anti-IgE-Antikörpern eingegangen, da diese die Grundlage der hier durchgeführten Studie darstellt.

Der zurzeit einzige eingesetzte IgE-Antikörper ist der monoklonale humanisierte Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Handelsname: Xolair, Novartis basel (11)), der in Europa seit 2005 als Add-On-Therapie bei Patient:innen mit schwerem allergischem Asthma bronchiale zugelassen ist (55).

Patient:innenauswahl

Omalizumab ist für Patient:innen mit schwerem allergischen Asthma bronchiale ab einem Alter von sechs Jahren zugelassen, die alle folgenden Zulassungskriterien erfüllen (4, 5, 9, 73):

- Positiver Hauttest oder in vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen
- Häufige Symptome über Tag oder nächtliches Erwachen
- Mehrfach dokumentierte Asthma-Exazerbationen trotz hochdosierter ICS-Therapie in Kombination mit LABA
- Bei Patient:innen ab 12 Jahren zusätzlich eine reduzierte FEV1 unter 80 %
- Körpergewicht und initiales Gesamt-IgE innerhalb des therapeutischen Fensters (Gesamt-IgE von 30-1500 E/ml, Körpergewicht zwischen 20-150 Kilogramm)

Pharmakokinetik

Die Injektion des Wirkstoffs erfolgt subkutan im Bereich des Oberarms oder Oberschenkels. Nach Injektion wird der Antikörper mit einer durchschnittlichen Bioverfügbarkeit von 62 % resorbiert, die maximale Serumkonzentration wird nach sieben bis acht Tagen erreicht. Die Elimination des Wirkstoffs erfolgt über das retikuloendotheliale System, Endothelzellen in der Leber sowie über die Sezernierung in die Gallenflüssigkeit und entspricht den Clearance-Mechanismen des körpereigenen IgG. Die Halbwertszeit beträgt 26 Tage, wobei keine signifikant variierenden Metabolisierungsvarianten in verschiedenen Patient:innenkollektiven beobachtet wurden (15, 74).

Pharmakodynamik

Bei Omalizumab handelt es sich um einen rekombinierten IgG1-Kappa-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst sowie einer murinen komplementaritätsbestimmenden Region. Durch die Bindung dieser an die Cε3-Domäne des Fc-Teils frei zirkulierender IgE-Moleküle wird die Menge an frei zirkulierenden Antikörpern reduziert und deren Bindung an hochaffine IgE-Rezeptoren sowie die dadurch ausgelöste pathomechanische Kaskade verhindert (39, 75).

Nach Bindung bilden Omalizumab und die gebundenen Antikörper kleine, biologisch inaktive Komplexe (Trimere und Hexamere) (15, 76).

Hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεRI) sind insbesondere auf Mastzellen und Basophilen exprimiert. Durch die Inhibition der Mastzell- und Basophilen-Aktivierung und deren Degranulation wird die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und die Einwanderung von Immunzellen in das Bronchialgewebe verhindert. Somit können Folgen der Immunzelleinwanderung wie Blut- und Sputums-Eosinophilie, Gewebsumbau und -untergang verhindert werden. Durch die Reduktion des Gesamt-IgE (um 73 % nach der ersten Injektion und 81% nach 16 Wochen, im Mittel über 96 % (15, 75)) kommt es langfristig zur Herunterregulation der IgE-Rezeptoren und der IgE-Produktion (4, 8). Klinische Studien lassen vermuten, dass Patient:innen ab einer Reduktion des Gesamt-IgE auf 50 ng/ml bzw. 20,8 IU/ml klinisch von der Therapie profitieren (75).

Diskutiert wird außerdem, ob die Stärkung der antiviralen Immunität durch die Reduktion der inhibitorisch wirkenden IgE-Rezeptoren auf plasmazytoiden dendritischen Zellen eine zentrale Rolle für den Wirkmechanismus von Omalizumab spielt (55). Dieser Zelltyp ist zentral an der Abwehr viraler Infekte beteiligt, weswegen sich bei verminderter Inhibition eine bessere Immunität gegen virale Erreger vermuten lässt.

Omalizumab ist nicht in der Lage, an bereits zellständige IgE-Moleküle zu binden und somit selbst eine Aktivierung der Effektorzelle zu bewirken. Dies ist durch die Tatsache begründet, dass das Fc-Fragment dieser Moleküle bereits an die Zelle gebunden ist und infolgedessen keine freie Bindungsstelle für den therapeutischen Antikörper existiert (8).

Dosisfindung und Dauer der Therapie

Da das Ausmaß der Gesamt-IgE-Reduktion dosisabhängig ist, spielt die exakte Dosierung eine wichtige Rolle für den Therapieerfolg. Die individuelle Dosis und Häufigkeit (alle zwei oder alle vier Wochen) ist abhängig vom Körpergewicht sowie initialem Gesamt-IgE und lässt sich aus der in Abbildung 12 dargestellten Dosierungstabelle ablesen (76).

Tabelle 2 VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 4 Wochen

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20–25*	>25–30*	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	600
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400–500	225	300	450	450	600	600				
> 500–600	300	300	450	600	600					
> 600–700	300		450	600						
> 700–800										
> 800–900	VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN SIEHE TABELLE 3									
> 900–1 000										
> 1 000–1 100										
> 1 100–1 200										

* Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

Tabelle 3 VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN. Dosierung von Omalizumab (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 Wochen

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20–25*	>25–30*	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥ 30–100	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 100–200										
> 200–300										375
> 300–400									450	525
> 400–500						375	375	375	525	600
> 500–600					375	450	450	450	600	
> 600–700		225			375	450	450	525		
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900–1 000	225	300	375	450	525	600				
> 1 000–1 100	225	300	375	450	600					
> 1 100–1 200	300	300	450	525	600					
> 1 200–1 300	300	375	450	525						
> 1 300–1 500	300	375	525	600						

* Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

Abbildung 12: Dosierungstabelle Omalizumab (74)

Bei einer starken Veränderung des Körpergewichts während der Therapie muss die korrekte Antikörpermenge auf Grundlage des Initial-IgE und des aktuellen Körpergewichts neu bestimmt werden. Im Vergleich zu adäquat dosierten Patient:innen zeigen unterdosierte Patient:innen doppelt so häufig Therapieabbrüche durch fehlende Effektivität, was die Bedeutung der richtigen Dosisfindung unterstreicht (8). Omalizumab ist als Dauertherapie gedacht, weswegen Patient:innen solange mit Omalizumab behandelt werden sollten, wie sie von der Therapie profitieren (8). In der EXCELS-Study ließ sich nachweisen, dass Patient:innen bis zu fünf Jahre von einer Omalizumab-Therapie profitieren können (77).

Da der Antikörper durch die Reduktion des IgE-Spiegels und der Herunterregulation von IgE-Rezeptoren zu einer dauerhaften Immunmodulation führt, scheint ein Festhalten an der Initial-Dosis nicht unbedingt sinnvoll. Problematisch hierbei ist die Tatsache, dass nach Therapieinitiation keine aussagekräftigen Messungen des IgE-Spiegels mittels herkömmlicher Assays mehr möglich ist. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass herkömmliche Assays nicht zwischen freien und Omalizumab-gebundenen IgE-Molekülen

differenzieren können und somit das gemessene Gesamt-IgE nach Therapiestart fälschlicherweise ansteigt (75, 76).

Wie sich eine Reduktion der Omalizumab-Dosis nach Ansprechen auf den Therapieerfolg bzw. -erhalt auswirkt, ist bisher unzureichend untersucht.

Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Omalizumab wird insgesamt gut vertragen. Die Nebenwirkungsrate unterschied sich in verschiedenen Studien nicht von der in der Placebogruppe beobachteten (78). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Omalizumab-Therapie gehören Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Schmerzen, Erythem, Pruritus), Infektionen der oberen Atemwege sowie Oberbauchbeschwerden und Arthralgien (74).

Aufgrund der Annahme, dass IgE-Antikörper eine Rolle in der Immunabwehr von Parasiten spielen, ließe sich vermuten, dass unter Omalizumab-Therapie die Anzahl der Parasiteninfektionen steigt. Die Datenlage hierzu ist aktuell gering. In einer Placebo-kontrollierten Studie mit Personen mit hohem Risiko für Wurminfektionen konnte ein leichter Anstieg der Infektionszahlen beobachtet werden, jedoch ohne Einfluss auf Schwere oder Therapieansprechen der Infektion (74).

Eine typische Komplikation bei der Anwendung von Antikörpertherapien ist die Entwicklung einer anaphylaktischen Reaktion. In klinischen Studien mit Omalizumab wurde eine solche lediglich bei 0,1 bis 0,2 % der Patient:innen beobachtet (4, 8). Nichtsdestotrotz empfiehlt die Omalizumab Joint Taskforce Maßnahmen zum Schutz der Patient:innen. Hierzu gehören die Aufklärung der Patient:innen über die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion, Schulungen zum Erkennen erster Symptome sowie zur Anwendung von Adrenalin-Autoinjektoren, die die Patient:innen bis 24 Stunden nach der Antikörpergabe mit sich tragen sollten. Da anaphylaktische Reaktionen am häufigsten nach den ersten drei Injektionen des Antikörpers auftraten, sollten diese nur in Anwesenheit von medizinischem Fachpersonal und entsprechendem Notfallequipment erfolgen. Bei Personen, die in der Vergangenheit bereits eine anaphylaktische Reaktion auf ein anderes Allergen zeigten, gilt dies auch für alle späteren Applikationen des Antikörpers (74).

In seltenen Fällen konnte nach Applikation von Omalizumab die Entwicklung einer Serumkrankheit oder Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen sowie das Auftreten einer systemischen Hypereosinophilie oder einer allergischen eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis beobachtet werden, weshalb die behandelnden Ärzt:innen auf Anzeichen dieser schweren Erkrankungen besonders achten sollten (8, 74). Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Omalizumab und der Entwicklung maligner Tumore konnte ebenso wie

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Organdysfunktionen, wie Leber- oder Niereninsuffizienz, nicht nachgewiesen werden (79).

Effektivität

Die Effektivität von Omalizumab wurde in zahlreichen klinischen sowie auch Real-Life-Studien nachgewiesen.

In der INNOVATE-Studie zeigte sich eine Reduktion von Exazerbationen um 26 % und schwerer Exazerbationen um 50 % (78). Notfallmäßige Arztkontakte konnten um 44 % gesenkt, die Lungenfunktion sowie die Symptomlast signifikant verbessert werden. Die Lebensqualität der Patient:innen stieg signifikant an, im Mittel um circa einen Punkt im AQLQ (65, 78, 78, 80). Die EXTRA-Studie konnte diese Effekte mit ähnlichen Zahlen bestätigen (78). Es zeigten sich keine Effektivitätsunterschiede bei Patient:innen verschiedener Altersgruppen (10).

In einer Metaanalyse zur Real-World Effectiveness von Omalizumab, mit 86 inkludierten Beobachtungsstudien, konnte bei 77 % der Patient:innen nach 16 Wochen sowie bei 82 % nach 12 Monaten ein als gut oder exzellent bewerteter GETE festgestellt werden. Die FEV1 verbesserte sich innerhalb von 16 Wochen, sechs Monaten bzw. 12 Monaten um 160, 220 bzw. 250 ml. Der ACQ-Score reduzierte sich in den gleichen Zeiträumen um -1,14 (16 Wochen), -1,56 (sechs Monate) und -1,3 (12 Monate). Auch die Anzahl an schweren Exazerbationen sowie der OCS-Bedarf reduzierten sich signifikant mit einem relativen Risiko von 0,41 bzw. 0,59 (81). Sowohl in der PERSIST-Studie als auch in einer Real-Life-Untersuchung von Korn et al. zeigte sich zudem eine Reduktion ungeplanter ärztlicher Kontakte um 81 %, die Abnahme von Hospitalisierungen um 78 % sowie um 71,6 % reduzierte Fehltage in Schule oder Beruf (9, 12, 81).

Es lässt sich vermuten, dass die höheren Effektivitätswerte in den Real-Life-Studien durch eine Überschätzung der Standard-Therapie mit ICS+LABA in den randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und einer daraus resultierenden relativen Unterschätzung des Omalizumab-Effektes zu begründen sind. Die Problematik hierbei ist die in den RCTs nicht berücksichtigte niedrige Compliance der Patienten bei ICS+LABA-Therapie im Real-Life-Setting (s.o.). Durch die nur alle zwei bis vier Wochen erfolgende Applikation von Omalizumab, die mit der festen Vereinbarung eines Arzttermins einhergeht, ist die Compliancerate bei der Antikörper-Therapie im Real-Life-Setting deutlich höher als bei ICS+LABA-Therapie (9).

Evaluation des Therapieerfolgs

Circa zwei Drittel der Patient:innen sprechen auf Omalizumab an, wobei noch immer unklar ist, aus welchem Grund die restlichen Patient:innen Non-Responder bleiben (9, 82). Mögliche positive Prädiktoren für ein Ansprechen sind eine Blut-Eosinophilie $>260/\mu\text{l}$, ein FeNO > 20

ppb, eine Allergen-abhängige Symptomatik und ein Erkrankungsbeginn im Kindesalter (4, 43). Weder das initiale Gesamt-IgE noch dessen Abfall unter Therapie eignen sich als Prädiktoren oder Kontrollparameter des therapeutischen Erfolgs (4, 75). Letzteres kann jedoch als Kontrollparameter genutzt werden, um bei Non-Respondern das Vorliegen einer unzureichenden IgE-Reduktion unter Therapie zu untersuchen (75).

Trotz der oben genannten Biomarker lässt sich das Ansprechen auf Omalizumab für den/die individuelle/n Patienten/Patientin noch immer unzureichend vorhersagen oder mittels Laborparametern bestätigen (9).

Aus diesem Grund wird das Therapieansprechen initial nach mindestens 12 Wochen Therapiedauer und anschließend jährlich durch den/die durchführende/n Arzt/Ärztin evaluiert (5, 11, 75). Dies erfolgt durch ein ausführliches Assessment der Patient:innen inklusive Erhebung von Lungenfunktions- und Laborparametern. Nur bei Patient:innen, die eine deutliche Reduktion der Symptome zeigen, unter Therapie ein kontrolliertes Asthma bronchiale erreichen oder über deutlich verbesserte Lebensqualität berichten, sollte die Therapie anschließend fortgeführt werden (8, 9, 11).

Weitere Anwendungen von Omalizumab

Omalizumab ist neben der Asthmatherapie auch zur Therapie der chronischen spontanen Urtikaria zugelassen, seit 2020 auch für die Behandlung von chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (73). Des Weiteren sind einige Off-Label-Anwendungen des Medikaments bspw. bei Anaphylaxie, intrinsischem Asthma bronchiale, Lebensmittel- und Medikamentenallergien u.a. in Diskussion (83).

Klinische Studien zeigen auch einen relevanten Einfluss von Omalizumab auf Patient:innen mit intrinsischem Asthma bronchiale. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass bei Patient:innen mit dieser Unterform der Erkrankung ebenfalls ein allergischer Prozess Grundlage der Erkrankung ist, dieser sich aber mit bisherigen diagnostischen Methoden nicht nachweisen lässt. Auch unspezifische immunmodulatorische Wirkungen, wie bspw. die gestärkte antivirale Immunabwehr, könnten Grundlage des klinischen Benefits sein. Die Hypothese hierbei ist, dass durch die Quervernetzung von IgE-Rezeptoren auf plasmazytoiden dendritischen Zellen die antivirale Abwehr supprimiert wird. Die verminderte Verknüpfung von IgE-Rezeptoren durch Omalizumab verhindert diese Suppression und beugt somit durch virale Infektionen getriggerten Exazerbationen vor (55, 84).

Kosteneffektivität

Die Kosteneffektivität eines Medikaments beschreibt, ob durch die Anwendung dieses Produkts, im Vergleich zur Standardtherapie, langfristig die Gesundheitskosten der Patient:innenpopulation gesenkt werden können. Die direkten Kosten der Omalizumab-

Therapie belaufen sich bei einem Preis von circa 500 Euro pro 150 mg Spritze, je nach Intervall und Dosis, auf 6.000 bis 50.000 Euro jährlich (85, 86). Trotz dieser hohen direkten Kosten zeigte sich sowohl im klinischen als auch im Real-Life-Setting durch die Anwendung von Omalizumab als Add-On-Therapie bei schwerem allergischen Asthma bronchiale eine deutliche Reduktion der gesamten krankheitsbedingten Kosten. Diese beruht hauptsächlich auf der erniedrigten Exazerbationsrate und den dadurch in ihrer Anzahl reduzierten Krankenhausaufenthalten, Arztbesuchen und notfallmäßigen Medikamentenverordnungen (87). Durch eine bessere Selektion von Patient:innen, die von der Omalizumab-Therapie profitieren, könnte die Kosteneffektivität des Medikaments weiter optimiert werden und die hohen direkten Kosten des Medikamentes lediglich in Patient:innen mit hoher Erfolgswahrscheinlichkeit investiert werden (88).

Auch eine Dosisreduktion, die neben der Senkung der Nebenwirkungen, auch zu einer Reduktion der direkten und indirekten Kosten führt, könnte die Kosteneffektivität steigern. Da kostengünstigere Anwendungen einem größeren Patient:innenkollektiv zur Verfügung gestellt werden können, könnte die Krankheitskontrolle und damit auch die entstehenden Kosten der gesamten Patient:innenpopulation verbessert werden.

Aus diesem Grund ist Ziel dieser Dissertation die genauere Untersuchung der Auswirkung einer Dosisreduktion auf Patient:innen mit Omalizumab als Dauertherapie. Insbesondere die Frage der Differenzierung, welches Patient:innenkollektiv sich für eine Therapiereduktion eignet, welches nicht und welche Marker hierbei prädiktiv sein könnten, soll untersucht werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der hier vorgestellten Studie um die erste Untersuchung der Omalizumab-Dosisreduktion in einem kontrollierten Setting. Die Anzahl der Teilnehmer:innen betrug $n = 31$, es gab keine Kontrollgruppe und die Studie war nicht verblindet. Die Daten wurden zwischen 2011 und 2018 erhoben und 2020 ausgewertet.

Da keine vorausgehenden wissenschaftlichen Untersuchungen vorlagen, mit welchen relevanten Outcome-Parametern die Omalizumab-Reduktion bewertet werden kann, erhoben wir aus wissenschaftlichem Interesse alle gängigen Parameter des Asthramonitorings, um feststellen zu können, welche sich unter Dosisreduktion verändern.

3.2 Patient:innenkollektiv

Es wurden die Daten langjähriger Patient:innen mit Omalizumab-Dauertherapie in der pneumologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Alle Studienteilnehmer:innen litten unter schwerem allergischen Asthma bronchiale und erfüllten die Indikationskriterien für die Anti-IgE-Therapie. Patient:innen, die die genannten Kriterien erfüllten, sich als Responder der Omalizumab-Therapie herausstellten und unter Therapie eine gut kontrollierte Erkrankung hatten, wurden über die Möglichkeit der Teilnahme an der Dosisreduktionsstudie informiert. Initial entschieden sich 31 Patient:innen für die Teilnahme an der Studie. Neun der 31 Patient:innen konnten aufgrund von Arztwechsel oder Terminabsagen nicht bis zum Ende der Datenerhebung nachverfolgt werden. Eine weitere Person wurde aufgrund einer nicht der Omalizumab-Dosierungstabelle entsprechenden Initialdosis nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen, sodass am Ende die Daten von 21 Proband:innen in die Auswertung einfließen konnten.

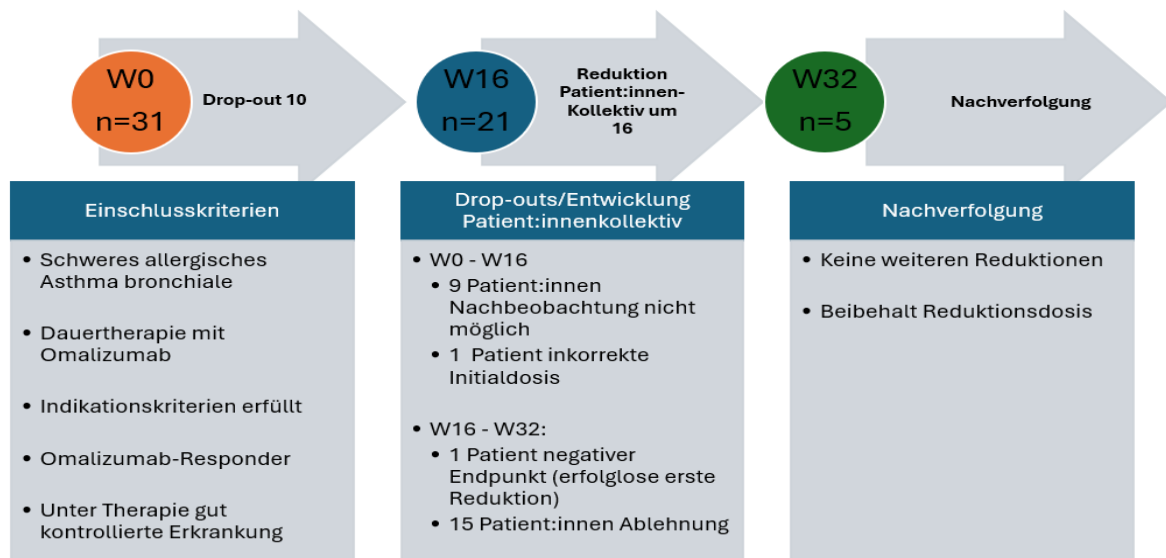


Abbildung 13: Patient:innenkollektiv mit Einschlusskriterien, Drop-Outs und Entwicklung

3.3 Versuchsablauf

Nach Aufnahme der Proband:innen in die Studie wurde zuerst der aktuelle Krankheitsstatus unter initialer Omalizumab-Dosis als Ausgangswert erfasst.

Dafür wurden die monatliche Omalizumab-Dosis, der aktuelle sonstige asthmabezogene Medikamentenbedarf und das Ansprechen auf Omalizumab mittels GETE erfasst. Anschließend wurden die Lungenfunktion, das expiratorische Stickstoffmonoxid, das Gesamt-IgE und die Anzahl an Eosinophilen Granulozyten im Blut erhoben. Die subjektive Krankheitslast der Teilnehmer:innen wurde mit Hilfe des Asthmafragebogen Mini-AQLQ ermittelt, der Kontrollgrad mittels ACT- und ACQ5- Fragebögen.

Der Zeitpunkt dieser Datenerhebung wurde als „Woche 0“ (W0) definiert und stimmte bei allen Patient:innen mit dem Tag überein, an dem die Dosis erstmals reduziert wurde.

Als Reduktionsdosis erhielten die Proband:innen die nach der Omalizumab-Dosierungstabelle (s.o.) eine Stufe niedrigere Dosis, somit 150 mg weniger pro Monat.

Die Veränderungen durch diese Reduktion wurden schließlich 16 Wochen nach der Reduktion, entsprechend den GINA-Empfehlungen zur Omalizumab-Therapieevaluation, durch Erhebung derselben Parameter wie in Woche 0 evaluiert. Dieser zweite Erhebungszeitpunkt wurde als „Woche 16“ (W16) bezeichnet. Von Interesse war hierbei insbesondere, ob die Reduktion der Dosis zur Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter, der Symptomlast und der Lebensqualität sowie zu gesteigertem Medikamentenbedarf oder veränderten Laborparametern führte oder ob die Parameter auch mit erniedrigter Dosis stabil blieben.

Die Dosis der Patient:innen sollte anschließend nach gleichem Schema so lange weiter reduziert werden, wie sich unter Reduktion eine stabile Erkrankung zeigte. Dies diente zur Bestimmung der minimal nötigen Dosierung. Die Evaluation der späteren Reduktionen erfolgte

ebenfalls jeweils 16 Wochen nach erfolgter Dosisabstufung. Diese Erhebungszeitpunkte wurden als „Woche 32“ (W32, 16 Wochen nach zweiter Reduktion) und „Woche 48“ (W48, 16 Wochen nach dritter Reduktion) bezeichnet. Da sich kein/keine Patient:in für eine dritte Reduktion entschied, endete die Erhebung bei W32.

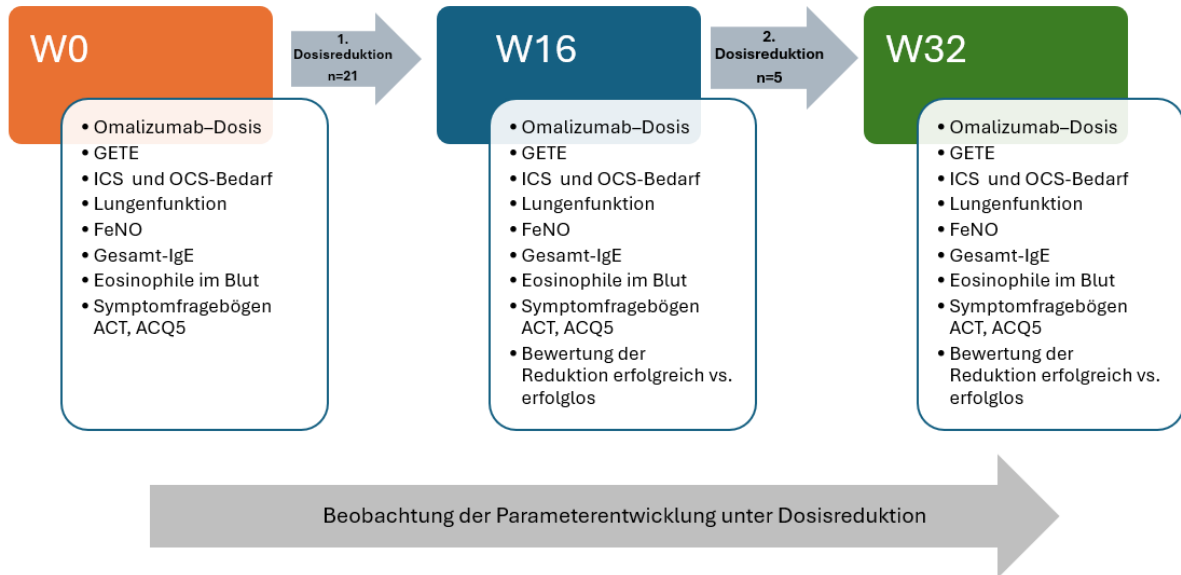


Abbildung 14: Versuchsablauf

3.4 Erhobene Parameter

GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness)

Die Global Evaluation of Treatment Effectiveness ist ein einfaches Tool zur Erfassung des empfundenen Omalizumab-Therapieansprechens durch Arzt/Ärztin und Patient:in. Er spiegelt das Zusammenspiel aus klinischem Outcome und Lebensqualitätsgewinn unter Therapie wider. Dazu geben Therapeut:in und Patient:in auf einer fünfstufigen Skala an, wie effektiv die Therapie ihrer Ansicht nach die Asthmakontrolle beeinflusst hat. Die fünf Antwortmöglichkeiten reichen von „Vollständige Kontrolle der Erkrankung“ bis „Verschlechterung der Erkrankung“. Somit kann ein Score zwischen eins und fünf erreicht werden, wobei eins für die vollständige Kontrolle der Erkrankung steht. Erreicht ein/e Proband:in einen Score von eins oder zwei, wird die Therapie als erfolgreich eingestuft.

Die Durchführung des GETE ist Teil der Therapieevaluation nach 16 Wochen Omalizumab-Therapie. Sie dient dazu, Responder und Non-Responder zu differenzieren und somit über die Fortführung der Therapie zu entscheiden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die GETE-Scores sehr gut mit objektivierbaren Parametern wie Lungenfunktion und Medikamentenbedarf, aber auch mit den Ergebnissen aus Fragebögen zu Symptomlast und Lebensqualität, korrelieren (89, 90).

Medikamentenanamnese

Es wurde die aktuelle Beclometasondipropionat (BDP)-Dosis als ICS, die aktuelle Prednisolon-Dosis als OCS sowie die Anwendung von LAMA und LABA dokumentiert. Erhöhter Medikamentenbedarf neben der Omalizumab-Therapie spricht hierbei für einen schlechteren Therapieerfolg und eine weniger gut kontrollierte Erkrankung.

Lungenfunktionstestung

Die Lungenfunktion gehört zur Basisdiagnostik bei Patient:innen mit Asthma bronchiale und ermöglicht den Nachweis einer Atemwegsobstruktion, deren Ausprägung und Reversibilität. Hierfür wurde eine Bodyplethysmographie in Kombination mit verschiedenen spirometrischen Tests durchgeführt. Das Verfahren der Bodyplethysmographie ist weniger stark von der Mitarbeit der Untersuchten abhängig als die Spirometrie, was zur objektiven Erhebung der Lungenfunktionsparameter vorteilhaft ist. Weiterhin ermöglicht sie die Bestimmung statischer Lungenvolumina, der Resistance sowie des intrathorakalen Gasvolumens. Die spirometrischen Tests dienen der Bestimmung der dynamischen Lungenvolumina sowie der maximalen Atemflussgeschwindigkeiten. Durch die zweifache Durchführung der Testungen, einmal vor und einmal nach Inhalation eines Bronchodilatators, lässt sich zudem die Reversibilität der Obstruktion untersuchen.

Messprinzip

Bei der Bodyplethysmographie befindet sich der/die Patient:in in einer luftdichtabgeschlossenen Kammer und atmet über ein Mundstück. Durch die Messung der Druck- und Atemflussveränderungen lassen sich Druck- und Strömungskurven erstellen, aus denen wiederum die Resistance errechnet und in Resistance-Kurven dargestellt werden kann. Ebenso lassen sich die statischen Lungenvolumina durch die Druckänderung berechnen.

Praktische Durchführung

Da die Sollwerte der Lungenfunktion von Alter, Geschlecht und Größe der/des Untersuchten abhängig sind, wurden diese Werte zuerst für den/die individuellen Patienten/Patientin in die Software des Computers eingegeben. Anschließend nahmen die Teilnehmenden im Bodyplethysmograph Platz und atmeten über das vorhandene Mundstück. Die Nasenatmung wurde dabei durch das Anbringen einer Nasenklammer unterdrückt. Nach Schließen des Bodyplethysmographen konnte die Messung beginnen. Zu Beginn wurde der/die Proband:in gebeten, ruhig durch den Mund ein- und auszuatmen, sodass die Resistance-Schleifen erfasst werden konnten. Nach mindestens drei erfolgreichen Resistance-Schleifen wurde durch eine Klappe im Mundstück eine Atemflussblockade verursacht. Die daraus resultierende frustrante Atmung ermöglicht die Erstellung von Verschlussdruckkurven und die Bestimmung des thorakalen Gesamtvolumens. Nach Auflösen der Atemblockade wurde der/die Patient:in nun aufgefordert, erst maximal aus-, dann maximal ein- und anschließend wieder mit maximaler Kraft auszuatmen. Durch diese Manöver lassen sich nacheinander das expiratorische Reservevolumen (ERV), das inspiratorische Reservevolumen (IRV) und die forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) bestimmen.

Jeder/jede Patient:in absolvierte jeweils eine Lungenfunktionsprüfung vor und eine weitere Messung 15 Minuten nach Inhalation eines Bronchodilatators.

Auswertung

Die erstellten Schleifen sowie gemessenen Parameter wurden dem/der Anleitenden auf dem Computerbildschirm angezeigt und ließen sich ausdrucken. Alle erhobenen Werte wurden einerseits als Absolutwert im Vergleich zum Absolutwert des patientenspezifischen Sollwertes angezeigt, andererseits auch als Prozentwert desselben. Bei der Auswertung lag der Fokus besonders auf den Parametern der FEV1, der Totalen Lungkapazität (TLC), der forcierten Vitalkapazität (FVC) und dem Atemwegswiderstand (R_{tot}). Hierdurch war die Ermittlung des Ausmaßes und, durch den Vergleich der prä- und postinhalativen Ergebnisse, auch der Reversibilität einer Atemwegsobstruktion möglich.

Expiratorisches Stickstoffmonoxid

Stickstoffmonoxid ist ein Gas, das in der Ausatemluft aller Menschen enthalten ist. Es wird durch die im alveolären Epithel exprimierte Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS2) aus L-Arginin produziert und anschließend abgeatmet. Physiologischerweise dient NO als Broncho- und Vasodilatator sowie als Neurotransmitter und inflammatorischer Mediator. Bei Patient:innen mit Th2-dominierter Atemwegsentzündung lässt sich eine gesteigerte Expression der NOS2 feststellen, aus der eine erhöhte NO-Konzentration in der Ausatemluft resultiert. Die genaue Pathophysiologie des Zusammenhangs der Atemwegsentzündung und der gesteigerten NO-Produktion ist bisher nicht geklärt. Klinisch lässt sich der FeNO sehr gut als non-invasiver Marker für eine Th2-dominierte Atemwegsentzündung nutzen und stellt einen guten Prädiktor für das Ansprechen auf eine Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden oder anderen Th2-spezifischen Therapien (siehe Kapitel 2.5) dar. Des Weiteren lässt sich der FeNO im Langzeitmanagement nutzen, um ein Therapieansprechen, mögliche Non-Compliance sowie das Risiko einer Symptomverschlechterung nach Absetzen einer ICS-Therapie abzuschätzen (91).

Messprinzip

Seit 1990 wird das Verfahren der Chemiluminescence-Analyse der Ausatemluft genutzt, um das ausgeatmete Stickstoffmonoxid zu quantifizieren. Um die Befunde reproduzierbar zu machen, ist es wichtig, dass bei jeder Messung ähnliche Umgebungsbedingungen vorliegen. Faktoren, die die Stickstoffmonoxid-Messung beeinflussen, sind unter anderem die Atemflussgeschwindigkeit, die Kontamination der Ausatemluft mit der deutlich NO-reicheren Luft aus dem Nasenrachenraum, die NO-Konzentration der Umgebungsluft, das verwendete Messgerät sowie Alter, Medikation und Rauchen. Um diese Variablen möglichst stabil zu halten und verschiedene Messwerte somit sinnvoll vergleichen zu können, sollte die Messung nach Möglichkeit immer mit demselben Messgerät erfolgen. Durch einen Absorptionsfilter innerhalb des Gerätes wird das in der Umgebungsluft enthaltene NO entfernt, sodass der/ die Untersuchte NO-freie Luft einatmet und somit die Verfälschung der Ergebnisse durch den NO-Gehalt der Umgebungsluft ausgeschlossen werden kann. Durch einen konstanten Ausatemdruck, der durch das Ausatmen gegen einen Widerstand im Gerät ermöglicht wird, wird die Kontamination mit NO-reicher Luft aus dem Nasen-Rachen-Raum verhindert, da sich hierdurch das Gaumensegel hebt und den Nasen-Rachen-Raum abschließt (26, 91, 92).

Praktische Durchführung

Zur Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids nutzten wir das Gerät Niox mino ®. Nach Kopplung des Mundstücks inklusive der Messapparatur mit dem Bildschirm wurde der/die Proband:in gebeten, mehrere Atemzüge ruhig durch das Mundstück ein- und auszuatmen. Anschließend erfolgte eine maximale Inhalation, gefolgt von einer langsamen Expiration mit

möglichst konstantem Atemfluss und -druck. Um Letzteres zu ermöglichen, sah der/die Patient:in auf dem Bildschirm eine Visualisierung der Ausatmung auf einer Zahlenskala. Nur wenn der/die Patient:in es schaffte, 10 Sekunden in dem optimalen Skalenbereich auszuatmen und der NO-Plateauwert mindestens zwei Sekunden stabil war, wurde der Versuch durch das Gerät ausgewertet. Dieser optimale Bereich ist dabei durch einen Atemfluss von circa 50 ml/sec und einem von Druck 10 - 20 cmH₂O definiert. Konnte dieser nicht erreicht werden, musste die Untersuchung wiederholt werden.

Auswertung

Das Ergebnis wurde direkt nach der Messung auf dem Bildschirm angezeigt und durch die durchführende Person dokumentiert. Die Normwerte des exhalieren FeNO liegen für Erwachsene bei < 25 ppb und für Kinder < 20 ppb. Eine relevante Veränderung zwischen zwei Messungen besteht ab einer Differenz von mehr als 10 ppb bei Messwerten unter 50 ppb oder mehr als 20 % bei Messwerten über 50 ppb. Bei Rauchern sind die exhalieren Stickstoffmonoxid-Werte deutlich erniedrigt, weswegen das Abklären einer Raucheranamnese zur korrekten Interpretation der Messwerte essentiell ist (26, 91, 92).

Laborparameter

Zur Bestimmung der Blutparameter wurde den Patient:innen periphervenöses Blut abgenommen und zur Analyse in das Labor der Universitätsmedizin Mainz versendet. Die im Blut bestimmten Parameter dienen als Surrogatparameter zur Objektivierung der entzündlichen und allergischen Prozesse im Körper und helfen somit bei der Beurteilung der Krankheitskontrolle zum jeweiligen Zeitpunkt.

Gesamt-IgE

Dem Antikörper IgE wird eine zentrale Rolle im Pathomechanismus des allergischen Asthma bronchiale zugeschrieben. Durch die Bindung von Allergenen an zellständige IgE-Moleküle wird eine Typ-I-Allergiereaktion gestartet, in deren Verlauf es innerhalb kurzer Zeit zu einer Bronchokonstriktion, einer vermehrten Sekretproduktion und Atemwegsentzündung kommt. Diese gelten als morphologische Korrelate der durch die Patient:innen empfundenen Asthmasymptome. Der Antikörper Omalizumab bindet frei zirkulierende IgE-Antikörper und unterbindet diese Kaskade somit zu einem sehr frühen Zeitpunkt.

Die Bestimmung des Gesamt-IgE stellt einen essentiellen Baustein vor Initiierung einer Anti-IgE-Therapie dar. Um Patient:innen zu selektieren, die von einer Omalizumab-Therapie profitieren, wird das Gesamt-IgE gemessen, welches innerhalb des therapeutischen Fensters von 30 - 1500 IE/ml liegen muss. Wird ein/eine Patient:in für die Antikörpertherapie mit Omalizumab zugelassen, werden anhand des Gesamt-IgE und des Körpergewichts die Omalizumab-Dosis und die Verabreichungshäufigkeit bestimmt.

Die standardmäßige Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgt durch Anwendung der ImmunoCAP-Technologie, die eine Form des Sandwich-ELISA darstellt. Diese Assays sind leider nicht in der Lage, freies IgE von Omalizumab-gebundenem IgE zu differenzieren, weshalb die Messung des Gesamt-IgE nach Therapie-Initiierung nicht mehr aussagekräftig ist. In den meisten Fällen lassen sich nach Therapiebeginn erhöhte Gesamt-IgE-Werte messen, was sich durch die längere Halbwertszeit der IgE-Omalizumab-Komplexe im Vergleich zu freiem IgE erklären lässt. Langfristig sinkt der Wert bei Therapiebeibehaltung, ein Phänomen, was vermutlich durch die dauerhafte Immunmodulation und verminderte Produktion der Antikörper unter Therapie bedingt ist. Weiterentwickelte Recovery-ELISA-Verfahren zur spezifischen Bestimmung des freien IgE können genutzt werden, um die Reduktion der frei zirkulierenden Antikörper unter Omalizumab-Therapie nachzuweisen. Bisher zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen der Größe des laborchemisch bestimmbar Ausmaßes der IgE-Reduktion und dem klinisch beobachtbaren Ansprechen auf die Therapie. Somit bietet die Anwendung dieser weiterentwickelten Verfahren aktuell keinen Vorteil gegenüber der bisher verwendeten ImmunoCAP-Technologie (75).

Die IgE-Normwerte gesunder Proband:innen steigen im Kindesalter an und erreichen ab dem 10. Lebensjahr ein Plateau zwischen 50 und 200 ng/ml, das bei Erwachsenen erhalten bleibt (93–95).

Trotz der geringen Bedeutung des Gesamt-IgE im Monitoring der Omalizumab-Dauertherapie wurde es zu allen Erhebungszeitpunkten bestimmt, um möglicherweise auftretende Veränderungen durch die Dosisreduktion nachvollziehen zu können. Dies erschien insbesondere relevant, da das Gesamt-IgE neben dem Körpergewicht den zentralen Parameter für die Dosisfindung darstellt und somit ein enger Zusammenhang zwischen benötigter Dosis und Gesamt-IgE besteht, welcher für die Dosisreduktion von Bedeutung sein könnte.

Absolutwert der Eosinophilen Granulozyten

Die Anzahl der Eosinophilen Granulozyten im Blut gilt als nicht-invasiver Biomarker einer Th2-vermittelten-Entzündung und korreliert stark positiv mit der Sputum-Eosinophilie als Zeichen einer Th2-vermittelten Atemwegsentzündung.

Der Prozentsatz an Eosinophilen Granulozyten im Blut wird im Rahmen des Differentialblutbildes mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Hierbei fließen die Zellen durch eine dünne Kapillare und werden während der Passage mit einem Laser bestrahlt. Je nach Größe und Granularität der einzelnen Zelle kommt es zu einer unterschiedlichen Vorwärts- und Seitwärtsstreuung des Lichtstrahls. Die Vorwärtsstreuung wird hierbei durch die Größe der Zelle, die Seitwärtsstreuung durch ihre Granularität beeinflusst. Durch einen Detektor auf

der anderen Seite der Kapillare kann das Ausmaß der Streuung erfasst und die Art der Zelle bestimmt werden (95).

Um nun den Absolutwert der Eosinophilen Granulozyten anzugeben, muss dieser mittels der Formel $((Leukozyten/\mu l:100) \times (Prozentzahl\ der\ Eosinophilen) = Eosinophile/\mu l)$ aus der Prozentangabe errechnet werden.

Fragebögen

Die angewendeten Fragebögen dienten zur Erfassung der subjektiven Krankheitslast der Studienteilnehmer:innen. Bei allen angewendeten Fragebögen handelt es sich um in der routinemäßigen Asthmadagnostik etablierte Erhebungstools. Die Proband:innen füllten diese jeweils zu Beginn ihrer Studientermine aus, die Analyse und Interpretation erfolgte anschließend durch die Mitarbeiter:innen der pneumologischen Ambulanz.

Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ5)

Der Asthma Control Questionnaire (ACQ) ist ein Tool zur Bestimmung des Asthmakontrollgrades. Die Gesamtfassung des Fragebogens besteht aus sieben Fragen, fünf davon beziehen sich auf die Symptomlast in der letzten Woche, eine auf den Lungenfunktionsparameter FEV1 und die letzte auf den täglichen Gebrauch von Bronchodilatoren. Wir verwendeten die Kurzfassung ACQ5, die lediglich die fünf Fragen zur Symptomlast der vergangenen Woche enthält. Jede Frage kann mit einer Punktzahl zwischen null und sechs bewertet werden, wobei hohe Werte mit hoher Einschränkung bzw. Symptomlast einhergehen. Die einzelnen Punktzahlen werden aufaddiert und anschließend durch die Anzahl der Fragen dividiert, sodass ein Score zwischen null und sechs erreicht werden kann. Patient:innen, die weniger als einen Punkt im Gesamt-Score erreichen, fallen in die Kategorie des kontrollierten Asthma bronchiale. Alle Untersuchten mit mehr als einem Punkt sind teilweise kontrolliert bis unkontrolliert. Hierbei ist zu beachten, dass eine Grauzone zwischen 0,75 und 1,25 Punkten existiert, in der eine kategoriale Zuordnung auf alleiniger Basis des ACQ nicht sinnvoll ist (31, 96).

Asthma Controll Test (ACT)

Der Asthma-Kontroll-Test, der bereits im Kapitel Literaturanalyse beschrieben wurde, ist ein einfacher Fragebogen mit fünf Fragen, der zur Einschätzung des Asthmakontrollgrades dient (siehe Kap. 2.3.). Es werden hierbei die Symptomlast und Alltagseinschränkung der letzten vier Wochen abgefragt. Die Patient:innen können jede Frage mit einer Punktzahl von eins bis fünf bewerten, sodass Gesamtpunktzahlen zwischen fünf und 25 erreicht werden können. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto besser die Asthmakontrolle und desto niedriger die Symptomlast und soziale Einschränkung der Befragten (29, 97).

Ab einer Gesamtpunktzahl von 20 Punkten wird die Erkrankung als kontrolliert eingestuft, zwischen 15 und 19 als teilweise kontrolliert. Werte unter 14 sprechen für eine unkontrollierte Erkrankung mit starker Symptomlast und Alltagseinschränkungen.

Obwohl ACQ5 und ACT recht deckungsgleiche Fragebögen zur Erhebung der Asthmakontrolle darstellen, wurden aus verschiedenen Gründen beide erhoben. Der ACQ5 ist in seiner Validität durch Studien dem ACT überlegen und wird vermehrt in internationalen Studien eingesetzt. Der 2001 entwickelte ACT kommt eher in europäischen Studien zum Einsatz. Um eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Dosisreduktionsstudie bei Omalizumab-Dauertherapie mit möglichst vielen anderen Studien zu ermöglichen, schien es uns sinnvoll, hier beide Tools einzusetzen.

Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini AQLQ)

Bei dem Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini AQLQ) handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in den letzten zwei Wochen. Er stellt die Kurzform des aus 32 Fragen bestehenden AQLQ dar und enthält 15 Fragen aus den vier Bereichen Symptome, Alltagseinschränkungen, Gefühlsleben und Umweltreize. Jede Frage kann mit einer Punktzahl von eins bis sieben beurteilt werden, wobei eins für eine starke Beeinträchtigung und sieben für keine Beeinträchtigung der Lebensqualität spricht. Anschließend erfolgt die Berechnung des Mittelwerts der angegebenen Punktzahlen. Erreichbare Gesamt-Scores liegen folglich zwischen eins und sieben bei einer steigenden Lebensqualität mit steigender Punktzahl (96, 98).

3.5 Statistische Analyse

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte zunächst mit Microsoft Excel 2021. Die Daten wurden anschließend zur statistischen Analyse in IBM SPSS Statistics 27 für Windows übertragen.

Die Auswertung der Daten erfolgte im Januar 2021.

Bei allen stetigen Merkmalen erfolgte eine Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie 25. und 75. Perzentile.

Die Signifikanzberechnung der Parameterdifferenzen zwischen den Erhebungszeitpunkten Woche 0 und Woche 16 erfolgte mittels t-Test für gepaarte Stichproben. Die Ergebnisse der Signifikanztests wurden in p-Werten zusammengefasst. Das vorher festgelegte Signifikanzniveau betrug $p < 0.05$. Anschließend erfolgte die Berechnung der Effektgrößen mittels Cohens´d und Hedges´ Korrektur.

Für die Parameterentwicklung bis Woche 32 erfolgte aufgrund der sehr kleinen Stichprobe keine Signifikanzberechnung.

Die Graphen und Boxplots wurden mit Microsoft Excel 356 und Powerpoint 356 erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patient:innenkollektiv

Das untersuchte Kollektiv bestand aus insgesamt 21 Proband:innen zwischen 20 und 64 Jahren, davon waren 13 weiblich und 8 männlich. Das mittlere Alter lag bei 45,4 Jahren und die mittlere Omalizumab-Therapiedauer bei zwei Jahren, wobei die minimale Dauer ein Jahr betrug und die maximale Dauer drei Jahre.

Tabelle 1: Proband:innencharakteristika

	Anzahl	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Minimum	Maximum	P25	P75
Alter [a]	21	45,4	47,3	12,8	20,4	64,3	38,4	56,4
Therapiedauer [a]	21	2,0	2,0	0,8	1,0	3,5	1,2	2,1
Körpergewicht [kg]	21	81,5	80,0	12,5	60,0	100,0	71,0	94,0
IgE bei Dosisfindung [IU/ml]	21	325,5	210,0	258,1	324,9	855,0	110,0	520,0
Omalizumab-Dosis [mg]	21	585,7	450,0	324,9	300,0	1200,0	300,0	825,0

Von den 21 Patient:innen waren sieben ehemalige Raucher:innen, wobei die mittleren konsumierten Packungsjahre (PyrS) bei 14,8 lagen.

Tabelle 2: Packungsjahre der Proband:innen

Packungsjahre	Anzahl	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum	P25	P75
PyrS	7	14,8	13,0	11,4	1,4	30,0	4,0	30,0

4.2 Daten zum Zeitpunkt Woche 0

Bei der Erhebung in der Woche 0 (W0), vor Reduktion der Omalizumab-Dosis, wurden die Therapieparameter der Patient:innen unter initialer Dosis erfasst.

Der GETE betrug in W0 bei 12 Patient:innen eins, bei den restlichen neun Proband:innen zwei.

Bei 15 Untersuchten erfolgte die zusätzliche Anwendung eines langwirksamen β -Antagonisten (LABA).

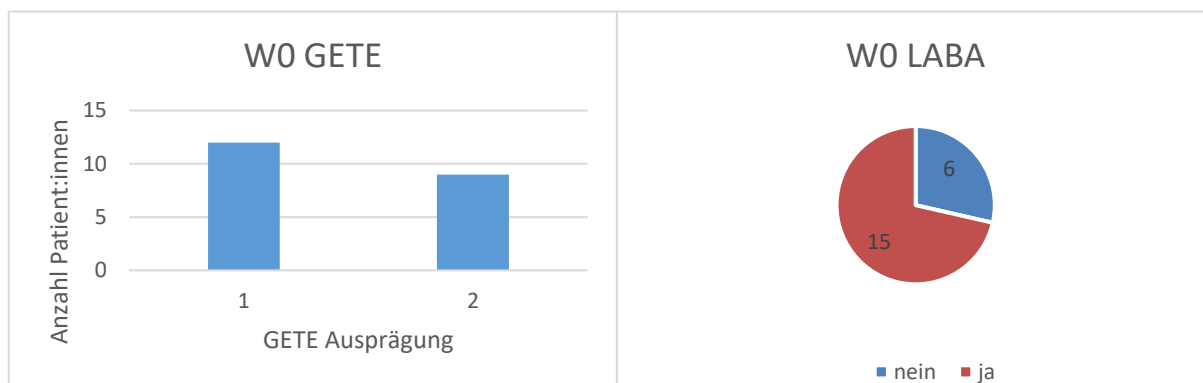


Abbildung 15: GETE-Ausprägung und LABA-Konsum zum Zeitpunkt W0

Medikation, Blutbild und FeNO in Woche 0

Die folgende Tabelle zeigt die in Woche 0 erhobenen Werte für die Beclometasondipropionat (BDP)-Dosis als ICS, die Prednisolon-Dosis als OCS sowie das bestimmte Gesamt-IgE, die Blut-Eosinophilie und das expiratorische Stickstoffmonoxid (FeNO).

Tabelle 3: Medikation, Blutbild und FeNo in W0

	Anzahl	Mittelwert	Median	Std- Abw.	Minimum	Maximum	P25	P75
W0 BDP Dosis [μl/d]	21	1007,1	1000,0	470,2	400,0	2000,0	625,0	1000,0
W0 Prednisolon Dosis [mg/d]	4	8,0	7,5	3,5	5,0	12,0	5,0	11,5
W0 Gesamt-IgE [IU/ml]	21	438,3	407,0	192,0	151,0	763,0	282,5	590,5
W0 Eosinophile/μl	21	256,7	191,4	303,3	8,0	1427,4	98,0	315,3
W0 FeNO [ppb]	19	31,8	21,0	26,4	9,0	98,0	15,0	39,0

Lungenfunktionswerte in Woche 0

Bei der Durchführung der Lungenfunktion in Woche 0 zeigten sich vor Inhalation eines Bronchodilatators mittlere FEV1-Werte von 2,5 l bzw. 76,8 % und eine mittlere TLC von 6,6 l bzw. 108,5 %. Die Mittelwerte der FVC und des Totraumvolumens Rtot vor Bronchodilatator-Inhalation lagen bei 3,8 l bzw. 97,4 % und 0,4 l bzw. 121,1 %.

Tabelle 4: Lungenfunktionsparameter zum Zeitpunkt W0 als Absolutwerte vor Bronchodilatator-Inhalation

	Anzahl	Mittelwert	Median	Std.- Abw.	Min	Max	P25	P75
FEV1 pre abs [L]	21	2,5	2,6	0,9	1,1	4,5	1,8	2,9
TLC pre abs [L]	21	6,6	6,6	1,4	4,6	9,8	5,4	7,6
FVC pre abs [L]	20	3,8	3,6	1,2	2,1	6,3	3,0	4,8
Rtot pre abs [kPa*s/L]	21	0,4	0,3	0,1	0,2	0,7	0,3	0,4

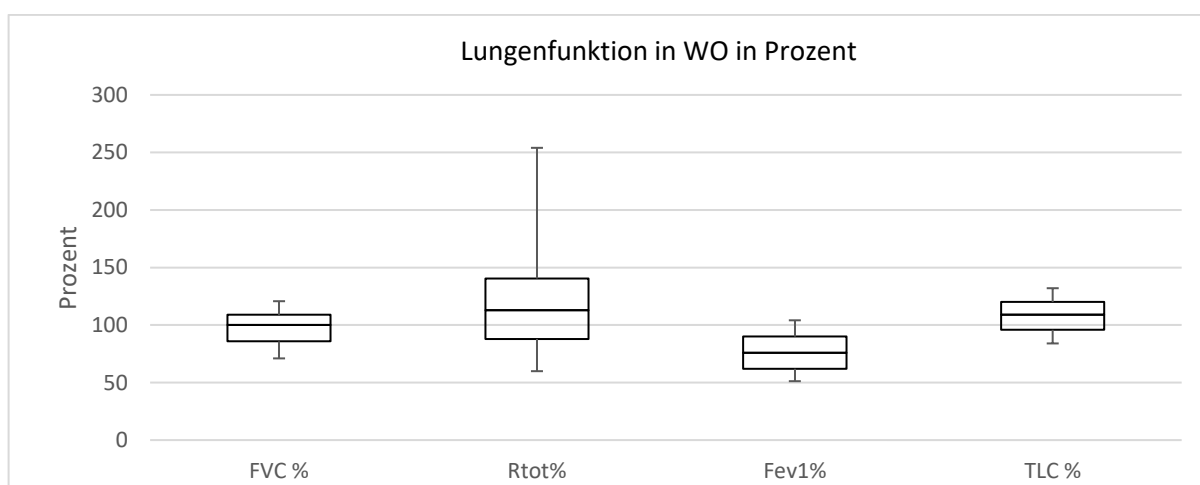


Abbildung 16: Boxplot Lungenfunktion in Prozent zum Zeitpunkt W0

Erhebung der Fragebögen in Woche 0

Die Auswertung der Fragebögen ergab folgende Mittelwerte: ACQ5 1,5; AQLQ 5,1; ACT 19,7. Die Daten von ACQ5 und AQLQ lagen von 20 Patient:innen vor, Daten des ACT von 18 Patient:innen.

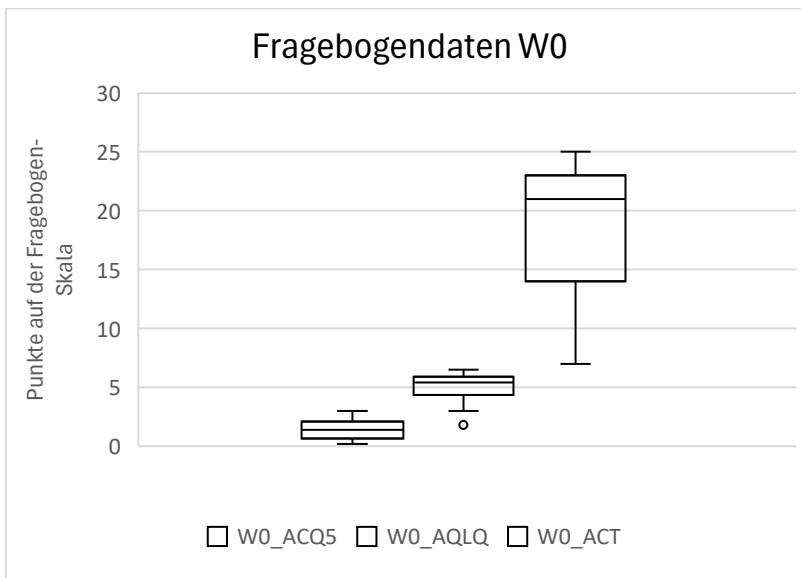


Abbildung 17: Boxplot der Fragebögenergebnisse W0

4.3 Daten zum Zeitpunkt Woche 16

Die zweite Datenerhebung W16 erfolgte 16 Wochen nach der ersten Dosisreduktion um 150 mg zur Evaluation der Auswirkungen der erfolgten Reduktion.

Der Median der Omalizumab-Dosis nach der ersten Reduktion lag bei 300 mg, Minimum und Maximum lagen bei 150 bzw. 1050 mg.

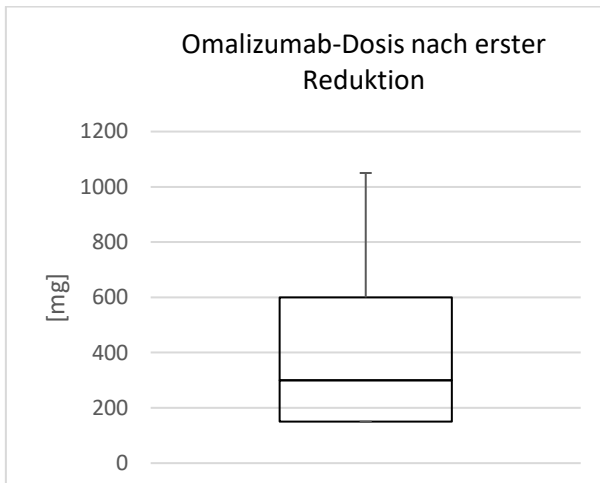


Abbildung 18: Boxplot der Reduktionsdosis bei erster Reduktion

Die Reduktion war bei 20 der 21 Teilnehmenden erfolgreich, sodass zum Zeitpunkt W16 20 Patient:innen in die Auswertung einfließen.

Die folgenden Boxplots verdeutlichen gut, dass die Parameter sich in ihrer Verteilung über das untersuchte Kollektiv durch die Dosisreduktion kaum verändert zeigten.

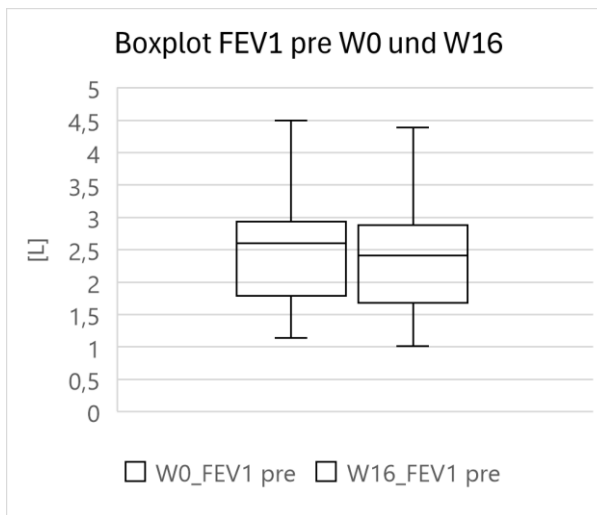


Abbildung 21: Boxplot FEV1 W0 und W16

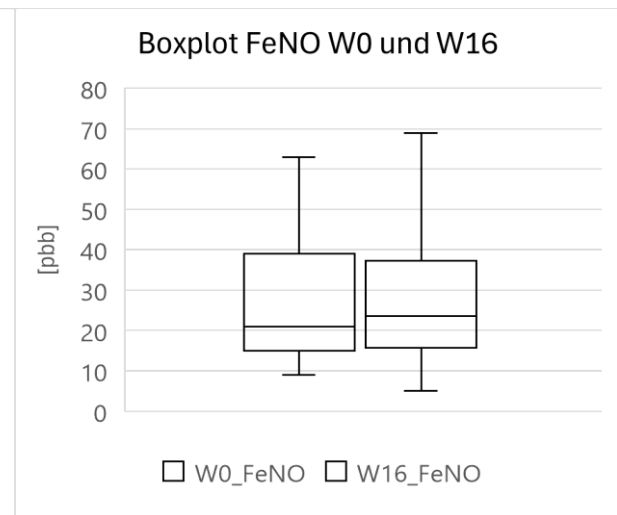


Abbildung 20: Boxplot FeNO W0 und W16

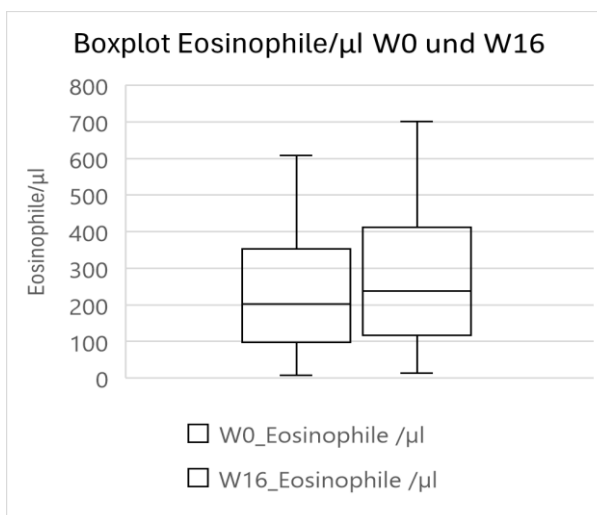


Abbildung 22: Boxplot Eosinophile im Blut W0 und W16

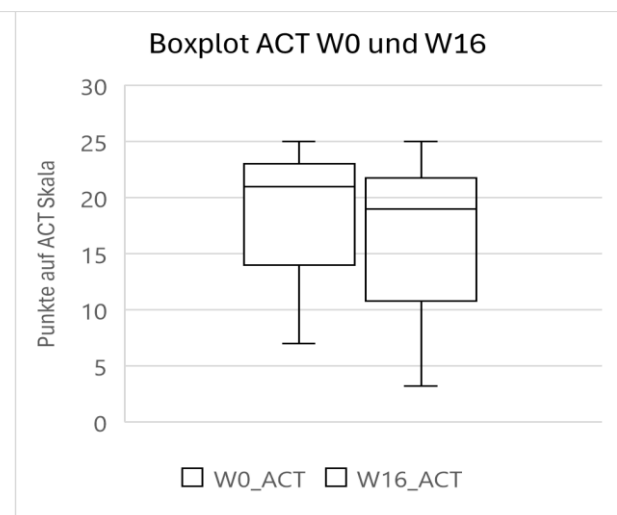


Abbildung 19: Boxplot ACT W0 und W16

Um den Einfluss der Dosisreduktion auf die individuellen Parameter der einzelnen Untersuchten zu ermitteln, wurden die intraindividuellen Differenzen der Werte W0 und W16 berechnet. Abgesehen von einigen Ausreißern zeigte sich hierbei, dass die Parameter durch die Dosisreduktion nur gering beeinflusst wurden.

Für keinen der erhobenen Parameter ergaben sich signifikante Differenzen in den Mittelwertsvergleichen von W0 und W16.

Tabelle 5: Intraindividuelle Differenzen W0/W16 mit Signifikanzen

Differenz (W0-W16)	Anzahl	Mittelwert	Median	SD	Minimum	Maximum	P25	P75	p-Wert
FEV1 [L]	20	-0,1	-0,1	0,4	-0,9	1,3	-0,2	0,1	0,6
FVC [L]	18	-0,1	-0,1	0,4	-0,8	0,9	-0,3	0,0	0,2
TLC [L]	20	0,0	0,0	0,6	-0,1	1,2	-0,3	0,4	0,8
Rtot [kPa*s/L]	20	0,1	0,0	0,1	-0,1	0,5	0,0	0,0	0,07
ACQ5	19	0,2	0,2	0,9	-1,0	2,4	-0,4	0,6	0,3
ACT	17	-1,4	-1,0	4,2	-12,8	5	-3,5	1,5	0,2
AQLQ	19	-0,1	0,0	0,7	-2,3	0,8	-0,5	0,3	
FeNO [ppb]	14	-5,6	-2,5	17,1	-38,0	22,0	-15,5	7,0	0,2
Prednisolon [mg/d]	3	0,2	0,0	2,7	-2,5	3,0	-2,5		
Gesamt IgE [IU/ml]	18	17,5	-2,0	255,0	-605,0	714,0	-57,2	72,65	0,8
Eosinophile/ μ l	20	-20,2	-12,0	216,4	-447,4	693,0	-89,1	23,1	0,7

4.4 Analyse des Patienten mit erfolgloser erster Reduktion

Bei einem der 21 Patient:innen konnte die Reduktion auf Grund einer subjektiven Zustandsverschlechterung nicht als erfolgreich gewertet werden. Die Dosis wurde daraufhin wieder auf die Initial-Dosis angehoben.

Der betroffene Patient verringerte im untersuchten Intervall neben der Omalizumab-Dosis auch die Prednisolon-Dosis von 5 mg auf 1,25 mg pro Tag.

Die Lungenfunktionsparameter des Patienten zeigten sich unwesentlich verändert, das FeNO und die Eosinophilen-Zahl waren jedoch deutlich angestiegen. Die Verläufe der einzelnen Parameter sind in den folgenden Graphen abgebildet.

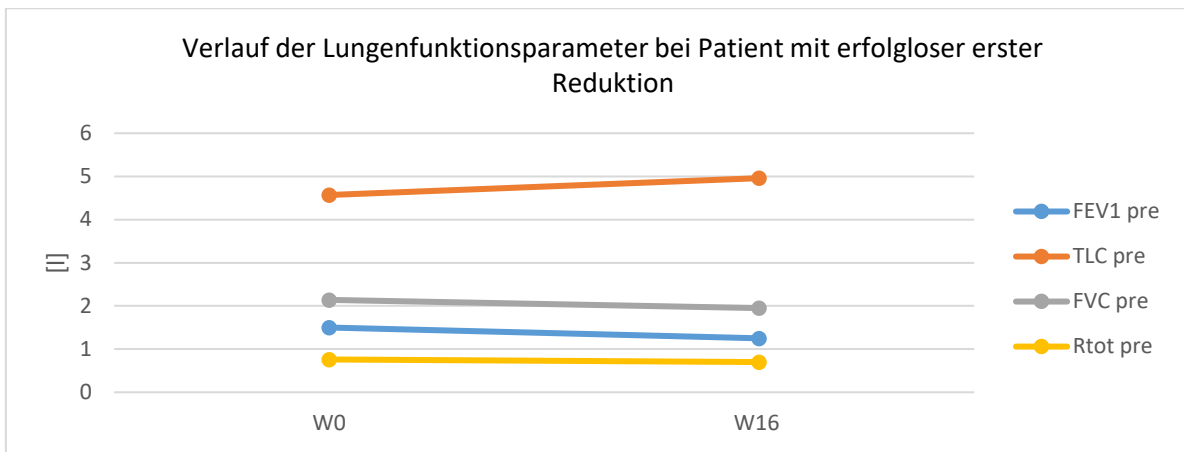


Abbildung 23: Verlauf der Lungenfunktionsparameter bei Patient mit erfolgloser erster Reduktion

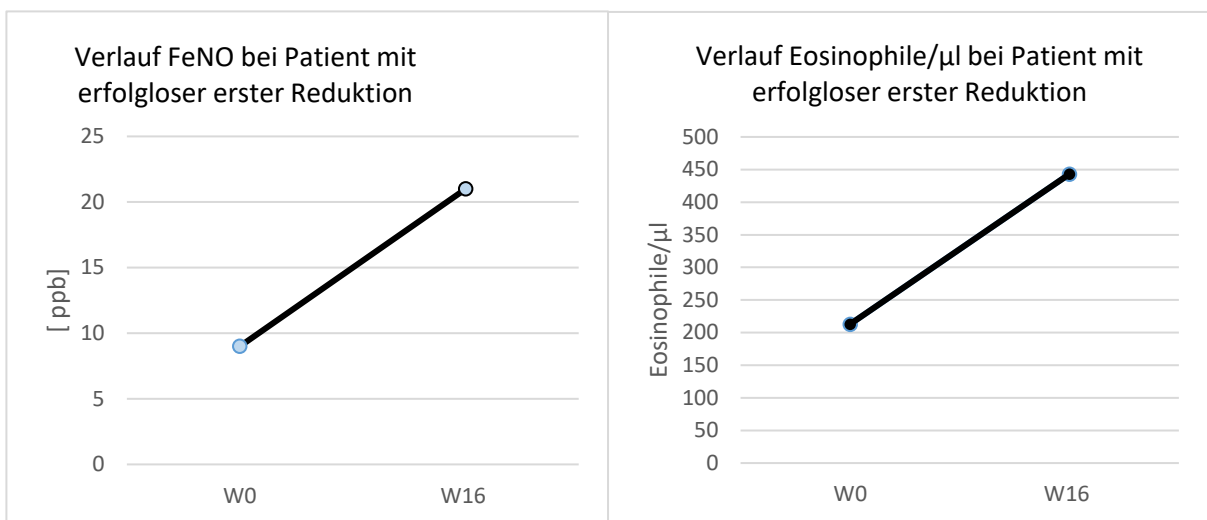


Abbildung 24: Verlauf FeNO bei Patient mit erfolgloser erster Reduktion

Abbildung 25: Verlauf Bluteosinophile bei Patient mit erfolgloser erster Reduktion

4.5 Daten zum Zeitpunkt Woche 32

Fünf Patient:innen entschieden sich nach der erfolgreichen ersten Reduktion zur Durchführung einer zweiten Dosisreduktion. Die wichtigsten Charakteristika dieser Patient:innen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6: Charakteristika Patient:innen mit zweiter Reduktion

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter [a]	5	47,5	50,0	42,7	57,5
Therapiedauer [a]	5	1,8	1,8	1,0	3,2
Körpergewicht [kg]	5	76,8	79,0	60	97
IgE bei Dosisfindung [IU/ml]	5	381,4	273,0	104,0	855,0
Omalizumab-Dosis [mg]	5	660,0	600,0	300,0	1200,0
W0 FEV1 [L]	5	2,5	2,5	1,1	3,9
W0 FeNO [ppb]	5	28,5	32,0	12	38
W0 Eosinophile/μl	5	180,7	237,0	52,0	237

Bei vier der fünf Proband:innen konnte auch diese Reduktion als erfolgreich gewertet werden. Die mittlere Omalizumab-Dosis bei diesen Patient:innen betrug 300 mg. Aufgrund der niedrigen Proband:innenzahl erfolgte keine Signifikanzberechnung, die Parameter-Verläufe dieser Patient:innen sind nachfolgend graphisch dargestellt.

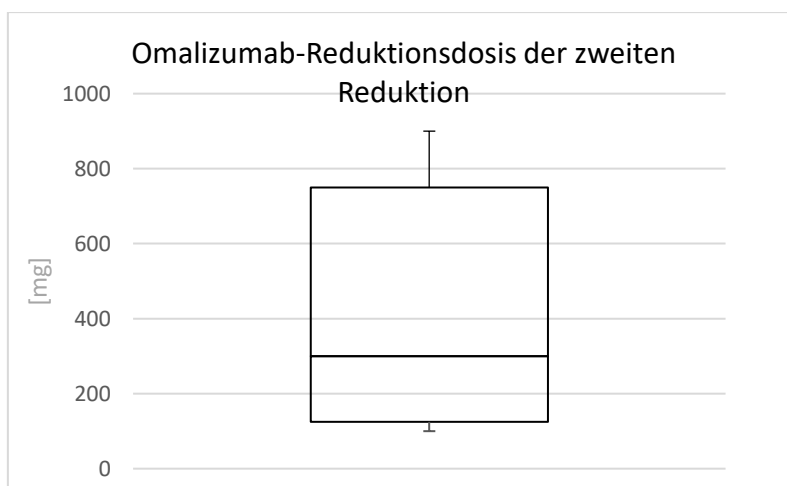


Abbildung 26: Boxplot Reduktionsdosis der zweiten Reduktion

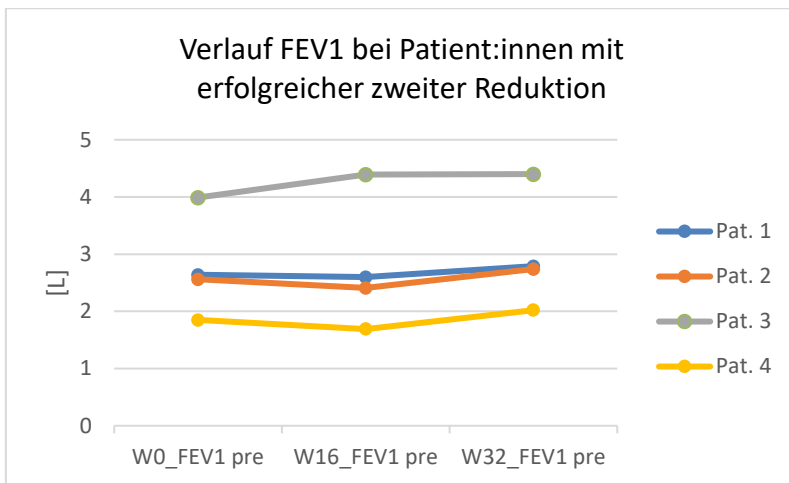


Abbildung 27: Verlauf FEV1 bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion

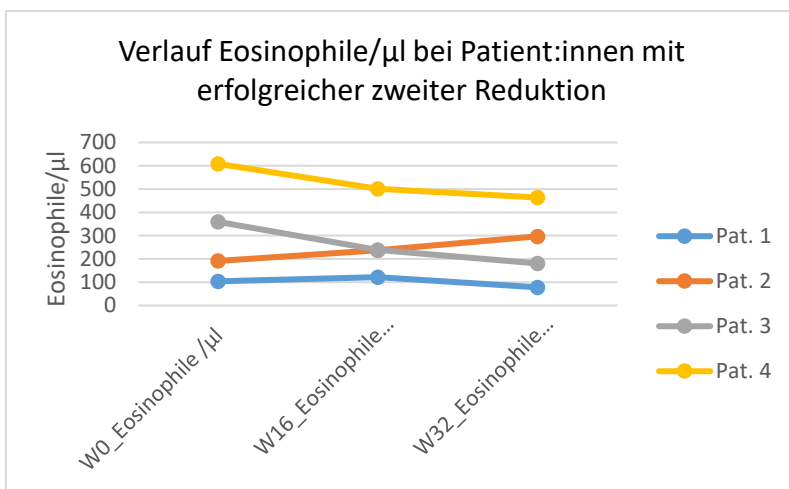


Abbildung 28: Verlauf Eosinophile im Blut bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion

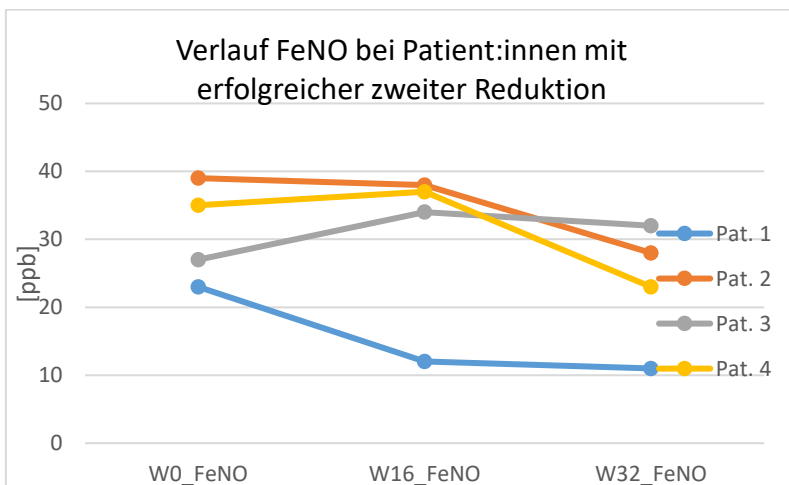


Abbildung 29: Verlauf FeNO bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion

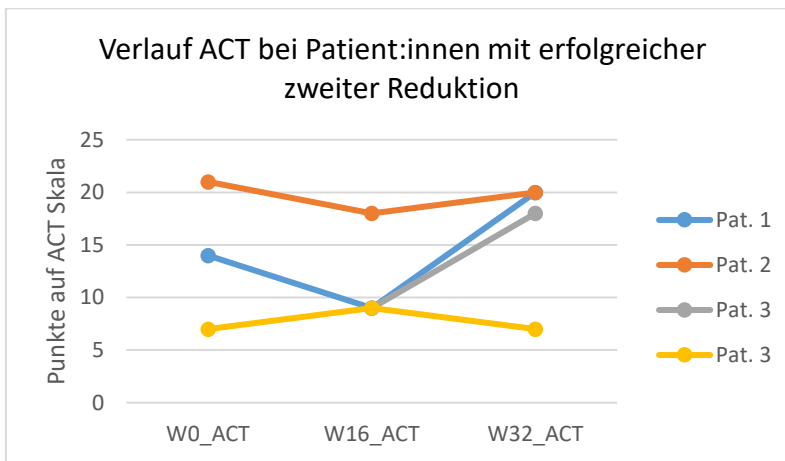


Abbildung 30: Verlauf ACT bei Patient:innen mit erfolgreicher zweiter Reduktion

Im Folgenden werden die Werte der Patient:innen individuell aufgezeigt.

Tabelle 7: Patient:in 1 mit erfolgreicher zweiter Reduktion

Patient 1	W0	W16	W32
FEV1 pre [L]	2,6	2,6	2,8
TLC pre [L]	5,6	4,7	5,7
FVC pre [L]	3,9	3,4	3,8
Rtot [kPa*s/L]	0,3	0,3	0,3
ACT	14	9	20
ACQ5	2,2	4,6	0,8
AQLQ	3,1	3,1	4,1
Gesamt-IgE [IU/ml]	603	590	1030
Eosinophile/ μ l	104,5	121,8	78
FeNO [ppb]	23	12	

Tabelle 8: Patient:in 2 mit erfolgreicher zweiter Reduktion

Patient 2	W0	W16	W32
FEV1 pre [L]	2,6	2,4	2,7
TLC pre [L]	6,6	6,6	6,4
FVC pre [L]	3,6	3,3	3,9
Rtot [kPa*s/L]	0,3	0,33	0,25
ACT	21	18	20
ACQ5	1,8	2,4	2,4
AQLQ	3	3,5	4,3
Gesamt-IgE [IU/ml]	548	527,2	1126
Eosinophile/ μ l	191,4	237	297
FeNO [ppb]	39	38	28

Tabelle 9: Patient:in 3 mit erfolgreicher zweiter Reduktion

Patient 3	W0	W16	W32
FEV1 pre [L]	4,0	4,4	4,4
TLC pre [L]	8,0	8,0	7,7
FVC pre [L]	3,6	5,6	5,5
Rtot [kPa*s/L]	0,3	0,2	0,3
ACT		9	18
ACQ5	1,8	4	1,2
AQLQ	5,4	3,1	5,3
Gesamt-IgE [IU/ml]	192	179	138
Eosinophile/ μ l	359	238,6	180,6
FeNO [ppb]	27	34	32

Tabelle 10: Patient:in 4 mit erfolgreicher zweiter Reduktion

Patient 4	W0	W16	W32
FEV1 pre [L]	1,8	1,7	2,0
TLC pre [L]	7,5	7,8	7,7
FVC pre [L]	3,9	2,2	3,2
Rtot [kPa*s/L]	0,5	1,0	0,8
ACT	7	9	7
ACQ5		4,6	5
AQLQ	1,8	2,1	1,8
Gesamt-IgE [IU/ml]	1460	868,4	697,4
Eosinophile/ μ l	608	501,2	463,7
FeNO [ppb]		37	23

4.6 Analyse des Patienten mit erfolgloser zweiter Reduktion

Bei einem der fünf Untersuchten, die sich für eine zweite Reduktion entschieden, musste die Dosis aufgrund einer empfundenen Beschwerdezunahme wieder angehoben werden. Bei der Erhebung in W32 konnte keine Verschlechterung der Parameter festgestellt werden. Auch die Medikation des Patienten wurde abgesehen von der Omalizumab-Dosis nicht verändert. Es zeigte sich stattdessen eine leichte Verschlechterung der Werte in W16, die sich bis W32 wieder erholten.

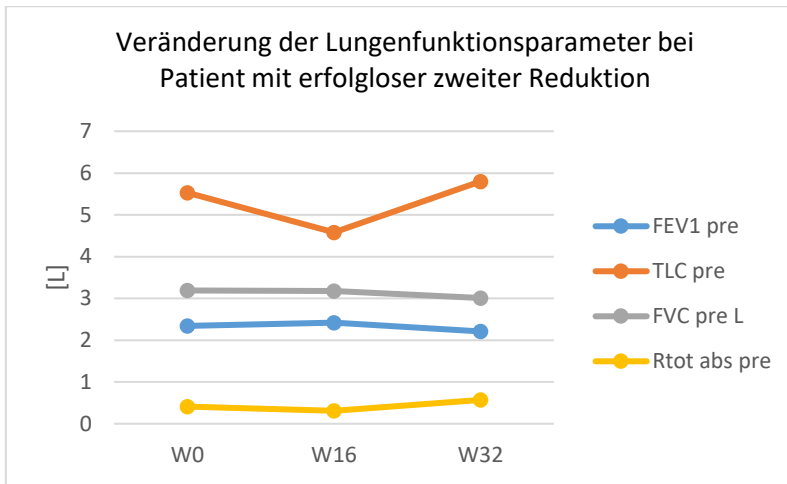


Abbildung 31: Veränderung der Lungenfunktionsparameter bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion

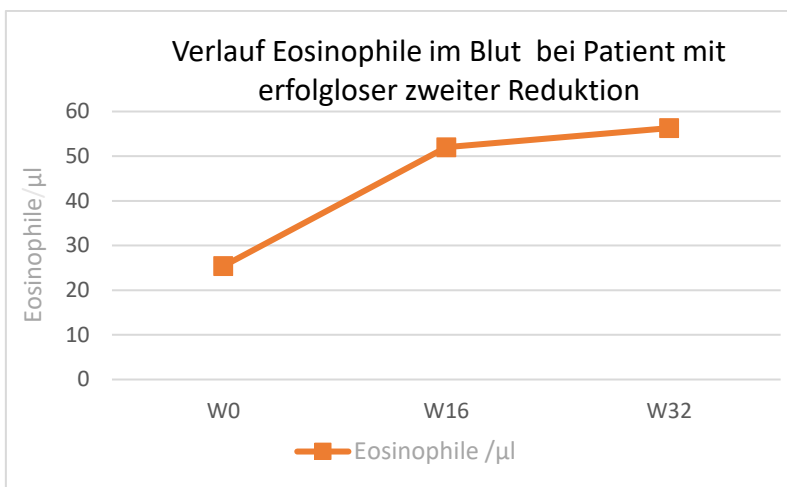


Abbildung 32: Verlauf Eosinophile im Blut bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion

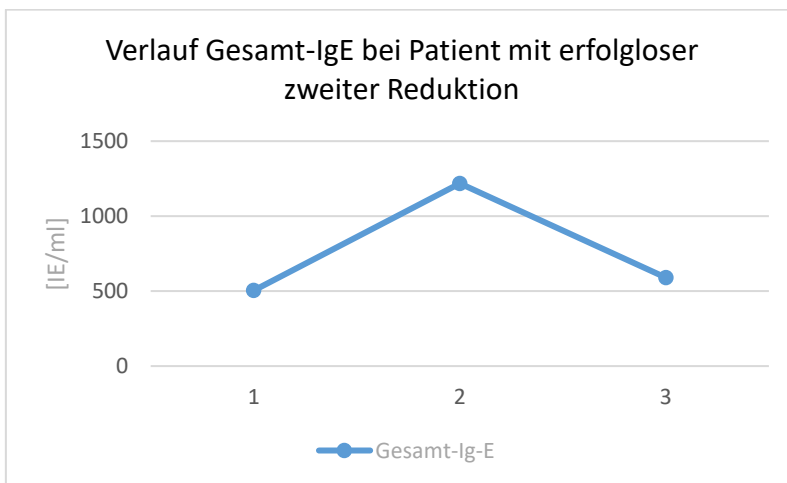


Abbildung 33: Verlauf Gesamt-IgE bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion

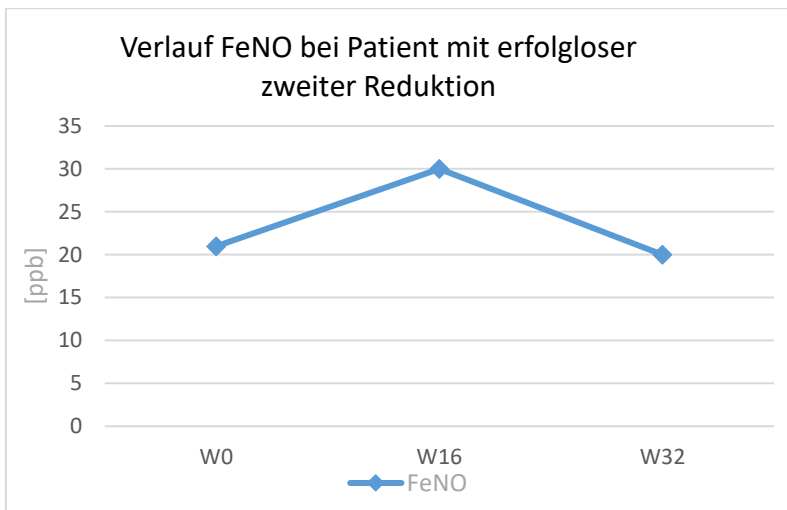


Abbildung 34: Verlauf FeNO bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion

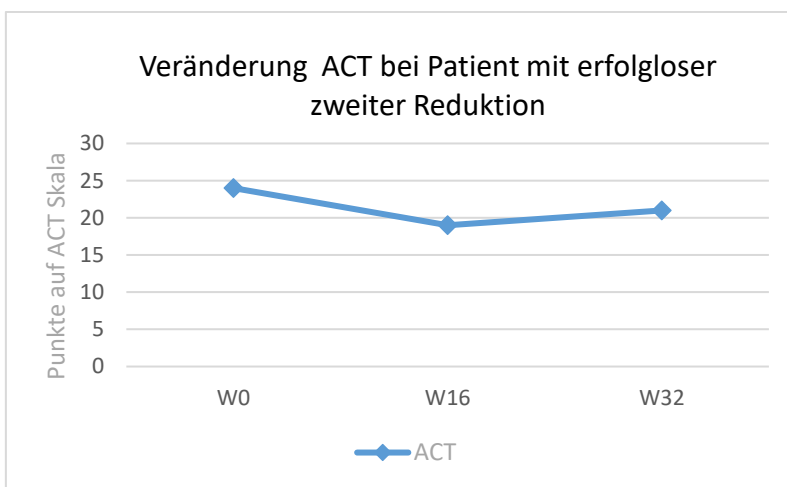


Abbildung 35: Verlauf ACT bei Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion

Tabelle 11: Gesamtdaten Patient mit erfolgloser zweiter Reduktion

	W0	W16	W32
FEV1 pre [L]	2,3	2,4	2,2
TLC pre [L]	5,5	4,6	5,8
FVC pre [L]	3,2	3,2	3,0
Rtot [kPa*s/L]	0,4	0,3	0,6
ACT	24	19	21
ACQ5	0,8	1,2	2
AQLQ	6,2	5,6	5,5
Gesamt-IgE [IU/ml]	504	1218	590
Eosinophile/ μ l	25,4	52,0	56,3
FeNO [ppb]	21	30	20

5 Diskussion

Im folgenden Teil sollen die Ergebnisse der durchgeführten Studie in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur reflektiert werden sowie mögliche Schlussfolgerungen aus den erhobenen Daten diskutiert werden.

Grundsätzliche Überlegungen

Die effektive Therapie des schweren Asthma bronchiale ist eine bis heute unzureichend bewältigte Herausforderung der Medizin. Zur Therapie des schweren allergischen Asthma bronchiale steht seit 2005 der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zur Verfügung, der sich in zahlreichen Studien als sicher und effektiv erwiesen hat. Die momentane Therapieempfehlung für Omalizumab sieht eine lebenslang durchgeführte Therapie unter Beibehaltung der initialen Startdosis vor, da die benötigte Therapiedauer noch immer unklar ist. Die Initialdosis wird bei Beginn der Therapie anhand von Körpergewicht und Gesamt-IgE-Wert im Blut anhand einer vereinheitlichten Dosierungstabelle bestimmt. Verglichen mit anderen Erkrankungen, für die die Therapie mit Omalizumab ebenfalls zugelassen ist, wie bspw. der Urtikaria, sind diese Dosierungen bei der Asthmatherapie sehr hoch angesetzt. Während die Höchstdosis bei Urtikaria-Therapie 300 mg monatlich beträgt, werden in der Asthmatherapie bis zu 600 mg zweiwöchentlich und somit monatlich das Vierfache verabreicht (74, 99, 100).

Die Therapie mit Omalizumab bewirkt eine gewisse langfristige Immunmodulation. Durch den Eingriff in die pathomechanische Kaskade der allergischen T₂-Reaktion wird die Anzahl an hochaffinen IgE-Rezeptoren auf Effektorzellen, wie Mastzellen, reduziert. Durch die verminderte Zytokinausschüttung kommt es zu einer deutlich verminderten Produktion von IgE-Antikörpern (7, 43). Der therapeutische Ansatzpunkt der Anti-IgE-Therapie verändert sich somit im Verlauf der Omalizumab-Anwendung. Diese Veränderungen lassen sich über spezielle, bisher nicht standardmäßig in die Verlaufsdagnostik integrierte Recovery-ELISA-Anwendungen nachweisen (75).

Die Tatsachen, dass bei anderen atopischen Erkrankungen mit einer niedrigeren Dosierung gearbeitet werden kann und Omalizumab eine langfristige Veränderung der krankheitsbestimmenden Pathomechanismen bewirkt, wirft die Frage auf, ob eine starre Beibehaltung der hohen Initialdosis in der Therapie des allergischen Asthma bronchiale sinnvoll ist oder ob eine Reduktion der Dosis bis hin zu einem Therapieende möglich wäre. Es lässt sich vermuten, dass nach initialer Senkung der IgE-Antikörper und -Rezeptoren eine geringere Omalizumab-Dosis ausreichen würde, um den Therapieeffekt aufrechtzuerhalten. Da sich in Folge der Therapie die Anzahl der freien Antikörper im Blut sowie deren Nachproduktion reduziert, müsste auch eine geringere Menge des therapeutischen

Antikörpers ausreichen, um die noch verbleibenden freien bzw. nachgebildeten IgE-Moleküle zu binden.

Zudem berichten Nopp, Johansson et al. in zwei Studien aus den Jahren 2007 und 2009 von einer beobachteten Reduktion der Basophilen- und Mastzell-Reaktivität auf Allergene als Langzeitkonsequenz der Omalizumab-Therapie (101, 102). Dieser weitere Aspekt der langfristigen Immunmodulation durch Omalizumab bekräftigen die These der möglichen Dosisreduktion, da eine erniedrigte Reaktivität auf Allergene einen verminderten Anstoß der pathomechanischen Kaskade der T2-vermittelten-Entzündungsreaktion bewirkt und somit wiederum geringere IgE- und Zytokin-Ausschüttung nach sich zieht.

In einer Studie von Slavin et. al aus dem Jahr 2009 mit insgesamt rund 600 Patient:innen wurden die Konsequenzen eines Omalizumab-Therapieabbruchs untersucht. Es konnte nachgewiesen werden, dass es nach dem Therapieabbruch unter der fallenden Omalizumab-Konzentration simultan zu einem Anstieg des gemessenen IgE sowie zu einem leicht zeitverzögertem Wiederaufflammen der Asthmasymptome kam (103). Diese Ergebnisse konnten auch in einer 2014 durchgeführten Studie bestätigt werden. Hier kam es bei neun von elf Proband:innen mit jahrelanger erfolgreicher Omalizumab-Therapie nach Therapiestopp innerhalb der ersten fünf Monate zu einer schweren Asthmaexazerbation (104). Offenbar führte das abrupte Absetzen des Antikörpers zu einer schnellen Rückkehr zu der immunologischen Ausgangssituation vor Therapiestart. Diese ist durch eine stark erhöhte Allergen-Sensibilität von Effektorzellen und infolgedessen stark erhöhter IgE- und Zytokin-Produktion, gesteigerter IgE-Rezeptor-Expression und massiver Gewebs- und Blut-Eosinophilie gekennzeichnet, welche zu der klinisch beobachtbaren Asthmasymptomatik führen.

Bei abruptem Absetzen können die langfristigen immunmodulatorischen Effekte der Omalizumab-Therapie folglich nicht aufrechterhalten werden. Es kommt stattdessen zum raschen Wiederauftreten der zuvor kontrollierten Asthmasymptomatik, weshalb die Durchführung eines abrupten Therapiestopps bei Omalizumab-Anwendung nicht empfohlen werden kann.

Umso mehr stellt sich die Frage, wie sich eine langsame, stufenweise durchgeführte Reduktion der Dosis auf den Therapieerfolg auswirkt. Von Interesse ist, ob die langfristigen Effekte von Omalizumab hierbei aufrechterhalten werden können und die Patient:innen sich weiterhin mit einer kontrollierten Asthmaerkrankung präsentieren. Bisher gibt es nur wenig empirische Forschung zu diesem Thema. Aus diesem Grund setzte sich diese orientierende Studie zum Ziel, die Auswirkungen einer Dosisreduktion bei zuvor erfolgreicher Omalizumab-Therapie zu untersuchen.

Diskussion der erhobenen Daten

In der durchgeführten Studie wurden bei 21 Patient:innen mit schwerem allergischem Asthma bronchiale, die seit mindestens einem Jahr eine Omalizumab-Therapie erhielten, sich als Responder gezeigt hatten und nun unter Therapie einen GETE von eins oder zwei aufzeigten, die Dosis um 150 mg reduziert. Nach 16 Wochen, entsprechend der offiziellen Empfehlung zur Omalizumab-Therapieevaluation, wurde der erzielte Therapieerfolg unter reduzierter Dosis kontrolliert. Die zuvor festgelegten Kriterien zur Bewertung des Therapieerfolgs waren Veränderungen im GETE, in der Lungenfunktion (FEV₁, TLC, FCV, R_{tot}), in Symptomfragebögen (ACT; AQLQ, ACQ5) sowie Veränderungen des Blutbilds (Gesamt-IgE, Eosinophile/ μ l) und des expiratorischen Stickstoffs (FeNO). Es erfolgte eine Analyse der Entwicklung dieser Werte zwischen Woche 0 und Woche 16 sowie eine Bewertung der Reduktion als erfolgreich oder erfolglos. Diese Gesamtbewertung kam durch die Zusammenschau aller Befunde und einer gesamtheitlichen Betrachtung der Patient:innen zustande.

Bei der Erhebung 16 Wochen nach Reduktion konnte die Dosisreduktion bei 20 von 21 Proband:innen als erfolgreich bewertet werden. Bei diesen Patient:innen zeigte sich in keinem der erhobenen Parameter eine signifikante Veränderung durch die Reduktion (siehe Kap.4.3). Dies unterstützt die These, dass bei erfolgreicher Therapie der Therapieerfolg durch eine Dosisreduktion nicht verloren geht, sondern auch eine geringere Dosis ausreicht, um die therapeutischen Konsequenzen über den beobachteten Zeitraum aufrechtzuerhalten und die pathomechanischen Abläufe zu unterdrücken.

Bei einigen Teilnehmenden zeigten sich bei individueller Betrachtung einzelne Verschlechterungen in den Lungenfunktionsparametern oder dem FeNO zwischen W0 und W16. Die Varianz einzelner Parameter ist im individuellen Krankheitsverlauf physiologisch und kann multifaktoriell bedingt sein. Besonders die Parameter der Lungenfunktion sind zudem tagesform- und versuchsleiterabhängig, sodass geringe Schwankungen häufig und nicht unbedingt aussagekräftig sind. Wie bereits erläutert, führte letztendlich die Zusammenschau aller Parameter dieser Teilnehmer:innen zur der Beurteilung, dass die Reduktion, trotz der leichten Auslenkungen einzelner Befunde, als erfolgreich gewertet werden konnte.

Mit besonderem Interesse lassen sich die erhobenen Werte des FeNO und der Blut-Eosinophilen betrachten, da diese als objektive pathophysiologische Korrelate der T₂-vermittelten-Immunreaktion betrachtet werden können. Bei einer Zunahme der asthmaverursachenden Immunprozesse durch die Dosisreduktion wäre in diesen Parametern schon früh eine Verschlechterung zu erwarten, noch bevor die Lungenfunktionsparameter und die empfundenen Beschwerden sich entsprechend verändern.

Im Gegensatz dazu konnten wir im Rahmen dieser Studie einen Abfall der beiden Parameter beobachten. Der FeNO als nicht-invasiver Marker einer T2-vermittelten Atemwegsentzündung fiel im Mittel um 5 ppb, die Anzahl der Eosinophilen/ μl im Median um 12,0. Beide Veränderungen waren nicht signifikant. Diese Daten unterstützen die Interpretation eines unveränderten Therapieerfolgs nach Dosisreduktion und machen einen bisher klinisch unauffälligen Anstieg der Entzündungsaktivität unwahrscheinlich.

Bei einem untersuchten Patienten musste die Reduktion als erfolglos eingestuft werden, da eine Verschlechterung der Symptome unter der Reduktion eintrat. Aus diesem Grund wurde die Dosis wieder auf den Ausgangswert angehoben. Die subjektive Beschwerdezunahme spiegelte sich in einem angestiegenen FeNO sowie einem deutlichen Anstieg der Eosinophilen im Blutbild wider. Die Lungenfunktionsparameter des Patienten blieben unverändert. Leider lagen von dem betroffenen Patienten keine Fragebögen-Werte aus Woche 0 vor, in Woche 16 lag der Patient laut Fragebögen aber im kontrollierten Erkrankungsbereich. Der Patient reduzierte während des untersuchten Zeitraums neben der Omalizumab-Dosierung auch die eingenommene OCS-Dosis stark von 5 mg auf 1,25 mg.

Die erhobene Verschlechterung lässt sich somit nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang mit der Reduktion der Omalizumab-Dosis setzen. Vermutlich war die zeitgleiche Veränderung von zwei therapeutischen Parametern im Zusammenspiel unvorteilhaft für den Patienten. Anhand des Anstiegs des FeNO und der Eosinophilen, beides Parameter, die besonders glucocorticoidsensibel sind, scheint es wahrscheinlich, dass die Reduktion der OCS-Dosis der bedeutendere Faktor für die klinische Verschlechterung des beschriebenen Patienten darstellte. Es lässt sich schlussfolgern, dass bei durchgeführter Omalizumab-Dosisreduktion andere relevante Therapiefaktoren, wie Komedikation mit Glucocorticoiden, bis zur Stabilisation des Therapieerfolgs auf der Reduktionsdosis konstant gehalten werden sollten. Die Wechselwirkung der Omalizumab-Reduktion mit Veränderungen in der restlichen Medikation der Patient:innen sollte in weiteren Studien genauer betrachtet werden.

Bei fünf Proband:innen wurde anschließend an die erste Reduktion eine weitere Reduktion um eine Dosierungsstufe durchgeführt. Mehrfache, aufeinanderfolgende Reduktionen lassen die Untersuchung der minimal nötigen Dosis zur Aufrechterhaltung des Therapieerfolgs zu und sind deswegen langfristig von hohem Interesse.

Bei Evaluation 16 Wochen nach der zweiten Reduktion konnte diese bei vier der fünf Untersuchten ebenfalls als erfolgreich bewertet werden. Aufgrund der niedrigen Patient:innenzahl wurde hier keine Signifikanzberechnung der Mittelwertsdifferenzen durchgeführt, da deren Aussagekraft sehr gering wäre. Bei der individuellen Verlaufsbetrachtung zeigt sich nur eine geringe Veränderung der Parameter. Während der

weiteren Betreuung der Patient:innen in der pneumologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz konnte die reduzierte Dosis bei allen Teilnehmer:innen beibehalten werden.

Dies lässt darauf schließen, dass nach erfolgreicher erster Reduktion auch weitere Dosis-Minimierungen möglich sind. Aufgrund des sehr kleinen Patient:innenkollektivs lässt sich hierzu jedoch keine endgültige Aussage treffen. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven sind nötig, um hier genauere Analysen durchführen zu können. Zudem lässt sich anhand der erhobenen Daten nur Rückschluss auf die Auswirkung von insgesamt zwei Reduktionen ziehen. Wie viele Reduktionen insgesamt möglich sind und wo somit die minimale Dosis liegt, lässt sich nicht beantworten. Die Beantwortung dieser Fragen ist im Hinblick auf die mögliche Kostenreduktion relevant und sollte somit ein Hauptaugenmerk in folgenden Studien sein.

Bei einem der fünf Patient:innen mit zweiter Reduktion war diese nicht erfolgreich. Auch hier zeigte sich eine subjektive Beschwerdezunahme, in deren Konsequenz die Dosis wieder erhöht wurde. In den in Woche 32 erhobenen Parametern zeigten sich bei diesem Patienten, im Gegensatz zum Patienten mit erfolgloser erster Reduktion, keine äquivalenten Verschlechterungen der objektivierbaren Parameter. Auch in der Medikation des Patienten gab es abgesehen von der durchgeführten Intervention keine Änderung. Bei Betrachtung der Parameterverläufe des Patienten fällt jedoch eine Verschlechterung einiger Werte bei der Erhebung in Woche 16 auf, die sich bis zur Erhebung in Woche 32 wieder dem Ausgangsniveau von Woche 0 annähern. Mögliche Erklärungen hierfür könnten auch ein respiratorischer Infekt oder eine verstärkte Allergenexposition um den Zeitpunkt der Datenerhebung W16 sein. Ob eine solche oder andere zusätzliche Belastung des Patienten in dieser Zeit vorlag, konnten wir im Nachgang nicht mehr feststellen.

Aufgrund der geringen Anzahl an erfolglosen Reduktionen lässt sich anhand der erhobenen Daten keine valide Aussage treffen, in welchen Parametern sich eine solche gut widerspiegelt und welche Parameter im Vorhinein prognostisch ungünstig für eine Reduktion sein können. Besonders das FeNO und die Eosinophilen im Blut scheinen gute Parameter zur Verlaufsbeurteilung des therapeutischen Effekts darzustellen, was durch ihre Objektivität und ihren engen Zusammenhang mit den pathologischen Immunprozessen des allergischen Asthma bronchiale begründet sein könnte.

Diskussion der ausgewählten Studienparameter

Die erhobenen Patient:innenfragebögen stellen ein wichtiges Tool zur Beurteilung der klinischen Symptomatik dar. Hierbei konnte kein relevanter Unterschied in den Verläufen der drei angewendeten Fragebogen-Tools ACT, ACQ5 und AQLQ festgestellt werden, sodass es keine größere Rolle zu spielen scheint, mit welchem dieser Fragebögen die Folgen der

Reduktion erhoben werden. Der ACT wurde aufgrund seiner breiteren Anwendung in europäischen Studien in dieser Studie als Hauptkriterium zur Symptombewertung genutzt. Je nach gewünschter Vergleichsgruppe können in folgenden Reduktionsstudien aber auch problemlos die anderen Fragebögen präferiert werden.

Das gemessene Gesamt-IgE zeigte sowohl bei Patient:innen mit erfolgreicher Reduktion als auch bei denen mit erfolgloser Reduktion keine relevante Veränderung. Bei den Untersuchten mit erfolgreicher erster Reduktion fiel der Gesamt-IgE-Wert im Median um 2 IU. Bei Anwendung der standardmäßigen Immun-Essays ist die Aussagekraft des Gesamt-IgE nach Omalizumab-Therapiestart sehr gering, da diese Testverfahren nicht zwischen freien und antikörpergebundenen IgE-Molekülen differenzieren können. Auch unter Reduktion der Dosis lässt sich hier keine Änderung dieser niedrigen Aussagekraft beobachten, weswegen die Erhebung des Gesamt-IgE mit den standardmäßigen ImmunoCAP-Essays nach jetziger Datenlage nicht zur Verlaufsbeurteilung bei Dosisreduktion geeignet ist. Durch die Verwendung von weiterentwickelten Recovery-ELISA-Verfahren, die in der Lage sind, spezifisch das freie IgE im Serum zu messen, könnte die IgE-Messung unter Dosisreduktion gegebenenfalls an Aussagekraft gewinnen. In weiteren Erhebungen zu diesem Thema sollte die Durchführung dieser ELISA-Verfahren dementsprechend in Betracht gezogen werden, um eine genauere Beobachtung des freien IgE unter der Therapiemodifikation zu ermöglichen.

Drop-outs und Entwicklung des Proband:innenkollektivs

Von den initial eingeschlossenen 31 Teilnehmenden konnten 21 Patient:innen in die Auswertung zum Zeitpunkt W16 einfließen. Ein Teilnehmender musste hierbei nachträglich ausgeschlossen werden, da die initiale Omalizumab-Dosis nicht der Dosierungstabelle entsprach. Bei neun Teilnehmenden handelte es sich um ein „lost to follow-up“, wobei insbesondere Terminabsagen des Erhebungszeitpunkts W16, Betreuungswechsel zwischen W0 und W16 oder unvollständige Datenerhebung zum Zeitpunkt W16 dazu führten, dass die Daten dieser Patient:innen nicht ausgewertet werden konnten.

Nach dem Erhebungszeitpunkt W16 reduzierte sich die Anzahl der Proband:innen von 21 auf fünf. Die 16 ausgeschiedenen Teilnehmer:innen setzten sich aus einem Patient mit erfolgloser erster Reduktion, der für eine weitere Reduktion nicht in Frage kam, und 15 Patient:innen mit erfolgreicher erster Reduktion, die eine weitere Teilnahme an der Studie ablehnten, zusammen. Die Tatsache, dass sich nur so wenige der ursprünglich Teilnehmenden für eine zweite Reduktion entschieden, lässt sich einerseits durch den Wunsch vieler Patient:innen zu niedergelassenen, meist heimatnäheren Pneumolog:innen zu wechseln, erklären. Andererseits konnte die Zufriedenheit mit der reduzierten Dosis und die Sorge bezüglich der Konsequenzen einer weiteren Dosisreduktion viele Ablehnungen erklären.

Obwohl eine durchgehende Beobachtung der inkludierten Patient:innen selbstverständlich Ziel einer klinischen Interventionsstudie sein muss, handelt es sich bei den meisten aufgeführten Gründen um Einflussfaktoren, die im Rahmen des klinischen Settings nur schwer vermeidbar sind. Nichtsdestotrotz wäre eine Reduktion der Drop-outs bzw. Studienausstiege gegebenenfalls durch eine verbesserte Aufklärung der Patient:innen bei Studieneinschluss möglich und wünschenswert. Hierbei könnte der Hinweis auf die Wichtigkeit der Terminwahrnehmung zu bestimmten Zeitpunkten, der möglichst erst nach Studienabschluss erfolgende Arzt/Ärztinnen-Wechsel aber auch die genaue Aufklärung über die Vorteile der Dosisreduktion und Vorgehen bei Symptom-Verschlechterung die Compliance der Patient:innen möglicherweise steigern.

Limitationen der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie sind durch die geringe Proband:innenzahl, das unverblindete, unrandomisierte und unkontrollierte Studiendesign sowie die kurze Beobachtungsdauer in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Mit Hinblick auf die aktuelle Datenlage zur Omalizumab-Dosisreduktion sollte sie zunächst im Sinne einer explorativen Studie erste Hinweise liefern, welche im Rahmen von RCT-Studien reproduziert werden müssen.

Fazit

Die erhobenen Daten weisen darauf hin, dass bei Patient:innen mit einer Mindesttherapiedauer von einem Jahr, unter Konstanthaltung der restlichen Asthmamedikation, eine Reduzierung der Omalizumab-Dosis um eine Stufe zu keiner relevanten Veränderung des Therapieerfolgs führt. Diese Reduktion kann somit ohne Nachteile für die Patient:innen erfolgen. Hierbei ist der Reduktionserfolg unabhängig von der Höhe der Omalizumab-Ausgangsdosis.

Eine Reduktion der Omalizumab-Dosis um eine Stufe bedeutet eine monatliche Einsparung von 500 Euro pro Patient:in und somit eine jährliche Reduktion der Kosten um 6.000 Euro pro Patient:in. Hochgerechnet auf das gesamte Patient:innenkollektiv mit Omalizumab-Therapie könnte durch diese Kostenreduktion die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch das schwere allergische Asthma bronchiale deutlich gesenkt werden. Das gesamte Ausmaß dieser Entlastung lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht kalkulieren, da wie oben bereits erwähnt, mehrere aufeinanderfolgende Reduktionen mit entsprechend absinkender Dosis zu einer Verdopplung oder sogar Verdreifachung der oben kalkulierten Einsparungen führen würden. In diesem Fall könnten 12.000 bzw. 18.000 Euro Therapiekosten pro Behandeltem/Behandelter und Jahr gespart werden. In Anbetracht der zahlreichen Asthmatiker:innen, die weltweit eine Omalizumab-Therapie erhalten, würde dies eine deutliche Entlastung der internationalen Gesundheitssysteme darstellen.

Eine günstigere Therapie kann zudem mehr Erkrankten zur Verfügung gestellt werden, sodass die Zulassungskriterien für die Omalizumab-Therapie in Folge der Dosisreduktion ggf. erweitert werden könnten. Die nun zusätzlich Behandelten würden unter erfolgreicher Antikörpertherapie aufgrund reduzierter Arztkontakte, sinkender Notfallmedikationen und reduziertem Produktivitätsausfall ebenfalls geringere primäre und sekundäre krankheitsbezogene Kosten verursachen, woraus eine weitere Entlastung des Gesundheitssystems, sowohl personell als auch finanziell, resultieren würde.

Die Reduktion der Omalizumab-Dosis hat sich in dieser Studie als erfolgreicher Ansatz mit positiven Effekten auf die Krankheitslast des schweren Asthma bronchiale auf die Gesundheitssysteme gezeigt. Zurzeit stellt die Dosisreduktion bei Omalizumab-Therapie eine Off-Label-Anwendung des Medikaments dar, was sich durch eine Anpassung der Zulassung ändern könnte. Für eine solche bedarf es valider, repräsentativer Untersuchungsergebnisse der Reduktionsfolgen. Aufgrund der geringen Patient:innenzahl von 21 Untersuchten und der kurzen Beobachtungsdauer von 32 Wochen benötigen die Ergebnisse dieser orientierenden Studie eine Bestätigung durch größer angelegte Reduktionsstudien mit längerer Follow-Up-Zeit. Insbesondere sollten hierbei die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf große Patient:innenkollektive, die Langzeitfolgen einer Dosisreduktion, die maximal mögliche Dosisreduktion, Wechselwirkungen mit anderen therapeutischen Veränderungen sowie die Untersuchung von prädiktiven Faktoren einer erfolgreichen Reduktion im Mittelpunkt der Erhebungen stehen.

In der Folge braucht es eine aktivere Hinterfragung des starren Dosierungsschemas durch Fachverbände der Pneumologie und daraus resultierende, anhand von Reduktionsstudien belegte, aktualisierte Dosierungsschemata mit Empfehlungen zu Reduktionen. Dies könnte zugleich eine Reduktion der Kosten sowie auch eine, durch erweiterten Omalizumab-Einsatz, insgesamt verbesserte Patient:innenversorgung zu Folge haben.

6 Zusammenfassung

Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab hat sich seit vielen Jahren als effektives Therapietool für Patient:innen mit schwerem allergischem Asthma bronchiale etabliert. In der momentanen Anwendung von Omalizumab als Asthmatherapeutikum kommt ein starres Dosierungsschema zum Einsatz, welches vorsieht, dass eine initial nach Körpergewicht und Gesamt-IgE bestimmte Dosierung lebenslang beibehalten wird. Aufgrund des Wirkmechanismus von Omalizumab kommt es zu einer langfristigen Immunmodulation mit Herunterregulation der IgE-Rezeptoren sowie der IgE-Produktion, sodass es zu einer maßgeblichen Änderung des therapeutischen Ansatzpunktes kommt. Basierend auf dieser Tatsache stellt sich die Frage, ob eine Modifikation der Omalizumab-Dosierung im Therapieverlauf sinnvoll und ohne klinische Verschlechterung durchführbar ist.

Die durchgeführte explorative Studie zeigt, dass eine Reduktion der Omalizumab-Dosis nach einem Jahr erfolgreicher Omalizumab-Therapie problemlos möglich ist und zu keiner signifikanten Veränderung des Therapieerfolgs führt. Sie zeigt somit, dass die Beibehaltung eines starren Dosierungsschema in der Omalizumab-Therapie nicht unbedingt sinnvoll ist.

Eine Reduktion der Dosis um eine Dosierungsstufe bedeutet hierbei eine relevante Einsparung von primären und sekundären Kosten. Pro Patient:in können innerhalb eines Jahres 6.000 Euro direkte Medikationskosten sowie zusätzlich Personalkosten durch seltenere Arztbesuche eingespart sowie der Arbeitsausfall der Therapierten reduziert werden. Folglich resultiert aus der Dosisreduktion eine starke Entlastung des Gesundheitssystems. Eine günstigere Therapie kann zudem mehr Patient:innen zur Verfügung gestellt werden, was bei effektiver Therapie wiederum eine Kosteneinsparung nach sich zieht.

Zurzeit stellt die Modifizierung der Omalizumab-Dosis eine Off-Label-Anwendung dar. Es braucht mehr großangelegte Studien, die die hier erzielten Ergebnisse bestätigen und die Folgen einer Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum an einem größeren Patient:innenkollektiv untersuchen. Auf Grundlage der gewonnenen Daten sollte eine Empfehlung der pneumologischen Fachverbände zur Dosismodifizierung bei langjähriger Omalizumab-Therapie erfolgen. Dies könnte eine bedeutende Rolle zur Reduktion von asthmabedingten Kosten darstellen sowie die Patient:innenversorgung verbessern.

7 Literatur

1. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024 [Stand: 01.10.2024]. Verfügbar unter: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
2. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15025. doi: 10.1038/nrdp.2015.25.
3. Chung KF. Diagnosis and Management of Severe Asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39(1):91–9. doi: 10.1055/s-0037-1607391.
4. GINA Severe-asthma Pocket Guide V4.0 August 2023 [Stand: 01.10.2023]. Verfügbar unter: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.
5. S2k-Leitlinie zur fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma 2023-03 [Stand: 27.09.2024]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009l_S2k_Fachaerztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma_2023-03.pdf.
6. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2017; 71(12):849–919 [Stand: 23.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-119504.pdf>.
7. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1):48–59. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.006.
8. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respiratory medicine* 2009; 103(8):1098–113. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.008.
9. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respiratory medicine* 2009; 103(11):1725–31. doi: 10.1016/j.rmed.2009.05.002.
10. Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2010; 105(4):313–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20934632/>.
11. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy* 2016; 71(5):593–610. doi: 10.1111/all.12815.

12. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, van de Maele B, Delobbe A et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory medicine* 2009; 103(11):1633–42. doi: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
13. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respiratory medicine* 2010; 104(10):1410–6. doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.013.
14. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38(4):250–63. doi: 10.2500/aap.2017.38.4067.
15. Korn S, Buhl R. Omalizumab: phänotypspezifische Therapie des schweren allergischen Asthmas. *Allergo J* 2009; 18(8):610–7. doi: 10.1007/BF03362184.
16. Ait-Khaled N, Enarson DA. Management of asthma: the essentials of good clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(2):133–7.
17. Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J Pak Med Assoc* 2018; 68(12):1823–7.
18. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12:204. doi: 10.1186/1471-2458-12-204.
19. Buhl R, Berdel D, Criée C-P, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma -- Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie* 2006; 60(3):139–77. doi: 10.1055/s-2005-919153.
20. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs Leitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1 2020; 2020 [Stand: 09.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-vers1-lang.pdf>.
21. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59(5):469–78. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
22. Menzies-Gow A, McBrien CN, Baker JR, Donnelly LE, Cohen RT. Update in Asthma and Airway Inflammation 2018. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(1):14–9. doi: 10.1164/rccm.201902-0321UP.

23. Ait-Khaled N, Enarson DA. How to diagnose asthma and determine the degree of severity of the disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(3):252–5.
24. Herold G. *Innere Medizin 2024*. Berlin: De Gruyter; 2024.
25. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15(1):20–34. doi: 10.1016/j.pcrj.2005.10.004.
26. Haccuria A, Michils A, Michiels S, van Muylem A. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3):554–9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1070.
27. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(3):600-8, 608.e1-608.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.033.
28. Holt S, Perrin K. Using the asthma control test to improve asthma outcomes. *N Z Med J* 2010; 123(1323):43–7.
29. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009; 18(1):41–9. doi: 10.4104/pcrj.2009.00010.
30. Glaxo Smith Kline. Asthmakontrolltest [Stand: 28.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.lungenaerzte-im-netz.de/media/55a4d33733af610dc9001fd9/source/20141206180129_act-erwachsene_ger.pdf.
31. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1):167–72. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.042.
32. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaft. Nationale Versorgungs Leitlinie Asthma – Langfassung, Version 5.0.
33. Hekking P-PW, Bel EH. Developing and emerging clinical asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6):671-80; quiz 681. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221321981400405X>.
34. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012; 18(5):716–25. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22561835/>.

35. Price D. The use of omalizumab in asthma. *Prim Care Respir J* 2008; 17(2):62–72. doi: 10.3132/pcrj.2008.00031.
36. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I et al. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5):1418–29. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.030.
37. Jaffar Z, Roberts K, Pandit A, Linsley P, Djukanovic R, Holgate S. B7 costimulation is required for IL-5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 1999; 20(1):153–62. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870929/>.
38. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112(2):252–62. doi: 10.1067/mai.2003.1595.
39. Opina MTD, Moore WC. Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Current allergy and asthma reports* 2017; 17(2):10. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233153/>.
40. Prussin C, Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 117(2 Suppl Mini-Primer):S450-6. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.016.
41. Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(9):721–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949496/>.
42. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(3):183–92. doi: 10.1038/nri2254.
43. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh H-J, Mosesova S, Choy DF et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8):804–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471469/>.
44. Otter I den, Silva LFF, Carvalho ALN, Pires-Neto RC, Annoni R, Ferreira DS et al. High-affinity immunoglobulin E receptor expression is increased in large and small airways in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(10):1473–81. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03576.x.
45. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(5):693–705. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03936.x.

46. Canonica GW, Virchow JC, Ziegelmayer P, Ljørring C, Smith IM, Mosbech H. Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet treatment of HDM allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(8):805–15. doi: 10.1080/1744666X.2016.1200467.
47. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Current opinion in pulmonary medicine* 2004; 10(1):44–50. doi: 10.1097/00063198-200401000-00008.
48. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, Woodruff PG, Fajt ML, Levy BD et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(1):104-113.e14. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674918303907>.
49. Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2018; 11:19–27. doi: 10.2147/JAA.S125948.
50. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(4):1169–79. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627041/>.
51. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, Peters U, Dixon AE, Suratt BT. Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Supplement_5):S395-S398. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-122AW.
52. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4):901–8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.015.
53. WMS-German-Pocket-Guide-GINA-2016-1 [Stand: 04.11.2020]. Verfügbar unter: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-German-Pocket-Guide-GINA-2016-1.pdf>.
54. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46(3):622–39. doi: 10.1183/13993003.00853-2015.
55. Lommatzsch M. Therapie des refraktären Asthmas mit Antikörpern. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141(11):790–3. doi: 10.1055/s-0042-107044.
56. GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS [Stand: 29.09.2024]. Verfügbar unter: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>.
57. Korn S, Hübner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013; 14:25. doi: 10.1186/1465-9921-14-25.

58. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2022; 13:100275. doi: 10.1016/j.lanpe.2021.100275.
59. Basheti IA, Obeidat NM, Reddel HK. Inhaler technique education and asthma control among patients hospitalized for asthma in Jordan. *Saudi Pharm J* 2018; 26(8):1127–36. doi: 10.1016/j.jsps.2018.06.002.
60. Pearce N, Asher I, Billo N, Bissell K, Ellwood P, El Sony A et al. Asthma in the global NCD agenda: a neglected epidemic. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1(2):96–8. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70023-7.
61. Asher I, Baena-Cagnani C, Boner A, Canonica GW, Chuchalin A, Custovic A et al. World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135(1):83–92. doi: 10.1159/000080524.
62. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022; 386(2):157–71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
63. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1403291.
64. 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):1086-1096.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
65. Patel TR, Sur S. IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017; 17(1):42–9. doi: 10.1097/ACI.0000000000000336.
66. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368(26):2455–66. doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
67. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023; 151(5):1269–76. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.020.
68. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19):1800–9. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.

69. Maun HR, Jackman JK, Choy DF, Loyet KM, Staton TL, Jia G et al. An Allosteric Anti-tryptase Antibody for the Treatment of Mast Cell-Mediated Severe Asthma. *Cell* 2019; 179(2):417-431.e19. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.009.
70. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinello C, Terracciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol* 2020; 11:603312. doi: 10.3389/fimmu.2020.603312.
71. Shah PA, Brightling C. Biologics for severe asthma-Which, when and why? *Respirology* 2023; 28(8):709–21. doi: 10.1111/resp.14520.
72. Burn J, Sims AJ, Keltie K, Patrick H, Welham SA, Heaney LG et al. Procedural and short-term safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: evidence from a national registry and Hospital Episode Statistics. *J Asthma* 2017; 54(8):872–9. doi: 10.1080/02770903.2016.1263652.
73. EMA. Xolair, INN-omalizumab [Stand: 27.09.2024]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/xolair-epar-medicine-overview_de.pdf.
74. Xolair® 150 mg und 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [Stand: 29.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/011781>.
75. Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respiratory medicine* 2012; 106(11):1494–500. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22884459/>.
76. Strohner P, Korn S, Buhl R, Becher G. The recovery-ELISA--a novel assay technique to monitor therapy with humanized antibodies: the example of omalizumab. *Journal of immunoassay & immunochemistry* 2013; 34(1):83–93. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23323984/>.
77. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, Rosén KE, Schatz M. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(4):283–92. doi: 10.2500/aap.2015.36.3849.
78. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3):309–16. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
79. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(3):560-567.e4. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679845/>.

80. Chipps B, Buhl R, Beeh K-M, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11):2201–8. doi: 10.1185/030079906X148643.
81. Charles D, Shanley J, Temple S-N, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2022; 52(5):616–27. doi: 10.1111/cea.14112.
82. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125(4):1378–86. doi: 10.1378/chest.125.4.1378.
83. El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50(1):84–96. doi: 10.1007/s12016-015-8490-y.
84. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014; 69(1):94–6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203738.
85. Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab; 2011 [Stand: 18.10.2024]. Verfügbar unter: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/81361/Beschluss-des-Gemeinsamen-Bundesausschusses-ueber-eine-Aenderung-der-Arzneimittel-Richtlinie-\(AM-RL\)-in-Anlage-IV-Therapiehinweis-zu-Omalizumab](https://www.aerzteblatt.de/archiv/81361/Beschluss-des-Gemeinsamen-Bundesausschusses-ueber-eine-Aenderung-der-Arzneimittel-Richtlinie-(AM-RL)-in-Anlage-IV-Therapiehinweis-zu-Omalizumab).
86. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Omalizumab (Xolair®) [Stand: 18.10.2024]. Verfügbar unter: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/2020/1009-Omalizumab.pdf.
87. Arrobas A, Barbosa MP, Rabiais S, Vandewalle B, Félix J. Cost-effectiveness of omalizumab in real world uncontrolled allergic asthma patients. *Pulmonology* 2021; 27(2):124–33. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.03.001.
88. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007; 62(2):149–53. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01310.x.
89. Jean Bousquet, Shashidhar Rao, Volkan Manga. Global evaluation of treatment effectiveness (GETE) is an accurate predictor of response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: A pooled analysis. *European Respiratory Journal* 2014; 44(Suppl 58). Verfügbar unter: https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P3483.

90. Lloyd A, Turk F, Leighton T, Walter Canonica G. Psychometric evaluation of Global Evaluation of Treatment Effectiveness: a tool to assess patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Journal of Medical Economics* 2007; 10(3):285–96. doi: 10.3111/13696990701478856.
91. Asthma - Deutsche Atemwegsliga e.V; 2020 [Stand: 04.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.atemwegsliga.de/asthma.html>.
92. 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. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885636/>.
93. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006; 15(4):228–36. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.05.004.
94. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma. *Front Pharmacol* 2022; 13:839011. doi: 10.3389/fphar.2022.839011.
95. Praktische Labordiagnostik: Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie. In: Renz (Hg.) April 2018 Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/view/title/518783>.
96. Qoltech - Measurement of Health-Related Quality of Life & Asthma Control; 2012 [Stand: 04.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.qoltech.co.uk/questionnaires.htm>.
97. Asthmakontrolltest ACT - Deutsche Atemwegsliga e.V; 2020 [Stand: 04.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.atemwegsliga.de/asthmakontrolltest.html>.
98. 0448-beoplan [Stand: 04.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0401-0500/0448-beoplan.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
99. Rubini NPM, Ensina LFC, Silva EMK, Sano F, Solé D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019; 47(6):515–22. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607407/>.
100. Urtikaria [Stand: 11.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/Urtikaria.pdf.
101. Nopp A, Johansson SGO, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy* 2007; 62(10):1175–81. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17845588/>.

102. Nopp A, Johansson SGO, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010;56–60. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02144.x.
103. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 123(1):107-113.e3. Verfügbar unter: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(08\)01861-7/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(08)01861-7/fulltext).
104. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(1):1–5. doi: 10.5114/pdia.2014.40553.

8 Anhang

Baseline-Charakteristika

Patient:innencharakteristika

		Alter	DauerTh	KG	Ges IgE Dosisfindung	Dosis
N	Gültig	21	21	21	21	21
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		45,4043	2,0414	81,48	325,948	585,71
Median		47,3300	2,0800	80,00	210,000	450,00
Std.-Abweichung		12,77873	,80243	12,476	258,1081	324,863
Minimum		20,36	,98	60	47,0	300
Maximum		64,28	3,48	100	855,0	1200
Perzentile	25	38,4050	1,1750	71,00	110,000	300,00
	50	47,3300	2,0800	80,00	210,000	450,00
	75	56,4100	2,7200	94,00	520,000	825,00

Raucher

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	14	66,7	66,7	66,7
	ja	7	33,3	33,3	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

Packungsjahre

N	Gültig	7
	Fehlend	14
Mittelwert		14,771
Median		13,000
Std.-Abweichung		11,4353
Minimum		1,4
Maximum		30,0
Perzentile	25	4,000
	50	13,000
	75	30,000

W0_GETE

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	12	57,1	57,1	57,1
	2	9	42,9	42,9	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

W0_LABA 1/0

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	6	28,6	28,6	28,6
	ja	15	71,4	71,4	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

Medikamente, IGE, FeNO W0

		W0_BDP Dosis	W0_Predni Dosis	W0_IgE Ges	W0_Eosinophile /µl	W0_FeNO
N	Gültig	21	4	21	21	19
	Fehlend	0	17	0	0	2
Mittelwert		1007,14	8,00	438,314	256,7510	31,79
Median		1000,00	7,50	406,900	191,4300	21,00
Std.-Abweichung		470,182	3,559	191,9732	303,33395	26,412
Minimum		400	5	151,0	7,98	9
Maximum		2000	12	763,0	1427,40	98
Perzentile	25	625,00	5,00	282,500	97,9600	15,00
	50	1000,00	7,50	406,900	191,4300	21,00
	75	1000,00	11,50	590,500	315,2800	39,00

Fragebögen W0

		W0_ACQ5	W0_AQLQ	W0_ACT
N	Gültig	20	20	18
	Fehlend	1	1	3
Mittelwert		1,470	5,1280	19,667
Median		1,400	5,4000	21,000
Std.-Abweichung		,8688	1,03887	4,4984
Minimum		,2	3,00	11,0
Maximum		3,0	6,50	25,0
Perzentile	25	,650	4,5500	15,500
	50	1,400	5,4000	21,000
	75	2,100	5,9000	23,000

Lungenfunktion W0

		W0_FEV1 pre	W0_FEV1 pre%	W0_TLC pre L	W0_TLC pre %
N	Gültig	21	21	21	21
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		2,5338	76,8619	6,6110	108,529
Median		2,6400	76,0000	6,5800	109,000
Std.-Abweichung		,86016	16,62497	1,40586	13,7763
Minimum		1,14	51,20		84,0
Maximum		4,50	104,10	9,85	132,0
Perzentile	25	1,8000	62,0000	5,3950	95,850
	50	2,6400	76,0000	6,5800	109,000
	75	2,9450	90,0000	7,6300	120,000

		W0_FVC pre L	W0_FVC pre %	W0_Rtot abs pre	W0_Rtot % pre
N	Gültig	20	20	21	21
	Fehlend	1	1	0	0
Mittelwert		3,8155	97,445	,3624	121,1
Median		3,5750	100,000	,3400	113,000
Std.-Abweichung		1,16349	14,4939	,14768	49,1262
Minimum		2,09	71,0	,18	59,9
Maximum		6,27	120,7	,76	254,0
Perzentile	25	3,0250	85,775	,2650	87,900
	50	3,5750	100,000	,3400	113,000
	75	4,7875	108,850	,4200	140,500

W16 1. Reduktion

Red1_Dosis

N	Gültig	21
	Fehlend	0
Mittelwert		414,29
Median		300,00
Std.-Abweichung		307,060
Minimum		150
Maximum		1050
Perzentile	25	150,00
	50	300,00
	75	600,00

Nur Patient:innen mit erfolgreicher Reduktion, n=20

BDP, Predi, IgE, Eosinophile W16

		W16_BDP Dosis	W16_Predni Dosis	W16_IgE Ges	W16_Eosinophile / μ l
N	Gültig	20	4	20	18
	Fehlend	0	16	0	2
Mittelwert		1120,00	11,8750	469,850	256,6678
Median		1000,00	11,2500	385,500	205,0000
Std.-Abweichung		559,464	6,88446	321,3754	247,15388
Minimum		400	5,00	78,0	13,28
Maximum		2000	20,00	1248,0	980,00
Perzentile	25	750,00	5,6250	222,250	101,2800
	50	1000,00	11,2500	385,500	205,0000
	75	1750,00	18,7500	599,000	272,7500

FeNO W16

		W16_FeNO
N	Gültig	16
	Fehlend	4
Mittelwert		30,94
Median		23,50
Std.-Abweichung		27,071
Minimum		5
Maximum		114
Perzentile	25	15,25
	50	23,50
	75	37,00

Fragebögen W16

		W16_ACQ5	W16_AQLQ	W16_ACT
N	Gültig	19	19	18
	Fehlend	1	1	2
Mittelwert		1,758	4,9747	17,456
Median		1,400	5,2000	19,000
Std.-Abweichung		1,2764	1,21895	6,1487
Minimum		,2	2,80	3,2
Maximum		4,6	6,73	25,0
Perzentile	25	,800	3,7000	12,250
	50	1,400	5,2000	19,000
	75	2,400	5,9000	21,250

Lungenfunktion W16

		W16_FEV1 pre	W16_FEV1 pre%	W16_TLC pre L	W16_TLC pre %
N	Gültig	20	20	20	20
	Fehlend	0	0	0	
Mittelwert		2,5355	76,400	6,7430	110,050
Median		2,4250	69,500	6,4700	109,500
Std.-Abweichung		,96789	19,7739	1,40589	14,9437
Minimum		1,01	45,0	4,58	86,0
Maximum		4,39	115,0	9,50	140,0
Perzentile	25	1,8025	62,325	5,7325	97,200
	50	2,4250	69,500	6,4700	109,500
	75	2,9400	93,000	7,9675	122,000

		W16_FVC pre L	W16_FVC pre %	W16_Rtot abs pre	W16_Rtot % pre
N	Gültig	19	20	20	20
	Fehlend	1	0	0	0
Mittelwert		3,8137	95,840	,3975	132,675
Median		3,5000	96,500	,3450	115,500
Std.-Abweichung		1,25845	13,5882	,22031	73,3278
Minimum		1,95	66,0	,17	55,0
Maximum		6,05	119,0	1,12	373,0
Perzentile	25	2,8800	87,375	,2700	89,500
	50	3,5000	96,500	,3450	115,500
	75	5,0000	105,500	,4075	135,750

GETE W16 und weitere Reduktion

		W16_GETE	W16_LABA 1/0	W16_Red erfolgreich	W16_weitere Reduktion
N	Gültig	12	20	20	20
	Fehlend	8	0	0	0

GETE W16

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	5	23,8	41,7	41,7
	2	7	33,3	58,3	100,0
	Gesamt	12	57,1	100,0	
Fehlend	System	9	42,9		
Gesamt		21	100,0		

W16_LABA 1/0

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	6	28,6	28,6	28,6
	1	15	71,4	71,4	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

W16_Red erfolgreich

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	1	4,8	4,8	4,8
	ja	20	95,2	95,2	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

W16_weitere Reduktion

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	16	76,2	76,2	76,2
	ja	5	23,8	23,8	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

Intraindividuelle Differenzen nur Patient:innen mit erfolgreicher Reduktion

		W16DiffFEV1	W16DiffFVC	W16DiffTLC	W16DiffRtot	W16DiffACT
N	Gültig	20	18	20	20	17
	Fehlend	0	2	0	0	3
Mittelwert		-,0500	-,1261	,0300	,0550	-1,4000
Median		-,0900	-,0900	-,0100	,0100	-1,0000
Std.-Abweichung		,42439	,41208	,56228	,12734	4,17971
Minimum		-,92	-,78	-,95	-,10	-12,80
Maximum		1,30	,93	1,20	,47	5,00
Perzentile	25	-,2100	-,3575	-,3375	,0025	-3,5000
	50	-,0900	-,0900	-,0100	,0100	-1,0000
	75	,0600	,0150	,3900	,0675	1,5000

		W16DiffACQ5	W16DiffAQLQ	W16DiffPred	W16DiffEos	W16DiffIge
N	Gültig	19	19	3	18	20
	Fehlend	1	1	17	2	0
Mittelwert		,2316	-,1389	,1667	-20,1572	17,5200
Median		,2000	,0000	,0000	-11,9450	-2,0000
Std.-Abweichung		,91715	,70131	2,75379	216,43259	254,92001
Minimum		-1,00	-2,30	-2,50	-447,40	-605,00
Maximum		2,40	,83	3,00	693,02	714,00
Perzentile	25	-,4000	-,5000	-2,5000	-89,0900	-57,2500
	50	,2000	,0000	,0000	-11,9450	-2,0000
	75	,6000	,3000	.	23,1275	72,6500

W16DiffFeNO

N	Gültig	14
	Fehlend	6
Mittelwert		-5,6429
Median		-2,5000
Std.-Abweichung		17,09074
Minimum		-38,00
Maximum		22,00
Perzentile	25	-15,5000
	50	-2,5000
	75	7,0000

T-Test

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen			
		Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz Unterer Wert
Paaren 1	W0_FEV1 pre - W16_FEV1 pre	,05000	,42439	,09490	-,14862
Paaren 2	W0_FVC pre L - W16_FVC pre L	,12611	,41208	,09713	-,07881
Paaren 3	W0_TLC pre L - W16_TLC pre L	-,03000	,56228	,12573	-,29315
Paaren 4	W0_Rtot abs pre - W16_Rtot abs pre	-,05500	,12734	,02847	-,11460
Paaren 5	W0_ACQ5 - W16_ACQ5	-,2316	,9172	,2104	-,6736
Paaren 6	W0_ACT - W16_ACT	1,4000	4,1797	1,0137	-,7490
Paaren 7	W0_FeNO - W16_FeNO	5,643	17,091	4,568	-4,225
Paaren 8	W0_IgE Ges - W16_IgE Ges	-17,5200	254,9200	57,0018	-136,8262
Paaren 9	W0_Eosinophile / μ l - W16_Eosinophile / μ l	20,15722	216,43259	51,01365	-87,47217

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen				
		95% Konfidenzintervall der Differenz				
		Oberer Wert	T	df	Sig. (2-seitig)	
Paaren 1	W0_FEV1 pre - W16_FEV1 pre	,24862	,527	19	,604	
Paaren 2	W0_FVC pre L - W16_FVC pre L	,33104	1,298	17	,211	
Paaren 3	W0_TLC pre L - W16_TLC pre L	,23315	-,239	19	,814	
Paaren 4	W0_Rtot abs pre - W16_Rtot abs pre	,00460	-1,932	19	,068	
Paaren 5	W0_ACQ5 - W16_ACQ5	,2105	-1,101	18	,286	
Paaren 6	W0_ACT - W16_ACT	3,5490	1,381	16	,186	
Paaren 7	W0_FeNO - W16_FeNO	15,511	1,235	13	,239	
Paaren 8	W0_IgE Ges - W16_IgE Ges	101,7862	-,307	19	,762	
Paaren 9	W0_Eosinophile / μ l - W16_Eosinophile / μ l	127,78662	,395	17	,698	

Effektgrößen bei Stichproben mit paarigen Werten

			Standardisierer ^a	Punktschätzung
Paaren 1	W0_FEV1 pre - W16_FEV1 pre	Cohen's d	,42439	,118
		Hedges' Korrektur	,43300	,115
Paaren 2	W0_FVC pre L - W16_FVC pre L	Cohen's d	,41208	,306
		Hedges' Korrektur	,42146	,299
Paaren 3	W0_TLC pre L - W16_TLC pre L	Cohen's d	,56228	-,053
		Hedges' Korrektur	,57369	-,052
Paaren 4	W0 Rtot abs pre - W16 Rtot abs pre	Cohen's d	,12734	-,432
		Hedges' Korrektur	,12993	-,423
Paaren 5	W0_ACQ5 - W16_ACQ5	Cohen's d	,9172	-,252
		Hedges' Korrektur	,9368	-,247
Paaren 6	W0_ACT - W16_ACT	Cohen's d	4,1797	,335
		Hedges' Korrektur	4,2810	,327
Paaren 7	W0_FeNO - W16_FeNO	Cohen's d	17,091	,330
		Hedges' Korrektur	17,604	,321
Paaren 8	W0_IgE Ges - W16_IgE Ges	Cohen's d	254,9200	-,069
		Hedges' Korrektur	260,0932	-,067
Paaren 9	W0_Eosinophile / μ l - W16_Eosinophile / μ l	Cohen's d	216,43259	,093
		Hedges' Korrektur	221,35776	,091

Effektgrößen bei Stichproben mit paarigen Werten

			95% Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Paaren 1	W0_FEV1 pre - W16_FEV1 pre	Cohen's d	-,324	,556
		Hedges' Korrektur	-,317	,545
Paaren 2	W0_FVC pre L - W16_FVC pre L	Cohen's d	-,171	,775
		Hedges' Korrektur	-,168	,758
Paaren 3	W0_TLC pre L - W16_TLC pre L	Cohen's d	-,491	,386
		Hedges' Korrektur	-,481	,378
Paaren 4	W0_Rtot abs pre - W16_Rtot abs pre	Cohen's d	-,886	,032
		Hedges' Korrektur	-,868	,032
Paaren 5	W0_ACQ5 - W16_ACQ5	Cohen's d	-,706	,208
		Hedges' Korrektur	-,691	,204
Paaren 6	W0_ACT - W16_ACT	Cohen's d	-,159	,819
		Hedges' Korrektur	-,155	,800
Paaren 7	W0_FeNO - W16_FeNO	Cohen's d	-,214	,863
		Hedges' Korrektur	-,208	,838
Paaren 8	W0_IgE Ges - W16_IgE Ges	Cohen's d	-,507	,371
		Hedges' Korrektur	-,497	,364
Paaren 9	W0_Eosinophile / μ l W16_Eosinophile / μ l	Cohen's d	-,371	,555
		Hedges' Korrektur	-,363	,542

Patientencharakteristika nur Patient:innen mit 2. Reduktion

Patient:innencharakteristika

		Alter	DauerTh	KG	Ges IgE Dosisfindung	Dosis
N	Gültig	5	5	5	5	5
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		50,0260	1,7780	76,80	381,400	660,00
Median		47,5800	1,8000	79,00	273,000	600,00
Std.-Abweichung		6,08923	,88889	13,989	325,2358	391,152
Minimum		42,68	1,02	60	104,0	300
Maximum		57,52	3,20	97	855,0	1200
Perzentile	25	45,0050	1,0250	64,00	105,500	300,00
	50	47,5800	1,8000	79,00	273,000	600,00
	75	56,2700	2,5200	88,50	711,500	1050,00

Blutparameter W0

		W0_BDP Dosis	W0_IgE Ges	W0_Eosinophile /µl	W0_ACQ5	W0_AQLQ
N	Gültig	5	5	5	5	5
	Fehlend	0	0	0	0	0
Mittelwert		900,00	427,200	188,2660	1,680	4,5400
Median		1000,00	504,000	191,4300	1,800	5,0000
Std.-Abweichung		223,607	177,3519	130,37678	,5215	1,42759
Minimum		500	192,0	25,40	,8	3,00
Maximum		1000	603,0	359,00	2,2	6,20
Perzentile	25	750,00	240,500	64,9500	1,300	3,0500
	50	1000,00	504,000	191,4300	1,800	5,0000
	75	1000,00	575,500	310,0000	2,000	5,8000

ACT und FeNO W0

		W0_ACT	W0_FeNO
N	Gültig	4	5
	Fehlend	1	0
Mittelwert		19,750	26,20
Median		20,500	23,00
Std.-Abweichung		4,1932	7,563
Minimum		14,0	21
Maximum		24,0	39
Perzentile	25	15,500	21,00
	50	20,500	23,00
	75	23,250	33,00

Lungenfunktion W0

		W0_FEV1 pre	W0_FEV1 pre%	W0_TLC pre L	W0_TLC pre %
N	Gültig	5	5	5	5
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		2,5340	86,2600	6,1020	110,200
Median		2,5600	89,0000	5,5700	109,000
Std.-Abweichung		1,01399	20,61742	1,24891	8,0436
Minimum		1,14	51,20	4,78	104,0
Maximum		3,99	104,10	8,00	124,0
Perzentile	25	1,7400	70,1000	5,1550	104,500
	50	2,5600	89,0000	5,5700	109,000
	75	3,3150	101,0500	7,3150	116,500

		W0_FVC pre L	W0_FVC pre %	W0_Rtot abs pre	W0_Rtot % pre
N	Gültig	5	5	5	5
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		3,6880	104,160	,3680	123,680
Median		3,5900	110,000	,2800	94,700
Std.-Abweichung		1,30235	15,7259	,17152	56,8675
Minimum		2,09	77,5	,23	77,7
Maximum		5,67	116,0	,65	217,0
Perzentile	25	2,6400	90,250	,2500	84,350
	50	3,5900	110,000	,2800	94,700
	75	4,7850	115,150	,5300	177,500

Parameter nach W16

Blut und Fragebögen

		W16_BDP Dosis	W16_IgE Ges	W16_Eosinophile /µl	W16_ACQ5	W16_ACQ6
N	Gültig	5	5	5	5	3
	Fehlend	0	0	0	0	2
Mittelwert		950,00	546,840	180,7120	2,720	2,967
Median		1000,00	527,200	237,0000	2,400	3,800
Std.-Abweichung		111,803	416,7838	89,35560	1,5271	1,6197
Minimum		750	179,0	52,03	1,2	1,1
Maximum		1000	1218,0	254,08	4,6	4,0
Perzentile	25	875,00	199,500	86,9150	1,300	1,100
	50	1000,00	527,200	237,0000	2,400	3,800
	75	1000,00	904,000	246,3650	4,300	.

		W16_AQLQ	W16_ACT	W16_FeNO
N	Gültig	5	5	4
	Fehlend	0	0	1
Mittelwert		4,0600	15,600	28,50
Median		3,5000	18,000	32,00
Std.-Abweichung		1,16319	6,3087	11,475
Minimum		3,10	9,0	12
Maximum		5,60	23,0	38
Perzentile	25	3,1000	9,000	16,50
	50	3,5000	18,000	32,00
	75	5,3000	21,000	37,00

Lungenfunktion W16

		W16_FEV1 pre	W16_FEV1 pre%	W16_TLC pre L	W16_TLC pre %
N	Gültig	5	5	5	5
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		2,5660	87,400	5,9680	108,800
Median		2,4200	93,000	5,9800	109,000
Std.-Abweichung		1,20363	25,6671	1,41020	21,3002
Minimum		1,01	45,0	4,58	86,0
Maximum		4,39	115,0	7,97	136,0
Perzentile	25	1,7100	68,000	4,6400	88,000
	50	2,4200	93,000	5,9800	109,000
	75	3,4950	104,000	7,2900	129,500

		W16_FVC pre L	W16_FVC pre %	W16_Rtot abs pre	W16_Rtot % pre
N	Gültig	5	5	5	5
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		3,5560	103,060	,4580	153,000
Median		3,2700	104,000	,3100	103,000
Std.-Abweichung		1,25793	12,5167	,37158	123,4484
Minimum		2,25	84,3	,24	81,0
Maximum		5,65	119,0	1,12	373,0
Perzentile	25	2,7150	92,650	,2650	89,500
	50	3,2700	104,000	,3100	103,000
	75	4,5400	113,000	,7250	241,500

W32_Red2_Dosis

N	Gültig	5
	Fehlend	0
Mittelwert		410,00
Median		300,00
Std.-Abweichung		336,155
Minimum		100
Maximum		900
Perzentile	25	125,00
	50	300,00
	75	750,00

Parameter nach W32, nur Patient:innen mit erfolgreicher 2. Reduktion

Blut und Fragebögen W32

		W32_BDP Dosis	W32_IgE Ges	W32_Eosinophile /µl	W32_ACQ5	W32_ACQ6
N	Gültig	4	4	4	3	1
	Fehlend	0	0	0	1	3
Mittelwert		875,00	639,250	194,4000	1,467	1,1600
Median		1000,00	646,500	201,3000	1,200	1,1600
Std.-Abweichung		250,000	510,6945	91,33805	,8327	
Minimum		500	138,0	78,00	,8	1,16
Maximum		1000	1126,0	297,00	2,4	1,16
Perzentile	25	625,00	169,250	103,6500	,800	1,1600
	50	1000,00	646,500	201,3000	1,200	1,1600
	75	1000,00	1102,000	278,2500	.	1,1600

		W32_AQLQ	W32_ACT	W32_FeNO
N	Gültig	3	3	3
	Fehlend	1	1	1
Mittelwert		4,5767	19,33	26,67
Median		4,3000	20,00	28,00
Std.-Abweichung		,63217	1,155	6,110
Minimum		4,13	18	20
Maximum		5,30	20	32
Perzentile	25	4,1300	18,00	20,00
	50	4,3000	20,00	28,00
	75	.	.	.

Lungenfunktion W32

		W32_FEV1 pre	W32_FEV1 pre%	W32_FEV1 post	W32_FEV1 post%
N	Gültig	4	4	4	4
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		2,7550	92,25	2,8475	96,00
Median		2,7650	101,00	2,8500	106,00
Std.-Abweichung		1,35151	28,687	1,42537	30,919
Minimum		1,09	51	1,10	51
Maximum		4,40	116	4,59	121
Perzentile	25	1,5025	62,25	1,5250	64,00
	50	2,7650	101,00	2,8500	106,00
	75	3,9975	113,50	4,1675	118,00

		W32_TLC pre L	W32_TLC pre %	W32_FVC pre L	W32_FVC pre %
N	Gültig	4	4	4	4
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		6,3350	115,25	3,8350	110,50
Median		6,0500	114,50	3,8400	115,00
Std.-Abweichung		1,01303	8,995	1,36378	17,991
Minimum		5,50	106	2,16	85
Maximum		7,74	126	5,50	127
Perzentile	25	5,5500	107,00	2,5725	92,00
	50	6,0500	114,50	3,8400	115,00
	75	7,4050	124,25	5,0925	124,50

		W32_Rtot abs pre	W32_Rtot % pre
N	Gültig	4	4
	Fehlend	0	0
Mittelwert		,4875	162,75
Median		,2900	98,00
Std.-Abweichung		,42209	139,679
Minimum		,25	83
Maximum		1,12	372
Perzentile	25	,2600	86,75
	50	,2900	98,00
	75	,9125	303,50

9 Danksagung

Ich bedanke mich von ganzem Herzen bei meiner Familie, meinem Partner und meinen Freund:innen für die ständige und herzliche Unterstützung bei diesem Projekt.

Des Weiteren möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Betreuerin bedanken, die mich den größten Teil meiner Arbeit betreut und unterstützt hat und bei allen Rückfragen stets erreichbar war. Außerdem möchte ich dem gesamten Team der pneumologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz für die Betreuung der Patient:innen und die Hilfe bei der Datenerhebung danken.

10 Lebenslauf Antje Katrin Zimmermann

Persönliche Daten

Geburtsdatum	20.07.1997
Geburtsort	Saarbrücken
Nationalität	Deutsch
Konfession	römisch-katholisch

Ausbildung

05/2024	3. Staatsexamen (Note: sehr gut)
05/2023 – 05/2024	Praktisches Jahr Chirurgie: Victoria Hospital Capetown, Stadtspital Triemli Zürich Innere Medizin: Landeskrankenhaus Feldkirch Pädiatrie: Varisano Klinikum Frankfurt Höchst
04/2023	2. Staatsexamen (Note: gut)
09/2022	Famulatur Infektiologie und Tropenmedizin Kumi Hospital Uganda
09/2021 – 02/2022	ERASMUS+ Auslandssemester an der Universidad de Valencia , Unterrichtssprache: Spanisch
05/2021	Famulatur Kinderchirurgie Universitätsklinikum Mainz
09/2020	Famulatur Allgemeinmedizin Praxis Finthen Mainz
02/2020 – 04/2020	ERASMUS+ Auslandssemester an der Poznan University of Medical Sciences , Unterrichtssprache: Englisch
Seit 05/2019	Dissertation „Xolair-Dosisreduktion bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma bronchiale in der Dauertherapie“ am Institut für Pneumologie der Universitätsmedizin Mainz
09/2019	Famulatur HNO LKH Feldkirch
03/2019	1. Staatsexamen (Note: gut)
Seit 04/2017	Medizinstudium Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
06/2015	Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,1)

Berufserfahrung

Seit 11/2020	Corona-Hotline des Landesamtes für Soziales, Jugend und Versorgung des Land Rheinland-Pfalz
Seit 05/2019	Loop-Projekt und UM-Connect-Tutor der Rudolph-Frey Lernklinik der Universitätsmedizin Mainz
10/2018 – 03/2019	Wissenschaftliche Hilfskraft im Sezierkurs Institut für Funktionelle und Klinische Anatomie Universität Mainz
09/2015 – 04/2016	Freiwilliges Soziales Jahr im Kurhaus Elstersteinpark St. Ingbert für Familien mit Kindern mit Behinderung

Ehrenamtliches Engagement

Health For Future	deutschlandweites Projekt der KLUG zur Thematik Klimawandel und Gesundheit Gründerin der Hochschulgruppe Health For Future Mainz-Wiesbaden, Gruppenleitung und Projektgruppen Lehre, Öffentlichkeitsarbeit, Nachhaltige Praxen
Mit Sicherheit Verliebt	studentisches BVMD-Projekt zur Sexualaufklärung an Schulen, Aufklärerin und Kassenwärtin
Aufklärung Organspende	studentisches BVMD-Projekt zur sachlichen, neutralen Aufklärung über das Thema Organspende mit Zielsetzung einer informierten, unabhängigen Entscheidungsfindung, Aufklärerin und Organisation der Schulbesuche
Athletiktrainerin	für verschiedene Vereine u.a. Crossfit-Studio Kraftladen Mainz, Triathlonverein TCEC Mainz, Handballverein HCS Saarbrücken

Sprachen

Englisch	C1-Nachweis des ISSK Mainz, Certificate of Cambridge B2
Spanisch	Niveau B2
Französisch	Niveau B1

Aktivitäten

Sport Triathlon, Klettern, Wandern, Langlaufen

Musik Klavier