

Aus der Asthma-Poliklinik der medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung zuverlässiger Prädiktoren und
Verlaufsparemeter im Hinblick auf ein voraussagbares
Therapieansprechen und sicheres Therapiemonitoring bei
PatientInnen mit allergischem Asthma unter Medikation mit
Omalizumab**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annette Gogolka

aus Bünde

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Krüll
 2. Prof. Dr. med. U. Raap
 3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Baumgarten

Datum der Promotion: 07.09.2012

Erklärung

„Ich, Annette Gogolka, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Untersuchung zuverlässiger Prädiktoren und Verlaufsparemeter im Hinblick auf ein voraussagbares Therapieansprechen und sicheres Therapiemonitoring bei PatientInnen mit allergischem Asthma unter Therapie mit Omalizumab“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

ZUSAMMENFASSUNG

Im Oktober 2005 wurde der monoklonale Anti-IgE Antikörper Omalizumab als neues Medikament zur Therapie des schwer kontrollierbaren allergischen Asthmas zur Behandlung von PatientInnen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen und in den von der WHO empfohlenen medikamentösen Stufenplan integriert. Diese Therapie führte bei einem Teil der PatientInnen zu einem Anstieg der Lebensqualität: der kausale Therapieansatz in Verbindung mit immunmodulatorischen Effekten verminderte die Anzahl exazerbierter Asthmaanfälle und Hospitalisierungen. Trotz zahlreicher Studien zur Sicherheit und Effizienz des Medikamentes existieren weder sichere Prädiktoren dazu, welche PatientInnen besonders von Omalizumab profitieren könnten, noch Verlaufsparemeter zum sicheren Monitorieren der Therapie. Beide sind jedoch zur gebotenen Kosten-Nutzen-Abwägung dringend erforderlich.

Ziel vorliegender Arbeit war es, durch retrospektive Analyse einfach zu erhebende und kontrollierbare Prädiktoren hinsichtlich eines Therapieansprechens auf Omalizumab zu identifizieren, die gegebenenfalls auch zur Verlaufskontrolle genutzt werden können.

Die Daten von 44 PatientInnen mit schwerem allergischen Asthma bronchiale wurden retrospektiv analysiert. Die PatientInnen hatten über insgesamt 16 Wochen alle zwei bis vier Wochen Omalizumab erhalten (0,016 mg/kg/IgE [IU/ml]). Diese PatientInnen wurden anhand einer 5 Punkte-Skala in Responder und Non Responder eingeteilt. Jeweils vor Beginn und 16 Wochen nach Therapiebeginn wurden verschiedene klinische Parameter und die Lungenfunktion mittels Bodyplethysmographie ermittelt und diese zusammen mit den demographischen Daten statistisch ausgewertet. Weiterhin wurden die spiroergometrischen Daten von jeweils 10 PatientInnen mit schwerem allergischen Asthma retrospektiv ausgewertet, die entweder eine Therapie mit Omalizumab oder ein Placebo erhalten hatten. Die Lungenfunktionsparameter wurden miteinander verglichen und auf Tauglichkeit zum Monitoring der Therapie untersucht.

Jüngere PatientInnen sprachen besser auf die Therapie an, außerdem PatientInnen, die vor Beginn der Omalizumabtherapie ein niedrigeres absolutes

spezifisches IgE gegen ein Allergen mit den höchsten spezifischen IgE-Werten (saisonal oder perennial) aufwiesen, nicht jedoch mit der Menge des Gesamt-IgE oder des spezifischen IgE des ganzjährigen Allergens. In der Respondergruppe sanken die eosinophilen Granulozyten im Blut unter der Therapie ebenso wie der ECP-Wert signifikant, die Annexinwerte als Marker des Apoptosegrades stiegen. Die Menge des benötigten inhalativen β_2 -Sympathomimetikums sank signifikant. Unter dem Aspekt der Immunmodulation zeigte sich bei den Respondern unter Therapie ein signifikant stärkerer Abfall der B-Lymphozyten. Zwar ohne messbare Signifikanz, aber dennoch auffällig waren erhöhte Werte für IL-13 bei den Non Respondern vor und nach der Therapie mit Omalizumab. In der Lungenfunktionsprüfung hatte der Atemwegswiderstand bei den Therapieansprechern deutliche abgenommen. Außerdem bewiesen spiroergometrische Parameter wie der Anstieg der forcierten Einsekundenkapazität, des maximalen Atemminutenvolumens und des Atemzugvolumens, die Zunahme der Sauerstoffventilation und der Sauerstoffaufnahme an anaerober Schwelle sowie die Abnahme des intrathorakalen Gasvolumens bei den Respondern eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter Therapie mit Omalizumab.

Aufgrund der Ergebnisse der Analyse kann bei niedrigerem Alter sowie niedrigeren Werten des spezifischen absoluten IgE der Therapieanwärter eine bessere Ansprechrate auf Omalizumab erwartet werden. Zum Therapiemonitoring bietet sich eine Verlaufskontrolle mittels Messung der Eosinophilen, des ECP und Annexin sowie zur Beurteilung der immunmodulatorischen Wirkung von Omalizumab die Messung der B-Lymphozyten und des IL-13 an. Zusätzlich stellt die Spiroergometrie zur Beurteilung des Therapieansprechens der PatientInnen durch eine messbar verbesserte Lungenfunktion eine hervorragende Methode dar, den Verlauf einer Omalizumabtherapie mit vertretbarem Aufwand zu kontrollieren.

ABSTRACT

In October 2005 the monoclonal anti-IgE antibody Omalizumab was approved as a new treatment option to manage severe allergic asthma in patient from age 12 and integrated into the WHO recommended treatment guidelines. This new causal way of treatment, in combination with immunomodulating effects, reduced the number of asthma exacerbations and hospitalization and therefore lead to an improved quality of life for many patients. Plenty of studies document the safety and efficacy of the drug, however there are neither predictors indicating which patient could benefit most from the drug, nor any parameters to monitor an ongoing therapy. In the light of cost-benefit-analysis both would be highly desirable.

Objective of this study was to identify predictors that are simple to measure and easy to control in order to monitor a positive therapeutic response to a treatment with Omalizumab. Ideally those predictors could be used to monitor an ongoing therapy as well.

Data of 44 patients with severe allergic asthma were analyzed retrospectively. They had received Omalizumab every second to fourth week over 16 weeks in a dose of 0,016 mg/kg/IgE [IU/ml]. Using a five point chart, these patients were divided into responders and non responders. Before and 16 weeks after initiation of therapy various clinical parameters as well as the patients lung function (as results of body plethymography) were compared and statistically analyzed together with the demographic data. Furthermore the results of spiroergometry of two groups of 10 patients each with severe allergic asthma, receiving Omalizumab or placebo respectively, were analyzed retrospectively. Respiratory values were compared in order to find reliable parameters to monitor the therapy.

Younger patients were more responsive to the therapy, as well as patients with lower absolute specific IgE against the allergen with the highest specific IgE-level (seasonal or perennial) before start of the therapy, but with no differences concerning total IgE or the specific IgE of the perennial allergen. Response to therapy was associated with significantly decreased eosinophil granulocytes in peripheral blood as

well as the value of ECP. Levels of Annexin as indicator of grade of apoptosis increased. The use of inhalative β_2 -sympathomimetics decreased significantly as well. Monitoring immunomodulating effect, a significant decrease of B-lymphocytes in response to therapy was seen. Non responders showed remarkable (but statistically not significant) higher values of IL-13 before and after the therapy with Omalizumab. Airway resistance had significantly decreased in the group of responders. Furthermore various parameters of spirometry such as increased forced expiratory volume in one second, maximal minute ventilation, tidal volume, oxygen uptake and oxygen uptake on anaerobic threshold remarkably show the significant improvement of lung function during the Omalizumab treatment as well as the decrease of intrathoracic gas volume.

Based on the results of our analysis, the responsiveness of patients to Omalizumab will be better with lower age and lower specific absolute IgE levels, for both, perennial and concomitant seasonal allergens. Measurement of eosinophiles, ECP and Annexin could be useful for monitoring an ongoing therapy. B-lymphocytes and IL-13 are indicators for the immunomodulatory response to Omalizumab. Additionally, spirometry is an economically reasonable tool for monitoring the therapeutic success of an ongoing therapy by measuring a significantly improved lung function.

INHALT

ERKLÄRUNG	3
ZUSAMMENFASSUNG	4
ABTRACT	6
INHALT	8
1. EINLEITUNG UND STAND DER WISSENSCHAFT	10
1.1. Die Allergie	10
1.2. Allergieklassifikation	11
1.2.1 ____ Typ I: Reaktion vom Soforttyp	11
1.2.2 ____ Typ II: Reaktion vom zytotoxischen Typ	12
1.2.3 ____ Typ III: Reaktion vom Immunkomplex-Typ	12
1.2.4 ____ Typ IV: Reaktion vom Spättyp	12
1.3. Asthma bronchiale	13
1.3.1 ____ Definition des Asthma bronchiale	13
1.3.2 ____ Epidemiologie des Asthma bronchiale	14
1.3.3 ____ Klinisches Erscheinungsbild des Asthma bronchiale	15
1.3.4 ____ Klassifikation des Asthma bronchiale nach Schweregraden	16
1.3.5 ____ Die medikamentöse Therapie des allergischen Asthma bronchiale	18
1.3.6 ____ Therapeutisches Vorgehen beim Asthma bronchiale	21
1.3.7 ____ Therapeutisches Versagen beim Asthma bronchiale	22
1.4. Die allergische Reaktion / Inflammation beim Asthma bronchiale	23
1.4.1. ____ Zelluläre immunologische Mechanismen	23
1.4.1.1. Dendritische Zellen / Allergen präsentierende Zellen [APC]	24
1.4.1.2. T-Zellen	24
1.4.1.3. Mastzellen und Basophile	26
1.4.1.4. Eosinophile	27
1.4.1.5. Makrophagen	28
1.4.2. ____ Zytokine	28
1.4.3. ____ Selektine und Intergrine	30
1.4.4. ____ Neurotrophine	30
1.5. Die Rolle von IgE in der allergischen Inflammation	31
1.6. Monoklonale Antikörper	33
1.6.1. ____ Herstellung monoklonaler Antikörper	33
1.6.2. ____ Therapeutische monoklonale Antikörper	34
1.7. Das monoklonale Anti-IgE Molekül	35
1.8. Omalizumab im klinischen Einsatz	36
1.8.1. ____ Studienlage zu Omalizumab und deren Auswirkung auf den klinischen Einsatz	37
1.8.2. ____ Stand der Therapieempfehlung zu Omalizumab	39
1.8.3. ____ Nebenwirkungsspektrum von Omalizumab	40
1.8.4. ____ Weitere Einsatzgebiete von Omalizumab	41
1.8.5. ____ Kritische Gesichtspunkte der Omalizumabtherapie	41
2. ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	43

3.	MATERIAL UND METHODEN	44
3.1.	Studiendesign	44
3.2.	Patientengut	46
3.3.	Messwerte und –verfahren	47
3.3.1.	Bodyplethysmographie	48
3.3.2.	Spiroergometrie	49
3.3.3.	Enzym Linked Immunosorbent Assay / ELISA	50
3.3.4.	Durchflußzytometrie / FACS	52
3.3.5.	Gesamt-IgE, freies IgE, spezifisches IgE	53
3.4.	Statistische Analysen	55
4.	ERGEBNISSE	57
4.1.	Ergebnisse der Datenanalyse	57
4.1.1.	Alter	59
4.1.2.	Lungenfunktionsparameter	59
4.1.2.1.	Atemwegswiderstand R_{aw}	59
4.1.2.2.	Einsekundenkapazität FEV ₁ und Peak flow	61
4.1.3.	β_2 -Mimetika	61
4.1.4.	Immunglobulin E	62
4.1.4.1.	Gesamt-IgE und freies IgE	62
4.1.4.2.	Spezifisches IgE perennial und spezifisches IgE absolut max	62
4.1.5.	Zelluläre Bestandteile des Blutes	64
4.1.6.	Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle	65
4.1.7.	Zelldifferenzierung und Immunstatus	67
4.1.8.	Weitere immunologische Parameter	69
4.2.	Ergebnisse der Spiroergometrie	73
5.	DISKUSSION	77
5.1.	Notwendigkeit von Prädiktoren und eines effektiven Monitoring der Omalizumabtherapie	77
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	78
5.3.	Zusammenfassung und Resümee	89
5.4.	Ausblick	92
6.	ANHANG	95
6.1.	Abkürzungsverzeichnis	95
6.2.	Abbildungsverzeichnis	98
6.3.	Tabellenverzeichnis	110
6.4.	Danksagung	101
6.5.	Lebenslauf	102
6.6.	Literatur- und Quellenangaben	103

1. Einleitung und Stand der Wissenschaft

1.1. Die Allergie

Unter einer Allergie versteht man eine angeborene oder erworbene spezifische Veränderung der Reaktionsfähigkeit des Immunsystems gegenüber körperfremden, eigentlich unschädlichen Substanzen. Der Begriff wurde erstmals durch Clemens von Pirquet im Jahr 1906 eingeführt, um die veränderte Reaktivität eines Organismus nach dem zweiten oder mehrfachen Kontakt mit einer entsprechenden Substanz nach zunächst stummem Erstkontakt zu umschreiben.¹ Die dazwischen liegende Sensibilisierungsphase kann zwischen 5 Tagen und mehreren Jahren dauern. Die Allergie tritt dann bei erneutem Kontakt mit dem entsprechenden Allergen an dem allergisierten Organ klinisch in Erscheinung.² So können unterschiedliche allergische Krankheitsbilder auftreten, z.B. die Nahrungsmittelallergie und atopische Dermatitis im Kindesalter, das allergische Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter oder die allergische Rhinitis im Schul- und Erwachsenenalter. Dabei durchlaufen PatientInnen mit einer Veranlagung zur Entwicklung allergischer Erkrankungen in den verschiedenen Lebensabschnitten die unterschiedlichen Manifestationsformen von Allergie („allergischer Marsch“).

Zwei Faktoren bestimmen das Risiko für die Entwicklung einer allergischen Erkrankung: die individuelle genetische Disposition der PatientIn und die Umweltfaktoren, denen die PatientIn ausgesetzt ist. Bezüglich der genetischen Disposition ist von einem sehr komplexen Vererbungsmodus mit mehreren beteiligten Genen und deren Polymorphismen auszugehen. Zu den Umweltfaktoren zählen eine steigende Konzentration verschiedener Allergene (z. B. Tierhaare und Hausstaubmilben), Schadstoffe oder erhöhte Tabakrauchexposition. Auch der Einfluss unterschiedlicher Nahrungsmittel ist Gegenstand der Untersuchungen.³

In den letzten Jahren ist vor allem in den westlichen Industrienationen eine beständige Zunahme von Inzidenz und Prävalenz allergischer Krankheiten zu beobachten, die entsprechende gesellschaftliche Folgen hat: Eine enorme Zunahme der Kosten im Gesundheitssystem für stationäre und ambulante Behandlungen

allergischer Erkrankung ist zu verzeichnen, als „Passiva“ schlagen ein von der Allgemeinheit zu tragender Ausfall von Produktivität und Arbeitsunfähigkeit der Betroffenen zu Buche.

1.2. Allergieklassifikation

Die Hypersensitivitätsreaktionen wurden 1963 von Coombs und Gell in 4 Typen eingeteilt, die noch heute die didaktische Grundlage der Klassifikation von krankmachenden Immunreaktionen sind und im Folgenden dargestellt werden.^{4,5}

1.2.1 Typ I: Reaktion vom Soforttyp

Die Reaktion von Typ I wird über Immunglobulin E-Antikörper [IgE-Antikörper] vermittelt, die über einen Rezeptor an die Membran von Mastzellen und basophilen Leukozyten gebunden sind. Die Soforttypreaktion wird in 2 Phasen unterteilt: unterschieden wird die frühe Reaktion mit einem Reaktionsmaximum innerhalb von Sekunden bis Minuten und die späte Reaktion, die ihr Reaktionsmaximum nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die frühe Reaktion kommt durch Überbrückung mindestens zweier IgE-Moleküle über ein Antigen zustande und setzt eine Signalkaskade in Gang, die zur Degranulation der Zellen mit Freisetzung von Histamin, Plättchen-Aktivierungs-Faktor [PAF], Leukotrien C₄ [LTC₄], LTD₄, LTE₄, Prostaglandin D₂ [PGD₂], eosinophilem chemotaktischem Anaphylaxiefaktor [ECF-A], neutrophilem chemotaktischem Faktor [NCF], Hydrolasen, Proteasen und weiteren Mediatoren führt.⁶ Klinisch kommt es zur Quaddelbildung. Symptome der späten Phase der Typ I Reaktion – bedingt durch allergenspezifische T-Zell Aktivierung und konsekutiven Einstrom weiterer Entzündungszellen – sind Vasodilatation, gesteigerte Gefäßpermeabilität, Bronchokonstriktion, Spasmen, Hypersekretion von Schleimhäuten, Ödembildung und Juckreiz. Klinische Erscheinungsbilder sind die allergische Rhinitis, das allergische Asthma bronchiale, Urtikaria, Nahrungsmittelallergie, Insektengiftallergie und als Maximalvariante der allergische Schock.⁷

1.2.2 Typ II: Reaktion vom zytotoxischen Typ

Diese Form der Hypersensitivitätsreaktion wird ausgelöst durch die spezifische Bindung von Antikörpern an zell- oder gewebssassoziierten Antigenen, hauptsächlich an Blutzellen. Entweder kommt es direkt durch den Antikörper oder durch aktiviertes Komplement nach Antigen- Antikörper-Reaktion [AG-AK-Reaktionen] zu Reaktionen an Erythrozyten und Thrombozyten. Die Antikörper gehören zur Gruppe der Immunglobuline G und M. So entstehen z. B. medikamentös induzierte hämolytische Anämien, Agranulozytosen oder Thrombozytopenien.⁸

1.2.3 Typ III: Reaktion vom Immunkomplex-Typ

Die klassischen Modelle der Typ-III Reaktion sind die Arthus-Reaktion und die Serumkrankheit. Durch gewebsständige oder zirkulierende Immunkomplexe, die Antikörper vom IgG oder IgM Typ enthalten, kommt es zur Komplementaktivierung. Dadurch wird die Degranulation von Mastzellen und Basophilen sowie Chemotaxis von Granulozyten ausgelöst, welche die Immunkomplexe phagozytieren und lysosomale Enzyme wie Hyaluronidasen, Elastasen und Myeloperoxidasen sezernieren, womit sie eine Gewebeschädigung verursachen. Beispiele für diese Reaktion sind die allergische Vaskulitis, allergische Alveolitis oder die Serumkrankheit.⁵

1.2.4 Typ IV: Reaktion vom Spättyp

Hier handelt es sich um eine durch sensibilisierte zytotoxische CD8+-T-Lymphozyten vermittelte Reaktion, Antikörper sind nicht direkt beteiligt. Die Reaktion entwickelt sich typischerweise über 24 bis 48 Stunden nach Allergenexposition. Makrophagen bewirken eine Allergenpräsentation, die eine Aktivierung von T-Lymphozyten und damit eine Lymphokinsekretion auslösen. Folgen sind Zellinfiltrationen ins Gewebe mit Granulombildung. Klinisch tritt die Reaktion als allergisches Kontaktekzem oder Transplantatabstoßung in Erscheinung.⁹

1.3. Asthma bronchiale

1.3.1 Definition des Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung, die durch reversible Bronchialobstruktion und damit einhergehender anfallsweiser Luftnot gekennzeichnet ist. Pathophysiologisch steht eine bronchiale Hyperreagibilität im Vordergrund, welche durch Inhalation neuraler Rezeptoragonisten (Acetylcholin, Metacholin, Carbachol) nachgewiesen werden kann und zu einer Ausschüttung entzündlicher Mediatoren (Histamin, Kinine, Leukotriene, PAF und Prostaglandine) führt. Zugrunde liegt nach heutigem Wissenstand vermutlich eine persistierende Entzündung der Atemwege, die durch Allergenexposition, Infekte und Schadstoffbelastung unterhalten werden kann. Dabei haben Entzündungszellen wie Mastzellen, T-Lymphozyten und vor allen Dingen eosinophile Granulozyten sowie Entzündungsmediatoren die bestimmende Rolle im histopathologischen und immunhistochemischen Geschehen.^{10,11}

Prinzipiell lässt sich das Asthma bronchiale in 2 Formen einteilen:

- (1) das extrinsische oder allergische Asthma und
- (2) das intrinsische oder nichtallergische Asthma.

Weitere Unterscheidungsmerkmale des Asthma bronchiale beziehen sich auf Auslöser, Symptome oder den Zeitraum gehäufte klinischer Beschwerden (nocturnales, anstrengungsinduziertes sowie durch Analgetika assoziiertes Asthma).

Das extrinsische, allergische Asthma ist eine mit Umweltallergenen oder allergisierenden Stoffen etwa in der Arbeitswelt assoziierte Erkrankung. Die Manifestation liegt meist bereits im Kindesalter oder der frühen Jugend bei meist positiver Familienanamnese bezüglich allergischer Diathese. Saisonal kommt es rezidivierend zu einer Eosinophilie im Blut, Erhöhung des Gesamt- und allergenspezifischen IgE's sowie zur Aktivierung von Cluster of Differentiation 4 positiver [CD4+] Zellen und zur Erhöhung T-Helferzellen 2 [Th2]-assoziierter Zytokine.¹²

Das intrinsische, nicht-allergische Asthma entwickelt sich mehrheitlich auf dem Boden respiratorischer Infekte, wird aber auch ausgelöst durch Einnahme von Analgetika (pseudoallergische Reaktion), gastroösophagealen Reflux, Anstrengung oder chemisch-irritative bzw. toxische Noxen. Manifestationszeitpunkt ist das mittlere Lebensalter (> 40. Lj.). Charakteristisch ist, dass es weniger saisonalen Schwankungen unterliegt und die Eosinophile im Allgemeinen stärker ausgeprägt ist. Eine anhaltende Aktivierung von CD4+ und CD8+-T-Lymphozyten im Blut findet sich im Gegensatz zum extrinsischen Asthma auch im symptomarmen Intervall. Des Weiteren zeichnet sich das intrinsische Asthma durch Umverteilung peripherer Lymphozyten in Memory-T-Zellen (CD45+ R0) aus, die beim extrinsischen Asthma bronchiale nicht nachweisbar ist.¹¹

1.3.2 Epidemiologie des Asthma bronchiale

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war Asthma eine vergleichsweise seltene Erkrankung, deren Prävalenz analog zu anderen allergischen Erkrankungen hauptsächlich in den Industrieländern bis heute steigt. Die Prävalenz des allergischen Asthma bronchiale wird in Deutschland auf 4 bis 6 % in der Bevölkerung geschätzt, wobei Kinder und Jugendliche bis zum 19. Lebensjahr mit einer Prävalenz von bis zu 10 %, im Gegensatz zu der Prävalenz Erwachsener mit 5% und der des männlichen Geschlechts mit 7,23 % im Vergleich zum weiblichen Geschlecht mit 3,5 %, stärker betroffen sind. Bis zum 30. Lebensjahr verliert sich die geschlechtsspezifische Prävalenz.^{13,14,15}

Epidemiologische Studien zeigen einen Anstieg der Asthmaprävalenz auch in anderen, hauptsächlich in kaukasischen Ländern. Zwischen den Jahren 1975 und 1990 wurde ein Anstieg der Asthmaprävalenz mit erheblichen Schwankungen zwischen 17 bis 100 % und mehr verzeichnet. Globale Untersuchungen zur Prävalenz allergischer Erkrankungen zeigten in der „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ [ISAAC-Studie] an 463 801 Kindern im Alter zwischen 13 und 14 Jahren aus 5 Erdteilen eine regionale Häufung allergischer Erkrankung in Großbritannien, Neuseeland, Australien, Irland und Kanada.¹⁶ Ebenfalls wurde im asiatisch-pazifischen Raum ein Anstieg der Asthmaprävalenz von 0 bis 24 % festgestellt, zurückzuführen wahrscheinlich auf die Urbanisierung dieser Region mit Anstieg der Umweltbelastung und inhalativer Noxen.¹⁷

Das genaue Zusammenspiel und die Wertigkeit der verschiedenen Faktoren, die für die gestiegene Inzidenz allergischer Erkrankungen verantwortlich gemacht werden, ist nicht bekannt, zu benennen sind im Einzelnen aber die insgesamt verbesserte Diagnosestellung, zunehmende Urbanisierung, erhöhte Exposition gegenüber Allergenträgern wie Hausstaubmilben, Katze und Hund, steigende Umweltverschmutzung, veränderte Lebensgewohnheiten mit Ernährungsumstellungen, erhöhter Nikotinkonsum, Abgasbelastung und, nicht zuletzt, eine familiäre Häufung durch genetische Determinierung.¹⁸

Mehrere Arbeiten zeigen hochinteressante Zusammenhänge zwischen den heutig verbesserten hygienischen Gegebenheiten, die tendenziell zur „Unterbeschäftigung“ des geprägten Immunsystems in den frühen Lebensjahren führen, was in eine Imbalance von CD4⁺-Zellen zugunsten einer Th2 Expression mündet, welche mit erhöhter Inzidenz allergischer Erkrankungen korreliert. Die herkömmliche mikrobiologische Flora hingegen prägt das Immunsystem eher in Richtung Th1 Ausdifferenzierung der T-Zellen, die einen Schutz gegenüber allergischen Erkrankungen bietet.¹⁹

1.3.3 Klinisches Erscheinungsbild des Asthma bronchiale

Die Klinik des Asthma bronchiale besteht aus der Triade Dyspnoe, Husten und Giemen. Beim Einsetzen eines Asthmaanfalls kommt es zunächst zu einem Engegefühl in der Brust und zu einem unproduktiven trockenen Husten. Die Expirationsphase verlängert sich typischerweise als Zeichen der Obstruktion der unteren Atemwege, hinzu kommen Tachypnoe, Tachykardie und systolische Hypertension. Starke Obstruktion und alveoläre Hypoventilation erfordern den Einsatz der Atemhilfsmuskulatur bis zur Ausbildung eines Pulsus paradoxus durch inspiratorischen Blutdruckabfall $> 10\text{mmHg}$. Am Ende eines Anfalls steht der Husten aufgrund Expektoration des zähen glasigen Schleims aus den unteren Atemwegen (Curschmann-Spiralen).

Bei der Auskultation dominieren trockene Rasselgeräusche, Giemen und Brummen, bei der Perkussion ein hypersonorer Klopfeschall und Zwerchfelltiefstand. Es kommt zum Bild der gefesselte Luft („trapped air“), ausgelöst durch eine Verschiebung

der Atmung zugunsten der Inspiration. Im Elektrokardiogramm [EKG] zeigen sich Zeichen einer Rechtsherzbelastung, im Röntgen Thorax eine überblähte Lunge mit Zwerchfelltieflage. Im Anfall ergeben sich in der Lungenfunktionstestung bezüglich forcierter Einsekundenkapazität [FEV₁], expiratorischem Spitzenfluss [PEF] und maximaler expiratorischer Atemstromstärke bei 50 % der forcierten Vitalkapazität [MEF50] deutlich verminderte Werte mit Reversibilität im Bronchiolysetest. Die Lungenfunktionstestung kann aufgrund der Episodenhaftigkeit der Erkrankung im anfallsfreien Intervall Normalwerte aufweisen. Laboruntersuchungen ergeben ggf. eine Eosinophilie in Blut und Sputum, beim allergischen Asthma eine Erhöhung des Gesamt- und des spezifischen IgE's, beim nichtallergischen Asthma durch Infektexazerbation ggf. eine Leukozytose und erhöhtes C-reaktives Protein [CRP].¹⁵

Komplikationen des akuten Asthmaanfalls sind der Status asthmaticus mit vitaler Bedrohung, auf lange Sicht ein obstruktives Lungenemphysem, pulmonale Hypertension mit Cor pulmonale sowie respiratorische Insuffizienz. Des Weiteren können Triggerfaktoren eine Entzündung der Atemwege induzieren oder direkt eine Bronchokonstriktion auslösen und damit die angeborene Homöostase aus dem Gleichgewicht bringen. Zu diesen Triggerfaktoren gehören neben Umweltallergenen, Allergenen am Arbeitsplatz, Luftschadstoffen und Medikamenten auch chronische Nasennebenhöhleninfektionen, gastroösophagealer Reflux und Viruserkrankungen der oberen Atemwege. Die durch Triggerfaktoren resultierenden pulmonale Infektionen führen ihrerseits zu Bronchokonstriktion (s.o.) – der Teufelskreis zwischen Asthma bronchiale und pulmonalen Infektionen ist geschlossen.²⁰

1.3.4 Klassifikation des Asthma bronchiale nach Schweregraden

Die Einteilung des Asthma bronchiale nach Schweregraden orientiert sich anhand der Ausprägung der Symptome über den Tag und die Nacht verteilt und anhand von Ergebnissen objektiver Lungenfunktionsprüfung. Sie erfolgt in 4 Schweregrade und hat im klinischen Alltag Relevanz bezüglich der medikamentösen Therapie, die sich an den Stufen der folgenden Einteilung orientiert:²¹

Stufe	Symptome am Tag / Charakteristika	Nachts	Lungenfunktion
Stufe 1 Leicht, intermittierend	- intermittierende Symptome am Tag (≤ 1 x Woche), normaler PEF zwischen Exazerbationen - Exazerbationen kurz (Stunden bis Tage), wechselnde Intensität	≤ 2 x pro Monat	FEV ₁ ≥ 80 % des Sollwertes, PEF ≥ 80 % des Sollwertes, PEF-Tagesvariabilität < 20 %
Stufe 2 Leicht, persistierend	- Symptome > 2 x pro Woche, aber < 1 x pro Tag - Exazerbationen können körperliche Aktivität und Schlaf beeinträchtigen	> 2 x pro Monat	FEV ₁ ≥ 80 % des Sollwertes, PEF ≥ 80 % des Sollwertes, PEF-Tagesvariabilität 20 %– 30 %
Stufe 3 Mittelgradig, persistierend	- tägliche Symptome - tägl. Bedarf an inhalativen rasch wirksamen β_2 Sympathikomimetika - Exazerbationen beeinträchtigen körperliche Aktivität und Schlaf - häufige Exazerbationen	> 1 x pro Woche	FEV ₁ > 60 – < 80 % des Sollwertes, PEF 60 – 80 % des Sollwertes, PEF-Tagesvariabilität > 30 %
Stufe 4 Schwer, persistierend	- anhaltende Symptomatik hoher Intensität und Variabilität - begrenzte physische Aktivität - häufig Exazerbationen	Häufig	FEV ₁ ≤ 60 % des Sollwertes PEF ≤ 60 % des Sollwertes - PEF Tagesvariabilität > 30 %

Tab. 1: Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale bei Erwachsenen ²²

In den neu überarbeiteten GINA-Leitlinien ist nun ein Trendwechseln zu sehen, so dass der Therapieerfolg bezüglich der Kontrolle der Asthmasymptome nicht nur anhand der Schwere der Bronchokonstriktion bzw. der Befunde der Lungenfunktion gemessen wird sondern eine Fokussierung auf das Befinden des Patienten stattfindet. Somit hat sich die Klassifizierung vom Schweregrad hin zum „level of control“ gewandelt, der den Bedürfnissen des Patienten deutlich angemessener entspricht, da nun auch Faktoren in den Richtlinien mit einbezogen wurden, die eine vollständige Symptomkontrolle unmögliche machen. Zu nennen sind hier Fehldiagnosen, schlechte Adhärenz des Patienten, Rauchen, bestehende Komorbiditäten, psychische

Erkrankungen und die jeweilige Persönlichkeitsstruktur des Patienten. Demnach wird Asthma bronchiale in 3 Stufen eingeteilt: kontrolliertes, teil-kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma bronchiale.²³

1.3.5 Die medikamentöse Therapie des allergischen Asthma bronchiale

Die z. Zt. gebräuchlichen Antiasthmatica lassen sich in 4 Gruppen einteilen:

- (1) *Medikamente mit systemisch-immunmodulatorischer Wirkung:* orale Glukokortikosteroide und Interferone [INF]. Diese Medikamente greifen in die zellulären Prozesse ein, die der allergischen Entzündung zugrunde liegen, wie z. B. der Proliferation und Funktion regulierender Lymphozyten und peripherer Effektorzellen.²⁴ Sie bewirken eine Differenzierung von Th0 zu Th1 Zellen und verschieben das Gleichgewicht von den bei allergischen Erkrankungen dominierenden Th2 Zellen zu Th1 Zellen. Diese Regulationsprozesse sind einer gewissen zeitlichen Dauer unterworfen, daher müssen diese Medikamente regelmäßig und über einen längeren Zeitraum eingenommen werden und zählen daher zu den langfristig wirkenden präventiven Asthmamedikamenten („*Controller*“).
- (2) *Medikamente mit peripher / topisch wirkender antiinflammatorischer Wirkung:* inhalative Glukokortikosteroide, Dinatriumcromoglycat, Nedocromilnatrium, H1-Antihistaminika. Angriffspunkt dieser Wirkstoffe sind die der asthmatischen Erkrankung zugrunde liegenden Zellen der entzündlichen Reaktion, z. B. Mastzellen und eosinophile Granulozyten. Im Mittelpunkt stehen inhalative Glukokortikosteroide, mit denen 95 % der Atemwegsentzündungen kontrolliert werden können.²⁵ Dinatriumcromoglycat und Nedocromilnatrium stabilisieren Mastzellen und verhindern so Mediatorfreisetzung und Chemotaxis weiterer Entzündungszellen und greifen so in der Früh- und Spätphase der allergischen Reaktion. Antihistaminika unterdrücken die proinflammatorische Wirkung des Histamin, ihre Wirkung ist aber bei der Therapie des Asthma bronchiale nicht eindeutig belegt und daher kein Standardmedikament. Anti-IgE-Antikörper blockieren die Bindung allergenspezifischen IgE's an membranständige Mastzellen durch Bindung freien IgE's und Elimination gebundener Komplexe durch das reticuloendotheliale System. Dadurch vermindern sich allergische Reaktionen mit allen Konsequenzen einschließlich Gewebseosinophilie und Beeinträchtigung der Lungenfunktion in der

Früh- und Spätreaktion, der Bedarf an kurzwirksamen β_2 -Sympathikomimetikum und oralen wie inhalativen Glukokortikosteroiden sinkt.^{26,27, 28}

- (3) *Medikamente mit bronchodilatatorischer und antiinflammatorischer Wirkung:* Diese Medikamente wirken einerseits hemmend auf die akute entzündliche Reaktion beim Asthma bronchiale, haben aber auch einen bronchodilatatorischen Effekt auf die Bronchialmuskulatur und kommen somit auch in der frühen Phase des Asthma zum Einsatz. Dazu gehört das Theophyllin als unspezifischer Phosphodiesterase-Inhibitor, das über Erhöhung der intrazellulären zyklischen Adenosin-Monophosphat-Konzentration [cAMP] wirkt. Weiterhin besitzt Theophyllin auch einen zentral atemstimulierenden Effekt. Nicht-retardiertes Theophyllin wird beim akuten Asthmaanfall intravenös, inhalatives Theophyllin zur Langzeitkontrolle eingesetzt, hauptsächlich präventiv zur Kontrolle nächtlicher Anfälle. Leukotrien-Rezeptorantagonisten unterbinden die leukotriengesteuerte Bronchokonstriktion durch Blockade des CysLT1-Rezeptors und wirken durch Verminderung von Entzündungszellen im Blut antientzündlich. Somit wird diese Wirkstoffklasse zur Kontrolle der Früh- und Spätphase des allergischen Asthma bronchiale eingesetzt.²³ Zusätzlich werden mit diesem Wirkstoff die Symptome einer häufig ebenfalls bestehenden und als Triggerfaktor wirksamen allergischen Rhinitis gelindert.^{29, 30}
- (4) *Medikamente mit bronchodilatatorischer Wirkung ohne antiinflammatorischen Effekt:* Diese hauptsächlich zur Kontrolle der Frühphase des Asthma bronchiale eingesetzten Medikamente wirken als β_2 -Sympathikomimetika direkt auf die glatte Muskulatur des Bronchialtraktes oder als Anticholinergika an der neuronalen Regulation des Bronchotonus. β_2 -Sympathikomimetika sind die z. Zt. am stärksten wirksamen Bronchodilatoren.³¹ Sie wirken über Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration und nachfolgender Konzentrationsverringerung intrazellulären Calciums. Die Bronchodilatation wird durch kapilläre Permeabilitätsverminderung und verbesserte mukoziliäre Clearance unterstützt. Durch den recht schnellen Wirkeintritt der kurzwirksamen β_2 -Sympathikomimetika werden diese vom Asthmatiker als Bedarfsmedikation im akuten Anfall eingesetzt („*Reliever*“). Langwirksame β_2 -Sympathikomimetika sorgen mit ihrer bis zu 12-stündigen Wirkdauer für eine über den Tag anhaltende Bronchodilatation und dienen als langfristig präventives Medikament („*Controller*“). Anticholinergika wirken über Blockade muskarinerger Rezeptoren. Ihr Wirkungseintritt ist gegenüber β_2 -Sympathikomimetika leicht verzögert, dafür aber länger anhaltend.

Die symptomatische Therapie des Asthma bronchiale richtet sich nach einem 5-stufigen Schema der Deutschen Atemwegsliga und nach der aktuellen Leitlinie zum Asthma bronchiale der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entsprechend des oben dargestellten klinischen Schweregrades der Erkrankung (s.o.):

Asthmastufe	Bedarfs-medikation	Dauertherapie
Stufe 1	BM	Keine Dauertherapie (Formoterol wird zur Bedarftherapie in Stufe 1 nicht empfohlen)
Stufe 2	BM	Inhalative Glukokortikosteroide [ICS] in niedriger Dosis (alternativ in begründeten Fällen: Montelukast)
Stufe 3	BM	ICS mitteldosiert oder ICS niedrigdosiert + langwirksames β_2 -Sympathikomimetikum [LABA] (alternativ in begründeten Fällen: - ICS niedrigdosiert + Montelukast - ICS niedrigdosiert + retardiertes Theophyllin)
Stufe 4	BM	ICS in mittlerer oder hoher Dosis + inhalatives langwirksames β_2 -Sympathikomimetikum und eine oder mehrere der zusätzlichen Optionen: - Montelukast - Theophyllin
Stufe 5	BM	Zusätzlich zu Stufe 4: Orale Kortikosteroide (niedrigste zur Kontrolle notwendige Dosis) Bei IgE-vermittelter Pathogenese: Monoklonaler Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab)
BM: inhalatives raschwirksames β_2-Sympathikomimetikum		

Tab. 2.: Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen³² (mod. Nach^{23, 33})

Insgesamt kann die derzeitige Asthmatherapie nur eine symptomatische Therapie leisten. Die kombinierte Behandlung mit inhalativem oder systemischem Glukokortikosteroid und langwirksamem β_2 -Sympathikomimetikum ist die aktuell wirksamste Möglichkeit der Kontrolle des Asthma bronchiale.³⁴ Als aktuelles Behandlungsziel steht dabei entsprechend den Gina-Leitlinien die Beschwerdefreiheit

des Patienten im Vordergrund bzw. das Erreichen von keinerlei Einschränkungen der Lebensqualität des Asthmatikers. Einen kausalen Ansatz bietet die Spezifische Immuntherapie beim überwiegend durch Allergene (z.B. Pollen, Schimmelpilze oder Milben) ausgelösten Asthma, deren Wirksamkeit nach mehrjähriger Immuntherapie in aktuellen Metaanalysen bestätigt wird.³⁵ Weitere medikamentöse und nicht medikamentöse Ansätze konnten aufgrund fehlender Evidenz nicht in die Leitlinien aufgenommen werden, kommen in der Therapie des Asthma bronchiale aber alternativ zum Einsatz (Homöopathie, Phytopharmaka, Antihistaminika, Vitamin C, Akupunktur, manuelle Therapie).

Die Rolle der Anti-IgE-Antikörper ist innerhalb der letzten Jahre stark diskutiert und deren Wirkung in zahlreichen Studien belegt worden. Es konnte gezeigt werden, dass durch Einsatz des monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab beim schweren persistierenden Asthma bronchiale ein Rückgang der Asthma-Exazerbationen und damit einhergehend seltenere Krankenhausaufenthalte, Verminderung des nebenwirkungsreichen Einsatzes systemischer Steroide sowie eine Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen erreicht werden konnte.^{36,37}

1.3.6. Therapeutisches Vorgehen beim Asthma bronchiale

Die medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale orientiert sich entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung am Stufenplan. Die Kontrolle des Asthma bronchiale kann prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden:

- (1) *Step up – Prinzip*: Die Behandlung beginnt auf der Stufe der Erkrankung, auf der sich die PatientIn aktuell befindet. Können die Asthmaanfälle so nicht kontrolliert werden, wird auf die nächsthöhere Stufe gewechselt.
- (2) *Start high – go low – Prinzip*: Beginn der Behandlung erfolgt auf der nächsthöheren Stufe des aktuellen Schweregrades. Kann die Kontrolle rasch erreicht werden, wird ein Rückgang auf die darunterliegende Stufe versucht.

Klinisch kommt häufiger das „start high – go low“ Prinzip zum Einsatz, nach Kontrolle des Asthmas sollte die Reduktion ggf. systemisch eingesetzter Glukokortikoide schrittweise erfolgen. Ein Überwiegen des einen Ansatzes gegenüber dem Anderen konnte bisher nicht wissenschaftlich nachgewiesen werden.²¹

1.3.7. Therapeutisches Versagen beim Asthma bronchiale

Trotz zahlreicher evidenter therapeutischer Möglichkeiten zur Behandlung des Asthmas bronchiale gibt es einige schwere Krankheitsfälle, bei denen keine ausreichende Therapieeinstellung erreicht werden kann.³⁸ Ein Problem stellt dies selbstverständlich vor allem für die Patienten dar, betrifft aber ebenfalls das öffentliche Gesundheitswesen, denn damit sind erhebliche wirtschaftliche Belastungen durch die medizinische Versorgung und entstehende Kosten durch Arbeitsausfall verbunden.

Einem Therapieversagen können vielfältige Ursachen zugrunde liegen. Es können neben dem Asthma weitere Atemwegserkrankungen bestehen (z.B. Bronchiektasien, chronische Bronchitis, bronchopulmonale Aspergillose, chronische Infektionen der Atemwege, Stimmlippendysfunktionen, gastroösophagealer Reflux), aber auch systemische Erkrankungen wie Vaskulitiden oder Thyreoiditiden. Weiterhin können unvorhergesehene oder bekannte Triggerfaktoren Gründe für asthmatische Exazerbationen und damit für therapeutisches Versagen sein. Hierzu zählen Allergeninhalationen, ungünstige Arbeitsplatzbedingungen, Nikotinkonsum und allgemein nicht ausreichende Einstellung der Erkrankung durch die zurzeit auf dem Markt gängigen Medikamente oder Therapiekonzepte, die von den Krankenkassen übernommen werden.

Nicht unerwähnt sollte fehlende Compliance der PatientInnen bezüglich der Medikamenteneinnahme bleiben: Da der Nutzen der Therapie nicht unbedingt unmittelbar eintritt oder mit Nebenwirkungen vergesellschaftet ist, wird die Medikamenteneinnahme oftmals nicht nach dem ärztlich empfohlenen Therapieschema umgesetzt. Die Folge sind fortbestehende Symptome oder rezidivierende schwere Asthmaanfälle.³⁹

1.4. Die allergische Reaktion / Inflammation beim Asthma bronchiale

Beim Asthma bronchiale handelt es sich um eine primär entzündliche Erkrankung der Atemwege mit einer komplexen zellulären und humoralen Gewebeveränderung.

Pathogenetisch konnten in zahlreichen Studien neben der zellulären Inflammation des Bronchialgewebes und dortiger pathologischer Akkumulation von Eosinophilen, Mastzellen, Makrophagen, dendritischen Zellen und Myofibroblasten zahlreiche Mediatorsubstanzen und Zytokine identifiziert werden, die als Schlüssel zum Ablauf der allergischen inflammatorischen Kaskade angesehen werden können und deren Zusammenwirken ein engmaschiges Gefüge darstellt.⁴⁰ Diese inflammatorischen Mediatoren und Proteine werden von den akkumulierenden Entzündungszellen (im Wesentlichen Eosinophilen, Mastzellen und CD4+ Lymphozyten) direkt und indirekt freigesetzt und führen zu weitreichenden Veränderungen in Funktion und Struktur des pulmonalen Gewebes aufgrund des für diese Entzündungszellen typischen Zytokinprofiles und dessen Wirkungen.⁴¹

1.4.1. Zelluläre immunologische Mechanismen

Im Rahmen der allergisch entzündlichen Erkrankung findet sich in den Bronchialwänden ein typisches Muster von Entzündungszellen. Die allergische Atemwegsinflammation beginnt mit der Inhalation des Allergens und dessen Aufnahme durch Epithelzellen der Atemwege, Makrophagen und dendritische Zellen. Nach Internalisierung und Prozessierung der Antigene kommt es zur Präsentation der Antigene gegenüber T-Zellen.⁴⁰ Entsprechend dem Zytokinmuster und der Art der T-Vorläuferzelle zum Zeitpunkt der Antigenpräsentation entwickelt sich eine Differenzierung in Richtung Th1 oder Th2 Zellen. Hierbei ist lediglich die Aktivierung von Th2 Zellen mit ihrem entsprechenden Zytokinmuster mit der asthmatischen Inflammation assoziiert, während eine Verschiebung zugunsten der Th1 Zellen für eine Abschwächung allergischer Reaktionen sorgt.⁴² Durch die Zytokine der Th2 Zellen, vor allem Interleukin-4 und Interleukin-5 [IL-4, IL-5], kommt es zur Einwanderung weiterer Entzündungszellen wie Mastzellen und Eosinophilen, zur Differenzierung von Vorläuferlymphozyten zu B-Zellen und schlussendlich zur Produktion des für das allergische Asthma typischen IgE's.^{43,44}

1.4.1.1. Dendritische Zellen / Allergen präsentierende Zellen [APC]

Bei dendritischen Zellen handelt es sich um die wichtigsten Antigen-präsentierenden Zellen. Sie stellen das Bindeglied zwischen Umwelt und Körper dar und bestimmen über Toleranz oder Einleitung und Aufrechterhaltung der allergischen Atemwegsinfektion. Sie nehmen das inhalede Antigen auf, sie prozessieren und präsentieren es den T-Zellen.^{45,46} Ihnen kommt damit die Entscheidung zu, ob sie aufgenommene Antigene im Rahmen der immunologischen Homöostase präsentieren oder eine allergische Infektion einleiten. Fehlregulationen können zu Immundefizienz, Autoimmunerkrankungen oder Allergien führen.^{47,48} Die Präsentation der Antigene geschieht über Majorhistokompatibilitätskomplexe [MHC], MHC I und MHC II Moleküle, wobei beim allergischen Asthma die Kaskade zugunsten von MHC II Präsentation und damit hin zur Aktivierung von CD4+ Lymphozyten verschoben ist, die durch dendritische Zellen und vermehrte Produktion von IL-6 zusätzlich begünstigt wird.⁴⁹ Dies geschieht über vermehrte Expression co-stimulatorischer Moleküle für T-Zellen, wie CD40 und B7-2, und intrazellulärer Adhäsionsmoleküle [ICAM-1] auf den dendritischen Zellen und ebenso co-stimulatorischer Signale wie IL-6, IL-12, Prostaglandin E2 und IL-10. Letztere werden durch die dendritischen Zellen sezerniert und bewirken damit zusätzlich die Reifung von CD4+ Lymphozyten via Differenzierung zur Th2 Subpopulation.⁵⁰

1.4.1.2. T-Zellen

T-Zellen lassen sich in zwei große Subpopulationen einteilen, in CD8+ zytotoxische Zellen und CD4+ Helferzellezellen. Letztere werden wiederum in Th1 und Th2 Zellen unterteilt. Gemeinsames Merkmal der T-Lymphozyten ist der T-Zell-Rezeptor, der über Majorhistokompatibilitätskomplexe [HLA oder MHC] ihm dargebotene Peptide erkennt. Dabei sind HLA-A und HLA-B / MHC-Klasse-I in der Lage CD8+ Zellen Peptide zu präsentieren und damit die Differenzierung in Richtung zytotoxischer T-Zellen zu bewirken. HLA-D oder MHC-Klasse-II Moleküle hingegen bewirken eine Aktivierung CD4+ tragender Zellen und damit die Differenzierung in Richtung T-Helferzelle.⁵ Im Rahmen der asthmatischen Erkrankung kommt der Differenzierung der CD4+ Zellen eine tragende Rolle zu.⁵¹ Diese haben die Möglichkeit, sich in hauptsächlich IL-2 und IFN- γ sezernierende Th1 Zellen (über Induktion durch

Antigenpräsentation gekoppelt mit IL-12, B7/CD28 Interaktion, INF- α , Anti-IL-4 oder CD80) oder hauptsächlich IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 freisetzende Th2 Zellen (über Induktion durch Antigenpräsentation und IL-4, CD86 oder Anti-CD28+IL1- β) zu differenzieren.^{50, 52}

Dabei entwickeln sich Th1 Zellen vor allen Dingen bei Infektionen (ausgelöst durch intrazelluläre Erreger wie Bakterien, Mykobakterien, Pilze und Viren), getriggert werden sie durch Phagozytose, Peptidfragmentierung und Prozessierung über MHC-I Moleküle. Th2 Zellen werden verstärkt bei Wurminfektionen und als Antwort auf Umweltallergene beobachtet, deren Aktivierung weitestgehend durch direkten Kontakt ohne phagozytotische Abläufe ausgelöst wird. Zusätzlich gibt es die Gruppe der Th0 Zellen, die sowohl Zytokine der Th1 als auch der Th2 Zellen sezernieren können. Die von Th Zellen gebildeten Zytokine können die Richtung der Immunantwort vorgeben: Durch die vermehrte Produktion Th1 spezifischer Zytokine wird die Immunantwort in Richtung Hypersensitivitätsreaktion IV (nach Coombs und Gell) dirigiert (IFN- γ aktiviert Makrophagen, diese sezernieren wiederum IL-12 und Tumornekrosefaktor- α [TNF- α]), wohingegen durch Th2 Zellen sezerniertes IL-4 und IL-13 eine Reaktion vom Soforttyp eingeleitet wird (mit für dem Asthma bronchiale typischem IgE-Switch sowie Freisetzung, Rekrutierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten und Mastzellen).^{5,43} Th2 Zellen erreichen beim Asthma bronchiale in pulmonalem Gewebe bereits nach ca. 18 Stunden die höchsten Konzentrationen.⁵²

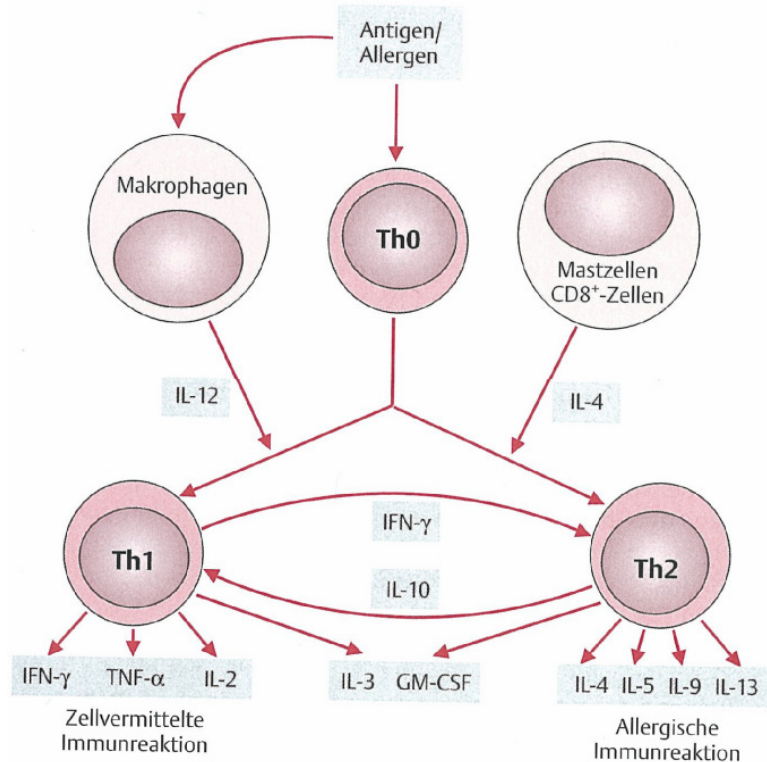


Abb. 1: Dichotomie der Th-Zellen nach sekretorischen Eigenschaften in Th1 und Th2 Lymphozyten¹⁵

1.4.1.3. Mastzellen und Basophile

Mastzellen sind ortsständige Zellen, die 2 bis 8 % der dermalen Zellen bilden und ebenfalls im Gastrointestinaltrakt [GIT], der Lunge und im Gehirn anzutreffen sind. Diese Zellen können über den hochaffinen IgE-Rezeptor [Fc ϵ RI] freies IgE auf ihrer Oberfläche binden. Durch Kontakt mit dem Antigen kommt es dann zur Kreuzvernetzung von auf der Oberfläche gebundenem IgE, was die Aktivierung der Zelle einleitet. Es folgt die Degranulation und damit die Freisetzung von Histamin, Enzymen (Tryptase, Hyaluronidase, Metalloproteinase), PGD₂, Thromboxan A₂, LTB₄ und LTC₄ sowie PAF. Effekte dieser Mediatoren sind bronchiale Hyperreaktivität, Dyskrinie, Hypersekretion, Ödem, Muskelkontraktion mit pulmonaler Obstruktion und Fibroblastenaktivierung. Außerdem werden auch Zytokine vom IL-4 und IL-13 Typ freigesetzt, welche wiederum die Differenzierung von Th2 Zellen einleiten (s.o.). Somit erhalten Mastzellen die frühe und späte Phase der allergischen Reaktion aufrecht.⁵³

Basophile Granulozyten wandern signalvermittelt (Komplementfaktor 5a [C5a], Granulozyten-Monozyten, Kolonie-stimulierender Faktor [GM-CSF], IL-3 und IL-8, inflammatorisches Makrophagen Protein [MIP-1 α]) ins entzündete Gewebe und können analog zu Mastzellen durch Kreuzvernetzung von IgE auf ihrer Oberfläche Histamin, Arachidonsäure und Zytokine freisetzen. Dadurch unterstützen auch sie das klinische Bild der frühen und späten Phase der allergischen Sofortreaktion. Des Weiteren sind sie in der Lage Neurotrophine zu synthetisieren, zu speichern und freizusetzen, wodurch die allergischen Reaktion und Inflammation zusätzlich unterhalten wird.^{54,55}

1.4.1.4. Eosinophile

Die Eosinophilen sind wichtige Effektorzellen des allergischen Asthma bronchiale. Ihre Anzahl in der Bronchialschleimhaut steigt dramatisch innerhalb der ersten 24 Stunden nach Kontakt mit einem inhalierten Allergen, die höchste Anzahl Eosinophiler wird nach ca. 48 h gemessen.⁵²

Eosinophile Granulozyten entwickeln sich aus pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks. Die Granulopoese entwickelt sich über Myeloblasten, Promyeloblasten, Myelozyten und Metamyelozyten unter dem Einfluß von GM-CSF, IL-3 und IL-5. GM-CSF und IL-3 regulieren neben der Differenzierung der eosinophilen Granulozyten auch die Reifung der anderen leukozytären Vorläuferzellen, wohingegen IL-5 den alleinigen spezifischen Faktor für die Eosinophilen darstellt.⁵⁶ Über erhöhte Konzentrationen von IL-5 (freigesetzt durch Th2 Zellen) und weiteren Mediatoren (z.B. RANTES, chemotaktisches Monozyten Protein [MCP-3], Fibroblasten induzierendes Zytokin [FIC]) werden die Eosinophilen nach Freisetzung aus dem Knochenmark in das bronchiale Gewebe gelockt, über Adhäsionsmoleküle auf ihrer Oberfläche (CD11a, CD11c und VLA4) und korrespondierende Integrine (ICAM-1, vasculäres Adhäsionsmolekül [VCAM-1]) auf den Endothelzellen festgehalten, und wandern über PAF, C5a, RANTES, MCP-3 und Neurotrophine durch die Zellen in das entzündliche Gewebe ein.^{57,58} Im pulmonalen Gewebe kommt es durch Einwirkung von lokal gebildeten Mediatoren (Zytokinen, C5a, C3a) zur Freisetzung ihrer eosinophilen Granula (major basic protein [MBP], eosinophiles kationisches Protein [ECP], eosinophiles Protein X [EPX], eosinophile Peroxidase [EPO], Kollagenasen, Arylsulfatase B, β -Glucuronidasen).

Dadurch werden u.a. Mastzellen aktiviert, die wiederum ihre Granula sezernieren und die Entzündungsreaktion unterhalten und das körpereigene Gewebe schädigen.

Durch von Eosinophilen gebildete und sezernierte Chemokine (IL-4, IL-5, IL-16, RANTES) wird die Einwanderung und Differenzierung von Th2 Zellen ausgelöst. Die Folge ist der IgE Switch von B-Zellen und vermehrte Freisetzung von IgE, zusätzlich auch die Aktivierung und Stimulation weiterer eosinophiler Granulozyten. Die Eosinophilen sind damit die wichtigsten Zellen bei Prägung und Aufrechterhaltung des klinischen Bildes des allergischen Asthmas – mit Betonung auf der späten Phase der allergischen Reaktion und die durch sie ausgelösten physiologischen und strukturellen Konsequenzen im Rahmen des Remodeling.

1.4.1.5. Makrophagen

Makrophagen unterstützen sowohl die frühe Phase der allergischen Reaktion (durch Antigenaufnahme, Prozessierung und Präsentation) als auch deren späte Phase (durch Wirkung als zytotoxische Zelle und Sekretion von Mediatoren wie Zytokinen, Arachidonsäure und Proteasen). Weiterhin üben sie durch Sekretion von MIP-1 α chemotaktische Reize auf Basophile und Mastzellen aus, sie bewirken deren Degranulation, damit eine erhöhte Histaminkonzentration und Initiierung der Inflammation.⁵⁹

1.4.2. Zytokine

Zytokine sind Mediatoren, die von einer Vielzahl von Zellarten (Mastzellen, Eosinophilen, Th2 Zellen, Endothelzellen etc.) gebildet und sezerniert werden und die der interzellulären Regulation dienen. Zur Gruppe der Zytokine zählen Interleukine, Kolonie-stimulierende Faktoren, Chemokine, Wachstumsfaktoren und andere. Im Rahmen der allergischen Entzündung spielen sie eine übergeordnete Rolle bei der Modulation des Immunsystems und bewirken eine Entgleisung aus der Homoöstate des Immunsystems in Richtung allergischer Reaktion. Bei asthmatischen Erkrankungen wird z. B. ein bestimmtes Zytokinmuster beobachtet (v.a. IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, TNF- α und GM-CSF), wodurch die Differenzierung von CD4⁺ Zellen zu Th2 Lymphozyten angestoßen und eine Aktivierung und/oder Chemotaxis von Eosinophilen,

Mastzellen, Endothelzellen, pulmonale Fibroblasten und die IgE-Produktion bewirkt wird, die ihrerseits die Zytokinproduktion anregen.^{12, 41}

Im Folgenden wird eine kurze Übersicht der beteiligten Mediatoren präsentiert: IL-4 und IL-13 spielen beim allergischen Asthma eine besondere Rolle und zeichnen sich durch ähnliche Struktur, Funktion, Rezeptoraufbau sowie einen gemeinsamen chromosomalen Ursprung auf Chromosom 5 aus:

- IL-4 bewirkt hauptsächlich die Differenzierung von T-Zellen zugunsten der Th2 Subpopulation und damit die Aufrechterhaltung der asthmatischen Entzündungsreaktion sowie den Ig-Isotopenwechsel zu den IgE-produzierenden Plasmazellen.⁶⁰ Des Weiteren ist IL-4 verantwortlich für verstärkte Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, die eine Migration von weiteren Entzündungszellen (Monozyten und dendritische Zellen) in das Gewebe ermöglichen.⁶¹ IL-4 hat auch eine hemmende Wirkung auf die Synthese von IL-2, IL-8 und INF- γ , die das Gleichgewicht der CD4+ Zellen zugunsten der Th1 Subpopulation verschieben, womit letztendlich die Th2 Dominanz der asthmatischen Inflammation aufrechterhalten wird.
- IL-5 ist für die Differenzierung, Chemotaxis und Überlebensdauer der Eosinophilen verantwortlich. Nach vorangegangenem Stimulus exprimieren die Eosinophilen auf ihrer Oberfläche Adhäsionsmoleküle. Sie können so an der Zelloberfläche der Endothelien haften und durch die Oberfläche in das entzündete Gewebe eindringen. Unter dem Einfluss von IL-5 verlängert sich Ihre Überlebenszeit deutlich. Eosinophile Granulozyten können außerdem IL-5 sezernieren, womit die Entzündungsreaktion zusätzlich aufrecht erhalten wird. Gerade beim Asthma werden in der Bronchialschleimhaut Betroffener erhöhte Konzentrationen IL-5 sezernierender T-Lymphozyten beobachtet.⁶²
- IL-13 führt ebenfalls zu Sekretion von IgE und in geringeren Ausmaß als IL- 4 zu Bronchialobstruktion und Hypersekretion der Becherzellen durch direkte Interaktion mit bronchialen und pulmonalen Zielzellen.⁶³
- TNF- α kann von einer Vielzahl von Zellen sezerniert werden und kommt beim allergischen Asthma bronchiale in hohen Konzentrationen vor.
- GM-CSF wird unter anderem von Endothelzellen und Makrophagen sezerniert und bewirkt die Differenzierung von Vorläuferzellen z. B. zu Eosinophilen.

- Andere Zytokine, z.B. IL-12, INF- γ , sind verantwortlich für die Aufrechterhaltung der Immunität und wirken einer Entwicklung im Rahmen der allergischen Inflammation entgegen, indem sie z. B. verschiedene Th2 Effekte antagonisieren.⁴³
- Als Chemokine bezeichnet man chemotaktische Zytokine, die Zellen direkt in Richtung Inflammation leiten. Bei der asthmatischen Erkrankung stehen Chemokine im Vordergrund, die eine Wirkung auf Eosinophile haben, z.B. IL-8, MIP-1 α , MIP-3, Eotaxin oder RANTES / CCL5. Letzteres ist in der Lage, die Freisetzung von EPO und Sauerstoffradikalen der Eosinophilen zu bewirken, es hat zusätzlich eine stimulative Wirkung auf CD45+ T-Zellen und verschiebt damit wiederum das Zytokinmuster zugunsten inflammatorischer Signale der asthmatischen Reaktion.¹⁵

1.4.3. Selektine und Intergrine

Intergrine bestehen aus einer α - und β -Kette und befinden sich auf der Oberfläche von Leukozyten. Sie ermöglichen, dass Leukozyten über Kontakt zu Selektinen an Gefäßwänden haften und durch diese hindurch in das bronchiale Gewebe einwandern können. Ein solches Integrin ist CD29, welches über Kontakt zu CD106 / VCAM-1, einem Rezeptor auf Endothelzellen, die Adhäsion der Leukozyten an die Endothelzellen gewährleistet. CD18 Integrine ermöglichen den Kontakt zu CD54 / ICAM-1 auf dem Endothel der Gefäße und sind ubiquitär auf Leukozyten exprimiert, ermöglichen aber im Rahmen der Chemotaxis nur Th2 Zellen und Eosinophilen den Übertritt ins pulmonale Gewebe. Vermehrte Produktion dieser Selektine kommt durch erhöhte Konzentrationen von TNF- α , GM-CSF und IL-8 zustande, welche wiederum durch die Inflammation sezerniert werden, was zu Chemotaxis und Migration der inflammatorischen Zellen führt.⁶⁴

1.4.4. Neurotrophine

Neurotrophine sind Proteine, die für die Entwicklung und Reifung des Nervensystems bei Wirbeltieren verantwortlich sind. Vertreter der Neurotrophine sind Nerve Growth Factor [NGF], Brain-Derived Neurotrophic Factor [BDNF], Neurotrophin-3 [NT-3] und NT-4.⁶⁵ In Studien konnte eine Erhöhung von Neurotrophinen auch ausserhalb des Nervensystems, z.B. im allergisch inflammatorischem Gewebe bei Patienten mit Asthma bronchiale, beobachtet werden, wobei v.a. NGF die Inflammation

in der frühen Phase der allergischen Reaktion triggerte.⁶⁶ Unter NGF-Einfluß konnte eine erhöhte Mediatorkonzentration eosinophiler Zellen, eine Aktivierung und Proliferation von B- und T-Lymphozyten, basophiler Zellen sowie Mastzellen und eine verstärkte bronchiale Hyperreaktivität sowie eine Korrelation zur klinischen Schwere asthmatischer Erkrankung nachgewiesen werden.⁶⁷ Die Neurotrophine wirken über ihre spezifischen Rezeptoren, wobei hochaffine Rezeptoren (trkA, trkB, trkC) und niedrigaffine unspezifische Rezeptoren (p75) unterschieden werden, die sich auf den verschiedenen immunologisch aktiven Zellen nachweisen lassen. Somit bietet sich über Neurotrophine ein weiteres Fenster des therapeutischen Ansatzes verschiedener immunologischer Krankheiten.^{68, 69}

1.5. Die Rolle von IgE in der allergischen Inflammation

Das IgE Molekül wurde erstmals 1967 durch Ishizaka et Ishizaka beschrieben.⁷⁰ Mit dieser Entdeckung wurde die Schlüsselrolle des IgE in der Pathogenese allergischer asthmatischer Erkrankungen erkannt und im Blut entsprechender PatientInnen regelmäßig erhöht gemessen. Heute weiß man, dass mit steigendem IgE-Spiegel im Blut die Prävalenz für Asthma bronchiale oder allergische Rhinitis auch bei PatientInnen mit nichtallergischem Asthma bronchiale steigt.⁷¹

Das IgE Molekül hat ein Molekulargewicht von 190 kD und besteht aus 2 leichten und 2 schweren Ketten, die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Der konstante Abschnitt der schweren Ketten [C_H], der den Isotyp des Ig bestimmt, besteht beim IgE Molekül aus der ε-Kette mit 4 Domänen, c_ε1-c_ε4. Die leichten Ketten sind für alle unterschiedlichen Isotypen identisch. Die variablen Abschnitte der schweren [V_H] und leichten Ketten [V_L] sind für jeden B-Zell-Klon individuell verschieden determiniert.

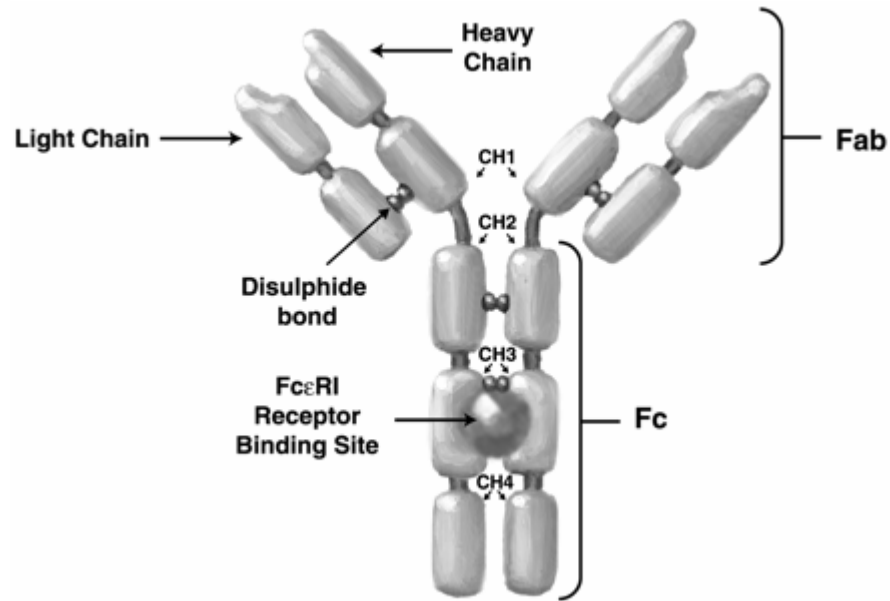


Abb. 2: Struktur des menschlichen IgE Moleküls⁷²

Die Allergenbindung findet an den variablen Regionen der leichten und schweren Ketten statt, dem Fab-Fragment. Über die konstanten Regionen (Fc) ist das IgE-Molekül in der Lage, sich an zwei verschiedene Immunglobulin-Fc Rezeptoren zu binden, dem hochaffinen [F ϵ RI] und dem niedrigaffinen [F ϵ RII] IgE-Rezeptor. Durch Aktivierung von F ϵ RI- und F ϵ RII-Rezeptoren inflammatorischer Mediatorzellen werden chronische Entzündungsreaktion initiiert und unterhalten: Zunächst binden die freien Antikörper über den F ϵ RI auf Mastzellen, Basophilen und dendritischen Zellen, kommen im Organismus also hauptsächlich in gebundener Form vor, und können so unmittelbar das eindringende Antigen spezifisch erkennen.^{27, 71} Über F ϵ RII (CD23) kann IgE zu CD23+ Zellen Kontakt aufnehmen; CD23+ befindet sich auf ruhenden und reifen B-Zellen, allergenstimulierten T-Zellen, Makrophagen, Monozyten und Langerhans Zellen. Nach Kontakt mit einem Allergen, das primär von Makrophagen aufgenommen, in Peptidfragmente zerlegt und über MHC II CD4+ T-Zellen präsentiert wurde, die wiederum daraufhin verschiedene Zytokine (IL-4, IL-6, IL-13) sezernieren, kommt es durch Kreuzvernetzung über F ϵ RI zur Auslösung der intrazellulären Signalkaskade mit Ausschüttung von Mediatoren der allergischen Reaktion und, durch Wirkung auf allergenbesetzte B-Zellen, zum Switch der Plasmazellen zugunsten der IgE Produktion mit folglich Ausschüttung dieser Immunglobulinsubklasse.⁷³

Der Spiegel des IgE im Serum reguliert wiederum die Expression von FcεRI auf den inflammatorischen Zellen, so dass erneut vermehrt IgE auf der Oberfläche gebunden werden kann, was wiederum eine Antigenaktivierung und letztendlich Degranulation bewirkt.^{71, 74, 75, 76} Entsprechend ist eine gegen IgE gerichtete Strategie für die anti-allergische Therapie vielversprechend. Verschiedene technische Möglichkeiten wie monoklonale Antikörper, blockierende Peptide und Fusionsproteine stehen zur Verfügung, um IgE zu blockieren.

1.6. Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper sind Antikörper, die von einer auf einen einzigen B-Lymphozyten zurückgehenden Zelllinie (Zellklon) produziert werden und sich gegen ein einzelnes Epitop richten. Eine physiologisch vorkommende Immunantwort gegen ein in den Körper eingedrungenes Antigen ist stets polyklonal und richtet sich z.B. gegen mehrere Epitope auf einem Bakterium. In der Diagnostik und Forschung spielen monoklonale Antikörper eine große Rolle, da sie mit hoher Spezifität verschiedenste Moleküle binden können. Die Bindung des Antikörpers lässt sich dann mit unterschiedlichen Techniken nachweisen. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion bildet die Grundlage für zahlreiche diagnostische Verfahren (z.B. Immunphänotypisierung, Durchflußzytometrie [FACS], Immunhistologie, Enzyme-linked immuno sorbent assay [ELISA], Enzyme-linked immuno spot technique [ELISPOT], Radioimmunoassay, Western Blot). Therapeutisch finden monoklonale Antikörper Einsatz bei den unterschiedlichsten Erkrankungen, in der Onkologie und Transplantationsmedizin, bei Autoimmunerkrankungen sowie kardiovaskulären und infektiösen Erkrankungen.⁷⁷

1.6.1. Herstellung monoklonaler Antikörper

Das Prinzip der Herstellung monoklonaler Antikörper [mAb] wurde 1975 von César Milstein, Georges Köhler und Niels Jerne publiziert.⁷⁸ Die Technik beruht auf der Verschmelzung von Antikörper-produzierenden B-Zellen mit Zellen einer Myelom-Zelllinie, wodurch hybride Zellen entstehen, die unbegrenzt Antikörper einer bestimmten Spezifität produzieren (Hybridom-Technik).⁷⁹

Bei der Herstellung monoklonaler Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen wird zunächst eine Maus mit diesem Antigen infiziert. Aufgrund der Immunantwort kommt es zur Bildung von Antikörper bildenden B-Lymphozyten, die mit dem Antigen reagieren und sich in der Milz anreichern. Aus der entnommenen Milz werden die B-Lymphozyten isoliert und mit Zellen (Plasmazellen) einer aus einem Myelom (Plasmozytom) gewonnenen Zelllinie fusioniert – es entstehen so genannte Hybridomzelllinien. Diese vereinigen beide Eigenschaften ihrer Ursprungszellen: vom B-Lymphozyt die Eigenschaft, einen bestimmten Antikörper zu produzieren, von der Myelomzelle die Fähigkeit zu unbegrenztem Wachstum im Reagenzglas. Für die Gewinnung des monoklonalen Antikörpers wird diejenige Hybridomzelllinie ausgewählt, die das gewünschte Epitop am besten auf dem Antigen bindet. Die unsterbliche Zelllinie wird aufbewahrt und der Zellüberstand regelmäßig geerntet. Die Antikörper heißen monoklonal, weil sie aus einer einzigen Ursprungs-B-Zelle stammen und daher alle identisch sind.

1.6.2. Therapeutische monoklonale Antikörper

Erste Therapieversuche mit monoklonalen Antikörpern waren zunächst nicht sehr erfolgreich. Die verwendeten Antikörper der Maus (murine Antikörper, Endung: „-omab“) wirkten im menschlichen Organismus selbst als Antigen und konnten eine gegen sie gerichtete Immunantwort auslösen. Auch die für ihre erwünschte Wirkung wichtige Interaktion mit Zellen des Immunsystems des Empfängers war aufgrund der unterschiedlichen Spezies nicht optimal.

Fortschritte ergaben sich erst, nachdem es in den letzten Jahren gelungen ist, modifizierte, den menschlichen Antikörpern besser angepasste monoklonale Antikörper zu entwickeln. Die Freihandelsnamen aller therapeutischen monoklonalen Antikörper tragen das Suffix „-mab“, was für „*monoclonal antibody*“ steht. Nach Ähnlichkeit zu den menschlichen Antikörpern unterscheidet man (in aufsteigender Reihenfolge):

- murine Antikörper (von der Maus): Endung *-omab*
- Antikörper vom Primaten: Endung *-imab*
- chimäre Antikörper: Endung *-ximab*
- humanisierte Antikörper: Endung *-zumab*
- humane Antikörper: Endung *-umab*

1.7. Das monoklonale Anti-IgE Molekül

Bei Anti-IgE handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der zunächst in der Maus entwickelt wurde (Mae11) und in eine rekombinante humanisierte Form mit 95 % humanen Proteingehalt, aber gleicher Bindungsaffinität wie die Ausgangssubstanz, umgeformt wurde. So konnte einer möglichen Sensibilisierung gegen Fremdproteine vorgebeugt werden (rhu-MAb-E25, Omalizumab).⁷¹

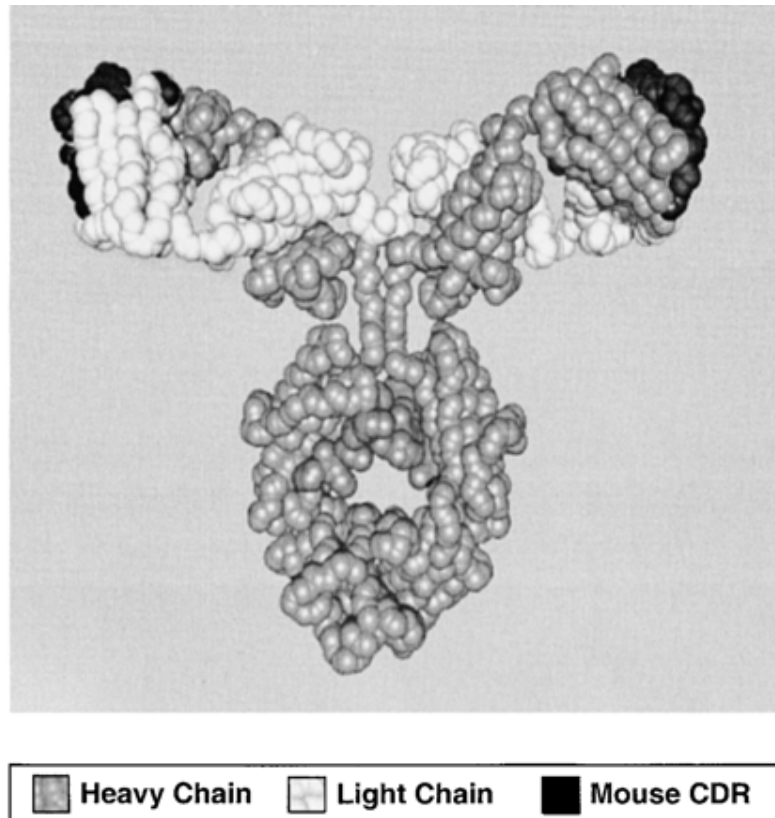


Abb. 3: Anti-IgE-Molekül, Omalizumab⁷²

Omalizumab ist ein mAb, der spezifisch die Bindungsstelle von IgE für FcεRI blockiert. Dabei handelt es sich um eine allergenunspezifische Bindung jedes beliebigen IgE-Moleküls ohne Blockade anderer Immunglobulinklassen. Durch spezifische Blockade und Bindung am FcεRI wird ein antiinflammatorischer Effekt durch Eingreifen in die inflammatorische Kaskade erreicht.⁸⁰ Das Anti-IgE-Molekül blockiert die Bindung von IgE zum FcεRI durch eigene Andockung an der Cε3 Domäne des IgE-Moleküls, so dass lösliche Komplexe entstehen, die durch das retikuloendotheliale System eliminiert werden. Es resultiert also eine Abnahme des freien IgE, welches über unkomplexierte FcεRI die allergische Kaskade in Gang setzen kann. Die Menge des IgE

bleibt jedoch insgesamt gleich, da freies IgE zwar in komplexiertes IgE überführt wird, durch entsprechende laborchemische Assays aber dennoch messbar bleibt. Die Komplexe selber sind biologisch inaktiv und nicht mehr in der Lage, Komplement zu aktivieren oder sich im Gewebe abzulagern. Da Omalizumab nicht an der variablen allergen-spezifischen Region des IgE bindet, inhibiert es die allergische Reaktion unabhängig von der spezifischen Wirksamkeit des Allergens und verhindert folglich das cross-linking zellgebundener IgE-Moleküle und damit Anaphylaxie.⁷⁶ Nach erfolgter Gabe von Anti-IgE-Antikörpern kommt es innerhalb kürzester Zeit zur Senkung des freien IgE-Spiegels im Serum um 89 bis 99 %, die FcεRI-Dichte auf Basophilen sinkt während der Behandlung um ca. 97 % und damit deren Degranulationsfunktion.^{75, 76} Immunregulatorische Effekte dendritischer Zellen, Mastzellen und Basophiler, wie z. B. Histaminausschüttung, Gewebseosinophilie oder die Veränderung der Anzahl submuköser T- und B-Zellen, werden durch erschwerte Aktivierung aufgrund fehlenden IgE's unterbunden oder vermindert.^{27,76} Zusätzlich wird aufgrund verminderter Konzentration freien IgE's eine Down-Regulation von FcεRI auf Basophilen und Mastzellen erreicht, wodurch die Degranulation der Effektorzelle erschwert wird. Daher werden proinflammatorische Zytokine, Chemokine, Proteasen und Histamin vermindert freigesetzt, was u. a. den antiinflammatorischen Effekt des monoklonalen IgE-Antikörpers begründet.^{26, 75} Am Ende steht die verminderte Differenzierung zur Th2 Zelllinie und deren Zytokinproduktion (v. a. IL-4).^{81, 82} Auch die chemotaktischen Signale auf Eosinophilen bleiben so begrenzt und Omalizumab kann einer Eosinophilie der Atemwege entgegenwirken. Insgesamt werden durch Omalizumab die IgE-getriggerten allergischen Reaktionen sowohl in der frühen als auch in der späten Phase durch Inhibition IgE-getriggelter Hypersensitivität beeinflusst und immunmodulatorische Effekte auf Th2 Zellen erzeugt. Eine direkte Verbesserung der bronchialen Hyperreagibilität oder ein direkter positiver Einfluss auf den pulmonalen Airflow kann durch Omalizumab allerdings nicht erreicht werden.

1.8. Omalizumab im klinischen Einsatz

Omalizumab wurde unter dem Handelsnamen Xolair® bereits 2003 unter anderem in den USA, Kanada und Australien zugelassen. Die Zulassung auf dem

europäischen Markt erfolgte im Oktober 2005. Nur wenige Monate nach der Zulassung fand Omalizumab einen festen Platz in der Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft sowie der Deutschen Atemwegsliga als neue Strategie in der Therapie des Asthma bronchiale. Omalizumab bietet die Möglichkeit des individuellen Managements bei PatientInnen mit mittelgradig und schwerem persistierendem Asthma, die trotz maximaler Therapie (siehe Stufe 4 / 5 des Schemas zur Therapie des Asthma bronchiale nach der Deutschen Atemwegsliga ²¹⁾ an verminderter Lungenfunktion mit einem Lungenfunktionswert (FEV1) < 80 %, wiederholten schweren Asthmaexazerbationen, ausgeprägten täglichen Beschwerden einer perennialen Allergie mit kontinuierlich erhöhten Gesamt-IgE (zwischen 30-1500 IU/ml) und spezifischen IgE leiden. Die klinischen Studien zeigten einen positiven Effekt der Substanz in der frühen und auch späten Phase der allergischen Reaktion der Atemwege auf spezifische Allergene.⁸³

1.8.1 Studienlage zu Omalizumab und deren Auswirkung auf den klinischen Einsatz

In zahlreichen Studien konnte die positive Wirkung von Omalizumab durch Nachweis der Verminderung des freien IgE-Spiegels und Down-Regulation von IgE-Rezeptoren bzw. Senkung der FcεRI Expression auf zirkulierenden dendritischen Zellen aufgezeigt werden, wodurch eine verminderte Allergenpräsentation und damit Aktivierung von Th2 Zellen sowie deren beeinträchtigte Interleukinproduktion und die sich daraus vermindernenden Aktivierungsprozesse in Richtung allergischer Reaktion erreicht werden.^{83,84,85} Zusätzlich kommt es auch zur Reduktion der Anzahl submuköser T- und B-Zellen sowie zirkulierender und gewebsständiger eosinophiler Granulozyten.⁷⁶

Durch Einsatz von Omalizumab konnten bei PatientInnen erhöhte Werte für Annexin V (einem Marker für apoptotische Aktivität von Eosinophilen) bei gleich bleibendem Spiegel von CD69 und CD95 als Marker für eosinophile Aktivität gemessen werden, außerdem eine verminderte Anzahl von IL-2- und IL-13-positiver T-Lymphozyten.⁸⁶ Nach 8-wöchiger Therapie mit Omalizumab ließ sich ein Absinken der Konzentration der Eosinophilen im Sputum nachweisen.⁸⁷

Der Anti-IgE-Antikörper ist in der Lage, freies IgE zu reduzieren und nachhaltig eine Abnahme FcεRI-positiver Zellen zu bewirken, so dass eine Abschwächung der Typ I Hypersensitivitätsreaktion erreicht wird.^{82, 88} Milgrom et al konnten in einer ersten Phase-2 Studie nachweisen, dass unter Therapie mit Omalizumab ein Sinken des asthmatischen Symptomscores und eine Reduktion der oralen Kortikosteroide um 50 % erreichbar sind. Zusätzlich wurde der Zusammenhang zwischen höheren Dosen und besseren Resultaten hergestellt.⁸⁹ Durch weitere randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Phase-3 Studien wurde nachgewiesen, dass PatientInnen, die neben der herkömmlichen Therapie zusätzlich Omalizumab erhielten, den Bedarf an inhalativen Glukokortikoiden deutlich (um bis zu 100 µg pro Tag) gegenüber der Placebogruppe reduzieren konnten und dass eine Verminderung asthmatischer Beschwerden in deren Schwere und Häufigkeit, eine Verbesserung der FEV₁ sowie eine Erhöhung der Lebensqualität erzielt werden konnte.^{90, 91} Corren et al zeigten in einer placebokontrollierten Phase-3 Studie auch die verringerten Krankenhausaufenthalte Omalizumab-behandelter PatientInnen auf und verwiesen auf die dadurch eingesparten Kosten in der Behandlung von PatientInnen mit schwer kontrollierbarem Asthma.⁹² Eine Reduktion des freien IgE-Spiegels von 88 bis 99 % auf ca. 5-9 IU/ml unter Omalizumab war im Vergleich zur Placebogruppe nachweisbar. Ihrer Metaanalyse zufolge kamen Holgate et al zu dem Schluss, dass unter Therapie mit Omalizumab über ein Jahr eine signifikante Reduktion und somit Prävention von akuten Asthmaexazerbationen möglich sei.⁹³ In einer Metaanalyse von Bousquet et al waren die besten Erfolge der Omalizumabtherapie bei den PatientInnen zu verzeichnen, die zuvor die schwersten Krankheitsverläufe und die schlechteste Lungenfunktion aufwiesen und die höchsten Dosen inhalativer Kortikosteroide benötigten.⁹⁴ Insgesamt zeigt sich der klinische Therapieerfolg der mit Omalizumab behandelten PatientInnen durch höhere Punktwerte in den Quality-of-life-scores als bei denjenigen, die eine Placebothherapie erhielten. Dies sollte allerdings in engem Zusammenhang mit der durch die Omalizumabtherapie resultierenden verminderten Einnahme oraler Kortikosteroide bewertet werden.

Zur Bewertung der Effektivität der Omalizumabtherapie haben Nopp et al bei auf Lieschgräserpollen allergischen Patienten durchflusszytometrisch die Erhöhung von CD63 auf CD203c-positiv detektierten basophilen Granulozyten gemessen.⁹⁵ Messung von CD63 bietet die Möglichkeit, eine allergeninduzierte Aktivierung basophiler

Granulozyten zu bestimmen, da sie als Maß für eine IgE-vermittelte Histaminausschüttung herangezogen werden kann. Die Arbeitsgruppe extrahierte in vivo sensibilisierte Basophile und inkubierte diese mit Lösungen verschiedener Allergenkonzentrationen, um die Abhängigkeit der Allergenschwelle zu objektivieren. Unter Therapie mit Omalizumab zeigte sich bei der durchflusszytometrischen Messung ein Abfall des CD63 auf den Basophilen mit gleichzeitigem klinischem Rückgang der Symptome der Patienten trotz unveränderter Allergenbelastung. Der maximale CD63 Wert lag allerdings auch trotz signifikanter Reduktion noch über dem Wert nichtallergischer Probanden. Daher eignet sich die einmalige Messung des Gesamt-CD63 Wertes nicht zur Überprüfung der Effektivität der Therapie, da die erhöhten Werte trotz Symptombefreiheit weiter ein Hinweis auf Nicht-Ansprechen auf die Omalizumab-Therapie gewertet werden könnten.⁹⁵

1.8.2 Stand der Therapieempfehlung zu Omalizumab

Omalizumab wird alle 2-4 Wochen subkutan verabreicht. Pro Injektion werden maximal 150mg Omalizumab verabreicht, Dosen > 300mg werden alle 2 Wochen appliziert. Aufgrund langsamer Absorption wird die höchste Konzentration im Serum nach ca. 7 bis 8 Tagen erreicht. Der vollständige Wirkungseintritt ist nach einigen Wochen zu erwarten. Bei intravenöser Applikation setzt die dosisabhängige Senkung des freien IgE innerhalb einer Stunde nach Vergabe ein. Entsprechend gängiger Empfehlungen sollte die Dosisbemessung unter Berücksichtigung von Körpergewicht und totaler IgE-Konzentration im Serum (0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) erfolgen (entsprechend der Fachinformation der Novartis Pharma GmbH[®]). Anhand einer so berechneten und verabreichten Dosis soll eine Senkung des freien zirkulierenden IgE auf Spiegel von maximal 10 IU/ml bzw. 25 ng/ml erreicht werden.⁷⁵ Bei stark erhöhtem Körpergewicht (>150kg) muss auf eine Omalizumabtherapie verzichtet werden, da ansonsten die zu verabreichende Menge sehr voluminös wäre und eine sich daraus möglicherweise entwickelnde Serumkrankheit vermieden werden muss. Wirtschaftlich, aus Sicht der Krankenkassen, spricht zudem ein zu großes Ansteigen der Kosten, bedingt durch größere benötigte Medikamenteneinheiten, dagegen. Als günstig ist die subkutane Darreichungsform anzusehen, da hierbei eine genaue Kontrolle der Dosis durch die ÄrztIn erfolgt, die sich v.a. bei der Behandlung von PatientInnen mit niedriger Compliance positiv auszeichnet.

Eine 12-wöchige Behandlung sollte nicht unterschritten werden, bevor die Effektivität anhand klinischer Parameter kontrolliert wird. Zur Einschätzung der Wirksamkeit gab es bisher lediglich die ärztliche Gesamtbewertung nach Investigator Global Evaluation of Treatment Effectiveness [IGETE]. Dazu dienen neben der ärztlichen Einschätzung die Dokumentation von Tages- und Nachtsymptomen, Gebrauch von Notfallmedikamenten, Berücksichtigung der Exazerbationsrate, apparative Messungen mittels Spirometrie und Monitoring über den peak flow. Da die Wirkung des Medikamentes auf der Komplexbildung von IgE und nicht auf der Elimination aus dem Körpers beruht, kommt der Messung des Gesamt-IgE keine therapeutische Relevanz zu. Der Gesamt-IgE Level nach begonnener Therapie steigt zunächst an und sinkt nur langsam, was auf eine nur langsame Elimination der Immunkomplexe hinweist. Leicht messbare Parameter zum einfachen Therapiemonitoring eines Ansprechens auf Omalizumab bzw. zur Einteilung der PatientInnen in Responder und Non Responder fehlen bislang im klinischen Alltag.⁹⁶

Zugelassen ist Omalizumab seit 2005 für PatientInnen mit schwerem unkontrollierbarem Asthma der Stufe 5 (s.o.) ab dem 12.Lebensjahr. Die Zulassung für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren erfolgte aufgrund der positiven Studienergebnisse in 2009.⁹⁷

1.8.3 Nebenwirkungsspektrum von Omalizumab

Omalizumab ist arm an Nebenwirkungen und provoziert kaum Anaphylaxie.^{98, 99} In Studien wurde ein erhöhtes Risiko von 20 % für maligne Tumoren gegenüber 5 % in der Kontrollgruppe festgestellt, Langzeitstudien fehlen allerdings. Seit der Zulassung des Medikamentes konnte keine vermehrte Inzidenz für Tumorerkrankungen im Vergleich zur ebenfalls an Asthma Erkrankten in der Normalbevölkerung festgestellt werden.¹⁰⁰ In placebokontrollierten Studien wurden Nebenwirkungen nicht häufiger als in der Placebogruppe beobachtet; es traten Müdigkeit, Juckreiz, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Nasenbluten, Hämatome und Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Zusätzlich wurden Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Urtikaria beschrieben.^{71,75} Kontraindikationen sind eine Hypersensitivität gegenüber dem Wirkstoff, weshalb nach Verabreichung eine 2-stündige Überwachung erfolgen sollte.

Aktuelle asthmatische Beschwerden stellen keine Kontraindikation für eine Verabreichung dar.

1.8.4 Weitere Einsatzgebiete von Omalizumab

Omalizumab wird weiterhin in der Therapie der allergischen Rhinitis eingesetzt, bei der, in Studien belegbar, die klinische Effektivität nachweisbar war. Es konnten eine Verminderung der nasalen Symptome, reduzierter Einsatz von Antihistaminika und erhöhte Punktwerte bei der Beurteilung der Lebensqualität sowie eine Reduktion inflammatorischer und IgE-positiver Zellen erzielt werden.⁷¹ Unter Kombination einer spezifischen Immuntherapie [SIT] mit Omalizumab bei PatientInnen mit allergischer Rhinitis wurden dabei die besten Ergebnisse, mit einer Reduktion der Symptome um 48 %, erreicht. Auch die Anzahl von Nebenwirkungen der Immuntherapie konnte bei kombinierter Gabe mit Omalizumab vermindert werden, so dass eine höhere Dosierung der Allergene sowie kürzere Dosierungsintervalle ohne Erhöhung des Anaphylaxierisikos möglich wurden. Dies nährt die Hoffnung auf Immuntherapien mit höherer Wirksamkeit und Sicherheit in Kombination mit Omalizumab.¹⁰¹ Die SOLAR Studie zeigte ein besonders positives Ergebnis unter Omalizumabtherapie bei PatientInnen, die sowohl unter allergischem Asthma also auch allergischer Rhinitis litten.¹⁰² Darüber hinaus wird der Einsatz von Omalizumab bei anderen IgE-vermittelten Erkrankungen erprobt. Im Fokus stehen neben der allergischen Rhinitis Nahrungsmittelallergien, z.B. die Erdnussallergie, die Latexallergie, die bronchopulmonale Aspergillose, die chronische Urtikaria und die atopische Dermatitis. Hier öffnet sich das Feld für weitreichende Therapieoptionen, auch im Hinblick auf die Bewertung der Kosten, die durch die Behandlung der Erkrankungen und den damit einhergehenden Produktivitätsausfall entstehen. Aktuell besteht auf diesem Gebiet noch Mangel an klinisch evidenten Studienergebnissen.¹⁰³

1.8.5 Kritische Gesichtspunkte der Omalizumabtherapie

Eingeschränkter Einsatz findet das Medikament trotz geringer Nebenwirkungen zurzeit aufgrund der deutlichen höheren Kosten von ca. 6.000 bis 36.000 Euro pro Person und Jahr im Gegensatz zur wesentlich günstigeren herkömmlichen Therapie mit β -Agonisten, inhalativen und systemischen Glukokortikoiden. Nach Absetzen einer

Omalizumab-Behandlung erhöhen sich die Konzentrationen von freiem IgE innerhalb von 8 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau. Da Anti-IgE weder die Sensibilisierungsphase komplett inhibiert noch eine allergenspezifische Immuntoleranz induziert, handelt es sich hier nicht um einen kurativen Ansatz. Das impliziert, dass die Behandlung in Anhängigkeit von den Symptomen permanent stattfinden muss. Die Kosten müssten also gegen den Nutzen und gegen die Möglichkeit einer anderen Behandlung abgewogen werden. Die notwendigen Untersuchungen zur Kosteneffizienz von Omalizumab fehlen bislang. Daher ist es in Zukunft besonders wichtig das Patientengut zu identifizieren, welches voraussichtlich den größten Benefit durch Therapie mit Omalizumab haben wird, um die hohen Kosten rechtfertigen zu können.³⁹

Dies ist besonders in sofern wichtig, als dass das sich bei einer Evaluation von Bousquet et al zeigte, dass nicht alle mit Omalizumab therapierten PatientInnen eine Besserung der asthmatischen Beschwerden aufweisen. In der Untersuchung konnte lediglich eine Ansprechrate von 61% festgestellt werden.¹⁰⁴ Bei den verbleibenden 39% der mit Omalizumab behandelten PatientInnen war die Therapie somit erfolglos, was im Hinblick auf die Kostenübernahme des Medikamentes durch die Krankenkassen Probleme schafft.

Von einer Therapie mit Omalizumab profitieren tendenziell eher PatientInnen mit geringerem Lebensalter, schlechter Lungenfunktion, einer hohen Dosis täglich benötigter inhalativer Kortikosteroide und höherem Gesamt-IgE (= 76 kIU/l) als PatientInnen mit höherem Lebensalter, relativ guter Lungenfunktion und niedrigem IgE, wie die Auswertung von Phase-3 Studien ergab.^{94,105} Allerdings fehlen bisher nach wie vor exakte prädiktive Faktoren für die Omalizumabtherapie.¹⁰⁶

2. Zielstellung der Arbeit

Ziel vorliegender Arbeit ist,

- (1) im medizinischen Alltag leicht zu kontrollierende demographische oder klinische Parameter zu finden, die ein Ansprechen auf eine Therapie mit Omalizumab repräsentieren. Diese Parameter sollten zuverlässig, einfach messbar und kostengünstig zu erheben sein.
- (2) Weiterhin sollen Prädiktoren gefunden werden, die *vor* Beginn einer Therapie mit Omalizumab eine valide Grundlage bieten zu entscheiden, ob eine PatientIn für eine solche Therapie in Frage kommt bzw. positiv auf die Medikation ansprechen wird oder nicht.

Die Hypothese dieser Arbeit ist somit, dass durch retrospektive Analyse vorhandener demographischer und klinischer Daten von PatientInnen, die eine Therapie mit Omalizumab erhalten haben, Prädiktoren für ein Therapieansprechen auf Omalizumab herausgefiltert und Parameter gefunden werden können, die ein einfaches und sicheres Therapiemonitoring ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die für die vorliegende Arbeit verwendeten Daten entstammen der Asthma Poliklinik der Charité. Bei diesen Daten handelt es sich um bereits vorhandene, experimentell gewonnene und gesammelte verschiedene Parameter von PatientInnen mit schwerem allergischem Asthma. Die Arbeit basiert auf der Analyse dieser vorliegenden Daten nach Aufnahme und Erstellung derselben in eine neuen Datenbank.

In der erstellten Datenbank finden sich eine Vielzahl von Informationen über gemessene Laborparameter des Blutzellsystems, Parameter zum Immunstatus und der Zelldifferenzierung, Werte über Chemokine, Zytokine und Adhäsionsmoleküle. Diese Daten waren hauptsächlich laborchemisch und durch immunologische Messverfahren (ELISA, FACS) ermittelt worden. Weitere Daten enthalten Lungenfunktions- und Kreislaufparameter von Patienten mit allergischem Asthma bronchiale, die spirometrisch und spiroergometrisch erhoben worden waren.

Zum Erhebungszeitpunkt der Daten lag für Omalizumab noch keine klinische Zulassung vor. Die Kriterien für die PatientInnen, die zum Einschluss in die Studie und somit zur Medikation mit Omalizumab gefordert waren, sind identisch mit den heutigen Therapieempfehlungen der *Global Initiative for Asthma* [GINA] und der Deutschen Atemwegsliga / Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.^{87,107} Sie beziehen sich auf ein Patientengut von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem persistierendem Asthma, mit positivem Hauttest oder in-vitro-Reaktivität gegen ein perenniales Aeroallergen, die trotz regelmäßiger Medikation mit inhalativen Glukokortikosteroiden und langwirksamen β 2-Adrenozeptoragonisten eine eingeschränkte Lungenfunktion ($FEV_1 \geq 40 - < 80$ % des Sollwertes) aufweisen. Dabei musste bei den PatientInnen von einem IgE-vermittelten Asthma bronchiale ausgegangen werden, wobei das Gesamt-IgE Werte zwischen 30-1500 IU/ml erreicht.

Dadurch, dass sich die Datenbank, die als Grundlage für die statistische Auswertung diente, aus bereits vorhandenen Daten zusammensetzt, konnte auf die

Größe der miteinander zu vergleichenden Gruppen und ihre Zusammensetzung kein Einfluss genommen werden. Es handelt sich also um eine retrospektive Studie ohne randomisierte Werte mit hoher Vergleichbarkeit, um eine bezüglich der Zusammensetzung von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit etc. heterogene Gruppe.

Die in der Datenbank dieser Arbeit eingeschlossenen PatientInnen wurden in 2 Gruppen eingeteilt und miteinander verglichen. Dabei erfolgte eine Einteilung in Responder und Non Responder, mit dem Ziel, die Effektivität der Omalizumabtherapie beurteilen zu können. Ausschlaggebend für diese Einteilung war der gebräuchliche Scorelevel nach IGETE (Investigator ratings of global evaluation of treatment effectiveness), einer mittlerweile etablierten Methode zur Beschreibung des Therapieerfolges einer Omalizumabtherapie.^{108,109} Daraus resultierte eine 5-Punkte Skala:

-2	-1	0	+1	+2
Signifikante Verschlechterung	Leichte Verschlechterung	Kein Therapieeffekt	Leichte Verbesserung	Signifikante Verbesserung

Anhand dieser Skala wurden alle PatientInnen mit einem Score zwischen -2 bis 0 der Gruppe der Non Responder, und alle PatientInnen mit einem Score von +1 bis +2 zur Gruppe der Responder zugeteilt. Alle PatientInnen erhielten Omalizumab in einer Dosis von 0,016mg/kg/IgE [IU/ml] s.c. (entsprechend der Therapieempfehlung Novartis Pharma GmbH®, Deutschland) alle 2-4 Wochen mit einer gesamten Therapiedauer über 16 Wochen. Die zu vergleichenden Studienparameter und alle erforderlichen Tests waren vor Beginn der Medikation und nach 16-wöchiger Therapie erhoben und dokumentiert worden.

Nach Einteilung in o. g. Gruppen wurden die Daten miteinander verglichen. Von besonderem Interesse waren für die vorliegende Arbeit die Vergleichswerte von Non Respondern und Respondern vor Therapie zwecks Untersuchung bzw. Detektion signifikanter Unterschiede bezüglich der Gruppen vor Therapie, um so zuverlässige Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Omalizumab zu erhalten. Weiterhin wurden die Gruppen der Responder und Non Responder vor und nach

Therapie verglichen, um signifikante Unterschiede bezüglich klinischer und einfach zu messender Schlüsselparameter zu gewinnen, die sich zu einem Therapiemonitoring unter Medikation mit Omalizumab eignen.

Die verwendeten spiroergometrisch gewonnenen Daten ließen eine Einteilung der PatientInnen mit schwerem allergischen Asthma in zwei Gruppen zu, die ebenfalls über 16 Wochen betreut worden waren. Nur die PatientInnen einer Gruppe hatten eine Omalizumabmedikation von 0,016 mg/kg/IgE [IU/ml] s.c. alle 2-4 Wochen erhalten. Die PatientInnen beider Gruppen erfüllten die Einschlusskriterien einer Omalizumabtherapie (s.o.), die Kontrollgruppe erhielt aber neben der herkömmlichen antiasthmatischen Medikation kein zusätzliches Omalizumab.

Verglichen wurden die spiroergometrisch gemessenen Veränderungen der Lungenfunktion nach 16-wöchiger Therapie zwischen der Omalizumab- und der Kontrollgruppe sowie die Daten in der Omalizumabgruppe vor und nach 16-wöchiger Therapie. Ziel war dabei, spiroergometrisch messbare Veränderungen der Lungenfunktion bzw. des Gasaustausches bei PatientInnen mit allergischem Asthma bronchiale unter Therapie mit Omalizumab zu erhalten, die einem Monitoring der Therapie dienen könnten.

3.2. Patientengut

Die PatientInnen, die in der Datenbank erfasst worden waren, waren Teil einer großen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Parallelgruppen-Multizenterstudie.^{110,111} Die Datenbank beinhaltete Informationen über 44 PatientInnen mit seit mindestens einem Jahr bestehendem schwerem allergischen Asthma bronchiale, einem positiven Prick Test, mindestens einem perennialen Allergen (Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssimus, Katze oder Hund) und einem damit übereinstimmendem hohen spezifischen IgE (CAP Pharmacia, Uppsala, Schweden), die in einem Zeitraum von 9 Jahren (1998-2006) untersucht wurden und eine Behandlung mit Omalizumab 0,016mg/kg/IgE [IU/ml] alle 2-4 Wochen über insgesamt 16 Wochen erhalten hatten. Die Indikation zur Omalizumabtherapie ergab

sich aus den geltenden Therapieempfehlungen (s.u.). Alle PatientInnen nahmen inhalative Kortikosteroide ein.

Von den 44 PatientInnen, wurden 17 PatientInnen den Non Respondern und 27 PatientInnen den Respondern zugeordnet. Nicht alle interessierenden Parameter waren bei allen PatientInnen vollständig erhoben oder dokumentiert worden, so dass die miteinander zu vergleichenden Gruppen teilweise deutlich kleiner ausfielen (siehe Tab 3-6; Anzahl n).

Die Datenbank beinhaltete weiterhin spiroergometrisch erhobene Daten von 20 PatientInnen, die ebenfalls an schwerem allergischen Asthma bronchiale litten. Auch diese PatientInnen erfüllten die Kriterien eines Einschlusses zur Omalizumabtherapie. Nur eine Gruppe von 10 PatientInnen, bestehend aus 5 Frauen und 3 Männern, bei 2 PatientInnen war das Geschlecht nicht vermerkt (siehe Tab 7:^a), hatte Omalizumab erhalten. Die andere, ebenfalls 10 PatientInnen umfassende Gruppe, die sogenannte Kontrollgruppe, zusammengesetzt aus 6 Frauen und 4 Männern, hatte statt Omalizumab ein Placebo erhalten. Bei beiden Gruppen waren vor und nach 16-wöchiger Therapie verschiedene klinische Parameter anhand spiroergometrischer Messungen dokumentiert worden.

3.3. Messwerte und -verfahren

Sämtliche in der Arbeit verwendeten Werte lagen bereits zu Beginn der Auswertung vor und wurden nicht selbständig erhoben (retrospektive Analyse).

Blutzellen (Lymphozyten, Leukozyten, etc.) wurden durch Blutentnahmen anhand peripherer Venenpunktionen und automatischer Nachweisverfahren ermittelt und als Absolutzahlen/nl angegeben.

Die vorliegenden Lungenfunktionsparameter (Atemwegswiderstand [R_{aw}], FEV₁ und der peak flow) der PatientInnen waren per Bodyplethysmographie (Jaeger, Würzburg, Deutschland) und spiroergometrisch gemessen worden. Bei der Spiroergometrie wurden die verwendeten Parameter unter Durchführung des

Rampenprotokolles (s.u.) erhoben. Die Auswertung der Daten orientierte sich an den geltenden in der Literatur beschriebenen Richtlinien und Normwerten.^{112,113,114,115}

Gesamt-IgE, freies IgE, spezifisches IgE perrenial und spezifisches IgE absolut max. sowie die Zytokine wurden mittels ELISA, die erhobenen Daten zur Zelldifferenzierung und Untersuchung des Immunstatus mittels der Durchflusszytometrie gemessen (s.u.). Die Details und Normwerte bezüglich der Zytokine und Immunzellen orientieren sich an entsprechenden Informationen der Hersteller der verwendeten Materialien, der aktuellen Fachliteratur und Publikationen.^{116,117}

3.3.1. Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie dient der Analyse des Atemwegwiderstandes. Dabei sitzen die PatientInnen in einer weitestgehend luftdicht abgeschlossenen, ca. 700–1000l fassenden Kabine ähnlich einer Telefonzelle, und atmen durch ein Mundstück. Über Sensoren werden Druck- und Volumenänderungen in der Kabine sowie, bei inspiratorischer Anstrengung, Änderung des Drucks im Mund der PatientInnen gemessen. Daraus lässt sich mit dem Boyle-Mariotte-Gesetz ($P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$) das intrathorakale Gasvolumen und der Atemwegwiderstand berechnen. Die Resistance R wird bestimmt, indem bei ruhiger Atmung der Atemstrom, die Änderungen des Alveolardrucks und die Änderung des Kammerdrucks aufgezeichnet werden. Der Alveolardruck wird als Munddruck am Mund gemessen.

Zur Bestimmung des R_{aw} wird die Atmung der PatientIn für den Bruchteil einer Sekunde durch ein Verschlussventil unterbrochen. Das Verhältnis von Alveolardruck [P_{alv}], bei kurzzeitigem Verschluss am Mund gemessen, zum Munddruck [P_M] ist bei freier Atmung ein Maß des Widerstandes der Atemwege. Es kommt zu einem Ausgleich zwischen Mund- und Alveolardruck, der am Mund messbare Druck ist somit abhängig vom Alveolardruck und vom R_{aw} . Der R_{aw} dient als empfindlicher Parameter für die zentrale Atemwegsobstruktion und wird in Schweregrade eingeteilt: $R_{aw} \geq 0,35$: keine, $R_{aw} 0,36-0,60$: leichte, $R_{aw} 0,61-0,90$: mittelschwere, $R_{aw} > 0,90$: schwere Obstruktion.

Zur Bestimmung der FEV_1 und der forcierten Vitalkapazität [FVC] müssen die PatientInnen durch aktive Mitarbeit erhöhte Atemdrücke aufbringen. Diese sind umso höher, desto höher der Widerstand gegen den Atemstrom ist. Der Widerstand steigt,

wenn die Bronchien verengt sind oder das Lungengewebe starr und unelastisch ist.^{118,}
112

Die bei der Bodyplethysmographie gewonnenen Messergebnisse sind im Vergleich zur Spirometrie weniger abhängig von der Mitarbeit und körperlichen Belastung(sfähigkeit) der PatientInnen. Dieser Aspekt bringt vor allem bei der Untersuchung von PatientInnen mit schwerer Dyspnoe oder kleinen Kindern Vorteile. Die gewonnenen Messwerte haben ein hohes Maß an Sensitivität, Spezifität und prädiktivem Wert.¹¹²

3.3.2. Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient in der pneumologischen Diagnostik insbesondere der Klärung des pulmonalen Gasaustausches und der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung sowie der Feststellung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Durch Kombination von Ergometrie und spirometrischen Messungen lassen sich nicht-invasiv die wichtigsten Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit der PatientInnen bestimmen.

Bevorzugtes Verfahren ist die Ergometrie mit einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer oder am Laufband, in der die Leistungsfähigkeit symptomlimitierend in ansteigender Belastung überprüft wird. Dies wird heutzutage hauptsächlich durch 2 verschiedene Ergometrieprotokolle realisiert: das Stufenprotokoll und das Rampenprotokoll. Da die beteiligten Organsysteme unter Belastung eine bestimmte Einregulierungszeit benötigen, sollten die jeweiligen Messungen jeweils im steady state durchgeführt werden. Bei der Stufenbelastung wird eine Dauer jeder Belastungsstufe von 5 Minuten bevorzugt. Die Anfangsbelastung wird in Abhängigkeit von der klinischen Einschätzung der Leistungsfähigkeit zwischen 25 bis 75 Watt gewählt und dann stufenweise um 25 bis 50 Watt gesteigert. Beim Rampenprotokoll wird die Leistung kontinuierlich mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit gesteigert, beträgt z.B. 25 Watt in 2 Minuten. Hierbei steigen neben der Leistung auch die Messwerte kontinuierlich an, bis eine Auslastung erreicht wird. Um muskuläre Ermüdung zu vermeiden sollte die Gesamtbelastung eine Dauer von mindestens 8 bis maximal 16 Minuten betragen.¹¹⁹ Während der Ergometrie werden Herzfrequenz und Blutdruck registriert sowie ein EKG abgeleitet. Zusätzlich werden jeweils nach Erreichen des steady state (also nach ca. 5

Minuten auf einer Belastungsstufe) arterielle oder kapilläre Blutgasanalysen durchgeführt und die Expirationsluft der Testperson wird kontinuierlich mit einem Spirometriegerät analysiert. Die PatientIn trägt dazu eine Gesichtsmaske, an die ein Volumensensor zur Messung des ventilierten Luftvolumens angeschlossen ist.

Durch die Kombination mit spirometrischen Messungen von Atemminutenvolumen [V_E], Atemzugvolumen [$V_E/V_f = V_T$], Atemfrequenz [V_f], Sauerstoffaufnahme [V_{O_2}], Kohlendioxidabgabe [V_{CO_2}] und den daraus abgeleiteten Größen respiratorischer Quotient [$R = V_{CO_2}/V_{O_2}$], O_2 -Atemäquivalent [V_E/V_{O_2}], CO_2 -Atemäquivalent [V_E/V_{CO_2}] und Totraumventilation [V_D] können die maximale Sauerstoffaufnahme [$V_{O_{2max}}$] und die anaerobe Schwelle [AT] bestimmt werden. Die anaerobe Schwelle entspricht dem Übergang zu der Belastung bzw. O_2 -Aufnahme, bei der zusätzlich anaerobe Energie bereitgestellt wird und hierbei anfallende Milchsäure zu einer zusätzlichen Freisetzung von CO_2 aus dem Bikarbonatpuffer führt. Daher tritt nach Überschreiten der anaeroben Schwelle eine im Vergleich zur Sauerstoffaufnahme verstärkte CO_2 -Abgabe mit Anstieg des respiratorischen Quotienten und des O_2 -Atemäquivalents auf.^{120,121}

3.3.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay / ELISA

Der ELISA ist ein zum quantitativen Nachweis gelöster Proteine und Viren häufig verwendeter Test. Der Test ermöglicht in Proben gering konzentriert vorkommende Antigene, Antikörper, Hormone und Moleküle nachzuweisen. Der Nachweis basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion. Bei dem Verfahren wird die Eigenschaft bestimmter Antikörper genutzt, an einen nachzuweisenden Stoff (Antigen oder Antikörper) zu binden. Dabei werden Antigen oder Antikörper zuvor mit einem Enzym markiert. Zum Antikörpernachweis werden entsprechende Antigene an ein Trägermaterial gekoppelt und die zu untersuchenden Patientenserum auf Mikrotiterplatten mit dem Trägermaterial pipettiert. Wenn in den Seren die gesuchten spezifischen Antikörper gegen die aufgetragenen Antigenproteine enthalten sind, bilden sich Protein-Antikörper-Komplexe, die nach Auswaschen der überschüssigen, ungebundenen Bestandteile der Probe nachgewiesen werden können. Dabei wird durch das zuvor zugefügte Enzym eine Farbreaktion katalysiert, und das so genannte umgesetzte Substrat kann durch den mittels Fluoreszenz oder Chemolumineszenz nachweisbaren Farbumschlag gemessen

werden. Dabei ist die Stärke des Farbumschlages eine Funktion der Antigenkonzentration und kann für den quantitativen Nachweis zunutze gemacht werden. Beim Antigennachweis kommt die so genannte Sandwich-Technik zum Einsatz. Dabei wird zusätzlich ein Antikörper, der „Coating-Antikörper“, über das Fab-Fragment an die feste Phase gebunden. Nach Zugabe der Probe mit dem zu detektierenden Antigen wird diese zunächst inkubiert und danach gewaschen. Anschließend wird ein zweiter Antikörper verwendet, ein so genannter „Detektions-Antikörper“, der vor Verwendung über das Fc-Fragment an ein Markerenzym (Meerrettichperoxidase, alkalische Phosphatase oder Glucoseoxidase) gekoppelt wird. Der Detektions-Antikörper bindet ebenfalls an das zu messende Antigen, so dass ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex entsteht. Nach erneutem Waschen wird das chromogene Substrat zugefügt, es kommt zur Farbreaktion durch das zuvor gekoppelte Enzym. Die Protein-Antikörperkomplexe färben sich als dunkle Banden und werden so sichtbar gemacht.

Um eine quantitative Aussage machen zu können, werden üblicherweise zuvor Serien mit bekannten Antigenkonzentrationen durchgeführt, die eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal ermöglichen.^{122,123}

Die per ELISA gemessenen zirkulierenden Mediatoren, die in die Datenbank Eingang fanden, wurden im Serum der Patienten ermittelt. Dokumentiert waren folgende Mediatoren, die entsprechend den Anweisungen der Hersteller ermittelt wurden:

- IL-5 (Pierce, Rockford, Ill., USA)
- IL-6, IL-8, IL-10, sICAM, TNF- α (Biosource, Camarillo, Calif., USA)
- IL-13 (Diaclone, Besançon, Frankreich)
- INF- γ (Endogen, Cambridge, MA, USA)
- NGF (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)
- ECP (MBL International, Woburn, MA, USA).

Die Detektionslimits der einzelnen Parameter entsprechen 2 pg/ml für IL-5; 0,104 pg/ml für IL-6; 100 fg/ml für IL-8; 0,208 pg/ml für IL-10; 0,04 ng/ml für sICAM; 0,09 pg/ml für TNF- α ; 1,5 pg/ml für IL-13; 15 pg/ml für INF- γ ; 4 pg/ml für NGF und 0,125 ng/ml für ECP.

3.3.4. Durchflusszytometrie / FACS

Die Durchflusszytometrie ist ein Messverfahren, bei dem Zellen analysiert werden, indem sie einzeln in hohem Tempo an einem Laserstrahl entlang fließen. Dabei erzeugen sie, entsprechend ihren Eigenschaften bezüglich Form, Struktur / Granularität, Oberflächenmarkern oder Färbung, spezifische Effekte bzw. Emissionen von optischen Signalen. Diese Emissionen werden durch einen Detektor (Photomultiplier) erfasst und korrelieren mit der Größe und Komplexität der untersuchten Zelle und lassen so Rückschlüsse über die Zellgröße (Vorwärtsstreulicht / FSC), Granularität (Seitwärtsstreulicht / SSC) und Oberfläche der Zelle zu. Methodisch wird das optische Signal in elektrische Impulse konvertiert, die wiederum von einem Analog/Digitalwandler in eine Klassenzahl konvertiert werden, die in Form von Ein- oder Zweiparameter-Punkthistogrammen per Computer ausgewertet werden.¹²⁴

Zusätzlich besteht die Möglichkeit, Fluoreszenzfarben zu messen, die zuvor durch Inkubation an die zu messenden Zellen gekoppelt werden. Häufig eingesetzte Farbstoffe sind DAPI und Probidiumiodid. Auch fluoreszenzmarkierte Antikörper, die gegen bestimmte Oberflächenproteine gerichtet sind, z.B. Proteine der CD-Klassifizierung, kommen zum Einsatz. Durch eine solche Markierung und den Einsatz verschiedenfarbiger Laser wird die qualitative Sortierung der Zellen entsprechend ihrer Merkmale in verschiedene Reagenzgefäße ermöglicht, die entsprechenden Geräte werden als flow sorter oder als fluorescence activated cell sorting / FACS bezeichnet. Die Höhe des erfassten Signals erlaubt es, in Anlehnung an Kalibrierungskurven, Rückschlüsse auf die quantitative Informationsdichte zu ziehen.¹²⁵ Die Methode eignet sich, um Zellen jeglicher Herkunft zu untersuchen, vorausgesetzt, die Zellen liegen als eine Suspension von Einzelzellen vor.

Die FACS Messungen der vorliegenden Lymphozyten-Subpopulationen, die in die Datenbank Eingang fanden, wurden aus dem peripheren Blut ermittelt. Dabei wurde Heparin-Vollblut verwendet. Die Zellen wurden mit entsprechenden Antikörpern (alle BD Bioscience, San Jose, CA, USA) markiert:

- CD3(FITC)/CD8(PE)/CD45(PerCP)/CD4(APC) (# 342417)
- CD3(FITC)/CD16+56(PE)/CD45(PerCP)/CD19(APC) (# 430050)
- IgG1 Isotype, Mouse (# 345817)

Die inkubierten Zellen wurden entsprechend einer Erythrozyten-Lyse Lösung (FACS-Lysing Solution # 349202, BD Bioscience, San Jose, CA, USA) lysiert und mittels FACS gemessen (FACS Calibur, BD Bioscience).

Zur Bestimmung der Apoptose- / Nekroserate wurden Erythrozyten verwendet, ebenfalls gewonnen aus Herparin-Vollblut. Auch deren Zelloberflächenmoleküle wurden entsprechend mit Antikörpern (alle BD Bioscience, San Jose, CA, USA) markiert:

- CD69(PerCP) (# 340548)
- CD95 (# 340481)
- IgG1 Isotype, Mouse (# 345817)

Anschließend wurden Vitalitätsmarker zur Bestimmung der Apoptose- bzw. Nekroserate zugegeben (BD Bioscience, Heidelberg, Deutschland):

- Annexin V APC (# 550474)
- 7AAD (PerCP) (# 559925)

Die Positiv-Kontrolle wurde nach Zugabe von Camptotecin oder Staurosporin (Sigma, München, Deutschland) als Apoptoseinduktoren gewonnen. Zur Analyse wurde als Durchflußzytometer ein FACS-Calibur verwendet (BD Bioscience, Oxnard, CA, USA), die Auswertung mittels Cell Quest Pro Software (BD Bioscience).

3.2.5. Gesamt-IgE, freies IgE, spezifisches IgE

IgE-Antikörper sind die Schlüsselmoleküle der allergischen Sofortreaktion Typ I. Sie richten sich meist gegen Allergene, bzw. gelöste Proteinantigene, durch die es zu einer Kreuzvernetzung von membranständigem IgE auf Mastzellen oder Basophilen kommt, wodurch die weiteren Mechanismen ausgelöst werden (s.o.).

Beim Gesamt-IgE handelt es sich um die gesamte Menge von IgE im menschlichen Körper. Diese setzt sich aus freiem, also löslichem, und zell- bzw. membrangebundenem IgE zusammen. Unter einer Therapie mit Omalizumab beinhaltet das Gesamt-IgE den komplexierten, an den Anti-IgE-AK gebundenen Teil sowie das nicht komplexierte, freie IgE. Die normale Konzentration im menschlichen Serum liegt zwischen 17–450 ng/ml (2,4 ng/ml = 1IU/ml). Der Nachweis erhöhten Gesamt-IgE's im menschlichen Körper ist nur von orientierender Bedeutung, Werte über 70 IU/ml sprechen für eine Allergiedisposition, bei Allergikern können Werte bis 10000 IU/ml

erreicht werden. Die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgt meist mittels ELISA.⁵ Die hier verwendeten vorliegenden Werte wurden mit kommerziellen Kits ermittelt (IMx Total IgE, Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., USA), als Detektionslimit wurde 2,4 ng/ml angegeben.

Das freie IgE bezeichnet man als die Menge an IgE im Serum, die unter einer Therapie mit einem Anti-IgE-AK nicht gebunden wird und damit nicht komplexiert vorliegt. Dieser Teil macht vom Gesamt-IgE nur einen verschwindend kleinen Anteil aus und lässt sich nur im ng-Bereich messen. Ein bestehender Anteil freien IgE's, also nicht komplexiert vorliegendes IgE's unter einer Omalizumabtherapie, vermag durch Einleitung der allergischen Reaktion Typ I nach Coombs und Gell (s.o.) die allergische Kaskade auszulösen. Daher ist es unter einer Omalizumabtherapie wünschenswert, den Anteil auf Werte unter 10ng/ml senken zu können, um den größtmöglichen Therapieerfolg zu erzielen. Hohe Werte freien IgE's unter einer Omalizumabtherapie entsprechen somit einem Versagen des Medikamentes. Die Messung dieses freien IgE ist routinemäßig nicht möglich und speziellen Laboren vorenthalten, was bedeutet, dass eine kommerzielle Messung des freien IgE zum Therapiemonitoring einer Omalizumabtherapie nicht zur Verfügung steht. Die Messung ist möglich mittels eines solid phase immunoenzymetric assay / EIMA.¹²⁶ In unserem Fall wurden die Messungen entsprechend vorheriger Beschreibungen per ELISA erhoben (Novartis, Basel Schweiz).²⁸ Das Detektionslimit wurde bei 1 ng/ml angegeben.

Spezifisches IgE bezeichnet Allergen-spezifische IgE-Antikörper. Eine Bestimmung des Allergen-spezifischen IgE im Serum ist über Auto-Analyzer (continuous flow analysis / CFA) und über enzymmarkierte Systeme (Enzym-Immunoassay / EIA) bzw. zusätzlichen Einsatz von Fluoreszenz (Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay / FEIA) möglich.¹²⁷ Der Referenzbereich im menschlichen Serum liegt bei < 0,35 kU/l. Eine Festlegung so genannter Cap-Klassen spezifischer IgE orientiert sich anhand der Messung durch vollautomatisierte Cap-Assays und anhand folgender Einteilung mittels der Messwerte:

- Cap Klasse 1: 0,35–0,70 kU/l
- Cap Klasse 2: 0,70–3,5 kU/l
- Cap Klasse 3: 3,5–17,5 kU/l
- Cap Klasse 4: 17,5–50,0 kU/l

- Cap Klasse 5: 50–100 kU/l
- Cap Klasse 6: > 100 kU/l.

Diese Einteilung korreliert mit der Sensibilisierung eines Allergikers gegenüber dem Allergen, eine Aussage über die Art und Schwere der Symptome ist so allerdings nicht möglich.¹²⁸ Spezifisches IgE wird weiterhin unterteilt in saisonal und perennial, entsprechend der Richtung auf ein saisonales oder ganzjähriges Allergen.

In dieser Arbeit wurden bei den PatientInnen sowohl die vorliegenden Werte des Gesamt- und freien IgE als auch die Werte des spezifischen IgE (saisonal und perennial) verwendet. Beim spezifischen IgE absolut max wurde der jeweils höchste gemessene Wert verwendet, wobei nicht angegeben wurde, ob es sich dabei um gegen ein saisonales oder perreniales Antigen gerichtetes spezifisches IgE handelte. Beim perennialen spezifischen IgE wurde der höchste Wert der gegen ein ganzjähriges Allergen gerichtetes IgE verwendet. Die Auswahl der Werte der Cap Klasse erfolgte analog. Wie sämtliche zuvor aufgelisteten Mediatoren und Parameter wurden auch die Werte des spezifischen IgE nicht von uns ermittelt. Diese wurden freundlicherweise durch die Firma Novartis© durchgeführt (CAP Pharmacia, Uppsala, Schweden). Die Messungen wurden mit den entsprechenden speziellen Untersuchungskits standardisiert durchgeführt.¹²⁹ Auf die genaueren Angaben war uns leider kein Zugriff möglich. Die Detektionslimits können daher an dieser Stelle nicht weiter spezifiziert werden.

3.4. Statistische Analysen

Die hier verwendeten Werte wurden als Median angegeben, das Konfidenzintervall wurde auf 95 % festgelegt.

Die PatientInnen wurden anhand IGETE in Responder und Non Responder eingeteilt, was keiner Normalverteilung aber einer kategorialen Einteilung nach ordinaler Skalierung entspricht. Der Vergleich der erhobenen Daten zwischen der Responder und der Non Responder Gruppe sowohl vor als auch nach 16-wöchiger Therapie erfolgte durch Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. Dabei wurde ein 2-geteilter p-Wert

< 0,05 als statistisch signifikant angesehen. Die Vergleiche der Behandlungsgruppen untereinander wurden anhand der prozentualen Veränderung vom Ausgangswert vor der Therapie zum Messwert nach 16-wöchiger Therapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Testes ermittelt. Dieses Testverfahrens wurde ausgewählt, weil es sich bei den o. g. Vergleichsgruppen um Zufallsvariablen handelt, bei denen eine etwa gleiche Verteilungsform vorliegt, ohne dass Symmetrie und Normalverteilung vorausgesetzt werden. Der U-Test nach Mann-Whitney dient zu eben diesem Vergleich der zentralen Tendenz zweier unabhängiger (unverbundener) Stichproben aufgrund der Annahme, dass sich die Mediane der zugrunde liegenden Populationen unterscheiden.¹³⁰

Statistische Analysen innerhalb einer Gruppe (Responder oder Non Responder, bzw. Omalizumab- oder Kontrollgruppe) zum Vergleich der erhobenen Daten bezüglich signifikanter Unterschiede vor und nach Therapie wurden unter Anwendung des Wilcoxon-Testes durchgeführt. Auch hier galt ein 2-geteilter p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant. Der Wilcoxon-Test dient zur Untersuchung zweier voneinander abhängiger (verbundener) Stichproben mit jeweils dem Umfang n. Durch Vergleich der Mediane der Stichproben kann durch den Wilcoxon-Test die unterschiedliche zentrale Tendenz sowie die Größe des Unterschiedes ermittelt werden. Voraussetzungen sind hinreichend genaue, paarige Messungen, so dass die Differenz bezüglich der Größenordnung der Differenzen reliabel erscheint.^{131,132}

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Software, Version 17.0 (SPSS GmbH Software, München, Germany), die Graphiken mit GraphPad PRISM® (Version 4.02, 2004) erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Datenanalyse

In der Analyse der erstellten Datenbank dieser Arbeit wurden vorhandene Daten von 44 PatientInnen verwendet, die über einen Zeitraum von 16 Wochen Omalizumab in einer Dosis von 0,016 mg/kg/IgE [IU/ml] s.c. alle 2-4 Wochen erhalten hatten. Anhand der klinischen Einschätzung wurden die PatientInnen in 2 Gruppen eingeteilt: in die Responder, mit gutem Ansprechen, und in die Non Responder, mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie. In der Respondergruppe befanden sich 27 PatientInnen mit einem Alter zwischen 19 bis 56 Jahren, in der Non Respondergruppe 17 PatientInnen mit einem Alter zwischen 23 bis 72 Jahren. Aufgrund unvollständiger Daten war eine Aufteilung nach dem Geschlecht nicht vollständig möglich und wurde deshalb nicht berücksichtigt.

Das Gesamt-IgE bei den PatientInnengruppen war vor Beginn der Medikation nahezu gleich, betrug in der Non Respondergruppe 207 IU/ml und in der Respondergruppe 209 IU/ml. Das freie IgE wurde lediglich bei 18 PatientInnen dokumentiert, davon waren 5 PatientInnen Non Responder und 13 PatientInnen Responder, es lag in der Non Respondergruppe bei 561 ng/ml, in der Respondergruppe bei 284 ng/ml (siehe Tab. 3).

Die Anzahl der PatientInnen bzw. die zur Verfügung stehenden Daten sind in den folgenden Tabellen aufgelistet:

Parameter	Patienten n (n/n) ¹⁾	Baseline		16 Wochen Therapie	
		Non Responder	Responder	Non Responder	Responder
Alter [J]	44 (17/27)	53 (23-72)	39 ⁺ (19-56)	53 (23-72)	39 ⁺ (19-56)
R _{aw} [kPa*s/l]	44 (17/27)	0,38 (0,22-1,46)	0,50 (0,18-1,38)	0,42 (0,21-1,26)	0,35 ^{***, ##} (0,19-0,66)
FEV ₁ [l]	43 (16/27)	2,56 (1,24-4,92)	2,37 (0,69-4,16)	2,36 (1,32-4,76)	2,52 (1,19-2,24)
Peak flow [l/min]	28 (8/20)	535,36 (206,25-897)	419 (1,86-1120)	539,68 (218,57-954)	405,08 (3,22-992)
Sultanolbedarf [Hübe/d]	28 (8/20)	2,55 (0,43-4,00)	1,68 (0,00-11,00)	1,70 (0-9,2)	0,07 ^{**} (0-6,4)
Allergen %					
Milbe	18 (5 /13)	0,8 (0-1)	0,69 (0-1)	0,8 (0-1)	0,69 (0-1)
Katze	18 (5/13)	1,0 (1-1)	0,92 (0-1)	1,0 (1-1)	0,92 (0-1)
Hund	18 (5/13)	0,8 (0-1)	0,62 (0-1)	0,8 (0-1)	0,62 (0-1)
Andere	17 (5/12)	0,8 (0-1)	0,92 (0-1)	0,8 (0-1)	0,92 (0-1)
Gesamt-IgE [IU/ml]	44 (17/27) ^{vor} 19 (6/13) ^{unter}	207 (54,4-620)	209 (21-684)	683 (451-1459)	540 ^{**} (12,9-1797)
Freies IgE [ng/ml]	18 (5/13)	561 (186-964)	284 (36-1284)	15 (10-25)	17 ^{***} (1-25)
Spez IgE perrineal [kU/l]	44 (17/27)	10,7 (0,4-76,2)	2,5 (0,4-61,8)		
Cap Klasse perrineal [kU/l]	44 (17/27)	3,0 (1-5)	2,0 (1-5)		
Spez IgE absolut max [kU/l]	44 (17/27)	35 (0,4-99)	9,17 ^{**} (0,4-78,1)		
Cap Klasse absolut max [kU/l]	44 (17/27)	4,0 (1-5)	3,0 ⁺ (1-5)		
Lymphozyten absolut [/nl]	28 (9/19)	126 (1,19-258)	176 (1,47-288)	2,25 (1,19-233)	144 (1,62-288)
Leukozyten [/nl]	42 (12-25)	7,7 (3,9-77)	11 (5,3-103)	7,45 (4-68)	28,0 (4,6-113)
Neutrophile absolut [/nl]	28 (9/19)	246 (1,91-534)	309 (3,07-646,00)	5,35 (1,6-432)	295 (2,94-849)
Basophile absolut [/nl]	28 (9/19)	0,04 (0-5)	2 (0-5)	0,2 (0-3)	1 (0-15)
Eosinophile absolut [/nl]	28 (9/19)	1 (0,2-26)	26 ⁺ (0,13-104)	0,29 (0,1-37)	18 [*] (0,1-61)
Monozyten absolut [/nl]	28 (9/19)	5,0 (0,22-36,00)	32 (0,27-86)	0,51 (0,3-52)	5 (0,23-53)

Tab. 3.: Demographische Daten, Lungenfunktions- und Laborparameter vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern

Alle Werte als Median dargestellt

¹⁾ Gesamtanzahl (Non Responder / Responder)

⁺ p < 0,05, ^{**} p < 0,01 vs Non Responder (baseline)

^{*} p < 0,05, ^{**} p < 0,01, ^{***} p < 0,001 vs baseline

^{##} p < 0,01 vs Non Responder (change from baseline)

4.1.1. Alter

Das Alter in der Non Respondergruppe lag zwischen 23 bis 72 Jahren, im Median bei 53 Jahren. In der Respondergruppe war der Median mit 39 Jahren, bei einer Spannweite zwischen 19 bis 56 Jahren, im Vergleich zur den Non Respondern signifikant niedriger. Daraus geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ansprechen auf die Therapie mit Omalizumab bei PatientInnen mit jüngerem Alter signifikant höher ist als bei PatientInnen in fortgeschrittenem Lebensalter.

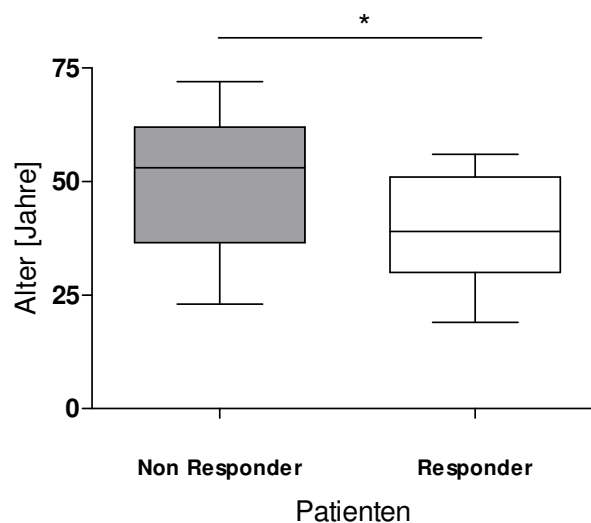


Abb. 4: Altersstruktur der Gruppen Non Respondern und Responder, eingeteilt anhand des Therapieansprechens auf Omalizumab nach IGETE

* $p < 0,05$ Non Responder vs Responder

4.1.2. Lungenfunktionsparameter

4.1.2.1. Atemwegswiderstand R_{aw}

Der Atemwegswiderstand lag vor Therapiebeginn in der Non Responder Gruppe bei 0,38 kPa*s/l und bei den Respondern bei 0,5 kPa*s/l. Nach 16-wöchiger Therapie mit Omalizumab zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall des Atemwegswiderstandes in der Respondergruppe auf 0,35 kPa*s/l, wohingegen er bei den Non Respondern anstieg (0,42 kPa*s/l). Damit ließ sich auch im Vergleich der beiden Gruppen untereinander ein signifikanter Unterschied nachweisen. Dieser zeigte sich sowohl beim Vergleich der Gruppen Responder und Non Responder nach 16-wöchiger Therapie im

Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapiebeginn als auch beim Gegenüberstellen der prozentualen Entwicklung (Zu- oder Abnahme) des Atemwegswiderstandes der beiden Gruppen unter der Therapie mit Omalizumab (siehe Abb. 5 und 6).

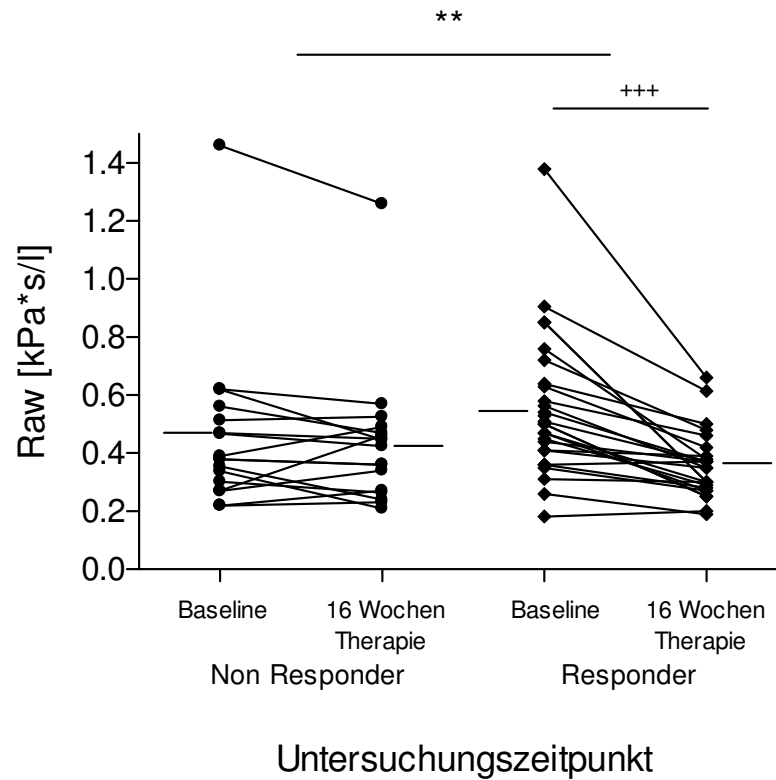


Abb. 5.: Atemwegswiderstand (R_{aw}) bei Non Respondern und Respondern vor und nach Therapie mit Omalizumab

● Non Responder, ◆ Responder

** $p < 0,01$ Non Responder vs Responder

+++ $p < 0,001$ Responder baseline vs Respondern unter Therapie

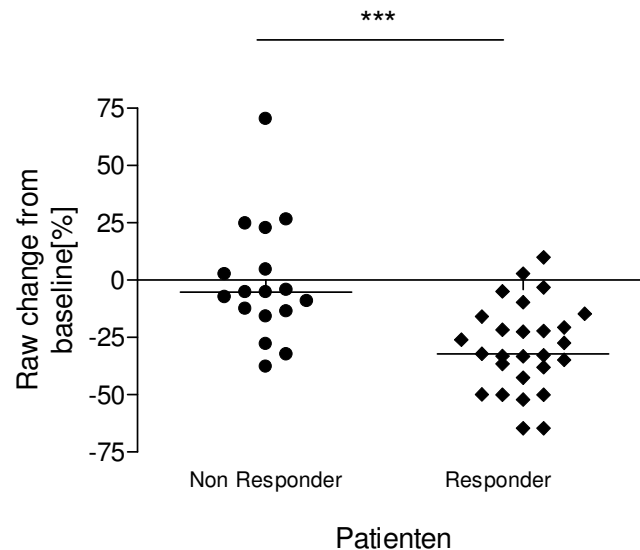


Abb. 6.: Prozentuale Änderung des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) bei Non Respondern und Respondern nach Therapie mit Omalizumab

● Non Responder, ◆ Responder

*** $p < 0,001$ Non Responder vs Responder

4.1.2.2. Einsekundenkapazität FEV_1 und Peak flow

In der Gruppe der Non Responder sank die FEV_1 nach der Therapie mit Omalizumab von anfangs 2,56 l auf 2,37 l. In der Respondergruppe kam es dagegen zu einem Anstieg der FEV_1 von zuvor 2,36 auf 2,52 l. Der in der Spirometrie vom PatientInnen aufgewendete anfängliche Spitzenfluss (peak flow) zeigte vor Therapiebeginn bei beiden Gruppen nahezu identische Werte (Non Responder 535,36 l/min und Responder 539,68 l/min). In beiden Gruppen kam es unter der Therapie mit Omalizumab zu einem Anstieg auf 419 l/min bei den Non Respondern und 405,08 l/min bei den Respondern. Keine Änderung der FEV_1 sowie des peak flows innerhalb der eigenen Gruppe, auch nicht im Vergleich der beiden Gruppen untereinander, war statistisch signifikant (siehe Tab. 3).

4.1.3. β_2 -Mimetika

Der Bedarf an Sultanol als schnellwirksames β_2 -Sympathikomimetikum fiel in der Gruppe der Responder unter Therapie mit Omalizumab signifikant. Erhoben wurden die

Daten des Medikamentgebrauches in Hüben/Tag. Dabei sank der Bedarf in der Respondergruppe von 1,7 auf 0,07 Hübe/Tag. In der Non Respondergruppe sank der Bedarf von 2,55 auf 1,68 Hübe/Tag, der Unterschied war damit jedoch nicht signifikant (siehe Tab. 3).

4.1.4. Immunglobulin E

4.1.4.1. Gesamt-IgE und freies IgE

Das Gesamt-IgE war vor Behandlungsbeginn in beiden Gruppen mit 207 IU/ml bei den Non Respondern und 209 IU/ml bei den Respondern nahezu identisch. Vor Therapie wurden die Werte von 44 PatientInnen dokumentiert (17 Non Responder, 27 Responder). Nach 16-wöchiger Therapie lagen die Werte von nur 19 PatientInnen vor, davon gehörten 6 den Non Respondern und 13 den Respondern an. In beiden Gruppen kam es zum erwarteten Anstieg der IgE Werte, bei den Non Respondern auf 683 IU/ml, bei den Respondern auf 540 IU/ml. Anhand der statistischen Prüfung ergab sich dabei lediglich bei den Respondern ein signifikanter Unterschied. Trotz des Anstieg auch bei den Non Respondern war hier keine Signifikanz nachweisbar.

Zur Untersuchung der Zusammenhänge beim freien IgE lagen die Werte von insgesamt 18 PatientInnen vor, davon gehörten 5 zu den Non Respondern und 13 zu den Respondern. Vor der Therapie lag das freie IgE bei den Respondern bei 284 ng/ml und sank nach 16-wöchiger Therapie auf 17 ng/ml, der Abfall war damit statistisch hoch signifikant. Bei den Non Respondern lag das freie IgE vor Therapie mit 561 ng/ml deutlich höher als bei den Respondern, fiel nach der Therapie mit 15 ng/ml ähnlich aus wie bei den Respondern. Trotz des noch deutlicheren Abfalls des freien IgE nach der Therapie mit Omalizumab ließ sich hier kein statistisch signifikantes Ergebnis herleiten (siehe Tab. 3).

4.1.4.2. Spezifisches IgE perennial und spezifisches IgE absolut max

Beim spezifischen perennialen IgE wurde jeweils der Wert des ganzjährigen Allergens (siehe Tabelle: Katze, Hund, Milbe, Andere) bestimmt, der beim einzelnen PatientInnen am höchsten lag. Die Werte lagen für 17 Non Responder und 27

Responder zum Zeitpunkt vor der Therapie mit Omalizumab vor. Dabei zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Beim Maximalwert des absoluten spezifischen IgE wurde der Wert dokumentiert, der zum Zeitpunkt der Untersuchung am höchsten lag (unabhängig ob perenniales oder saisonales Allergen). Auch hier lagen die Daten von 44 PatientInnen vor (17 Non Respondern und 27 Responder). Beim statistischen Vergleich zeigte sich ein signifikant niedrigeres spezifisches IgE absolut max bei den Respondern mit einem Median von 9,17 kU/l als bei den Non Responder mit einem Median von 35 kU/l (siehe Abb.7.1). Zur weiteren Untersuchung dieses Zusammenhanges wurde das spezifische IgE absolut max mit dem Gesamt-IgE vor Therapiebeginn mit Omalizumab ins Verhältnis gesetzt und verglichen (siehe Abb. 7.2.). Dabei zeigten sich bei den statistischen Analysen jeweils signifikant niedrige Werte in der Gruppe der Responder.

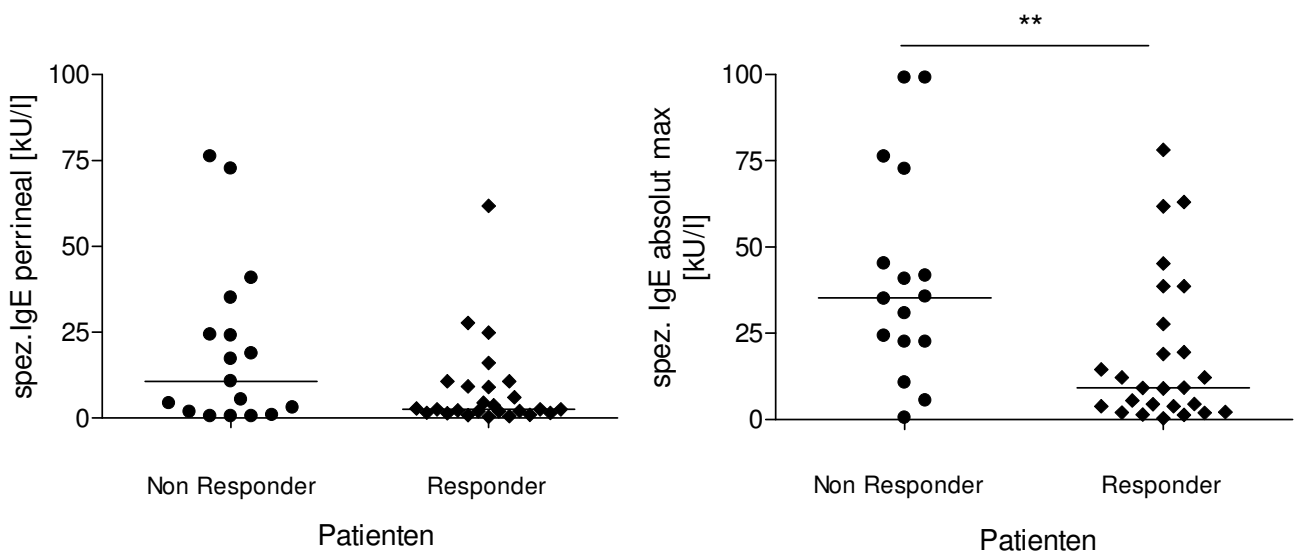


Abb. 7.1.: Spezifisches perenniales IgE und spezifisches IgE absolut max bei Non Respondern und Respondern vor Therapie mit Omalizumab

** $p < 0,01$ Non Responder vs Responder

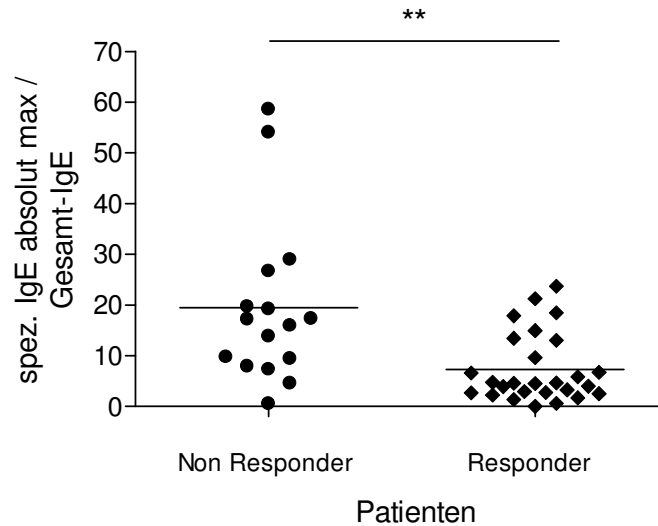


Abb. 7.2.: Spezifisches IgE absolut max im Verhältnis zum Gesamt-IgE bei Non Respondern und Respondern vor Therapie mit Omalizumab

** $p < 0,01$ Non Responder vs Responder

4.1.5. Zelluläre Bestandteile des Blutes

Beim statistischen Vergleich der zellulären Blutbestandteile der beiden Gruppen lagen Daten von insgesamt 28 PatientInnen vor, 9 gehörten den Non Respondern und 19 den Respondern an. Dokumentiert waren Daten von Lymphozyten, Leukozyten, Basophile, Eosinophile, Neutrophile und Monozyten (jeweils /nl). Bei den Eosinophilen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Non Respondern mit 1 /nl im Vergleich zu den Respondern mit 26 /nl vor Therapie mit Omalizumab. Nach 16-wöchiger Therapie zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Gruppe der Responder mit Abnahme der Eosinophilen auf 18 /nl. Bei den Non Respondern fiel die Anzahl zwar ebenfalls auf 0,29 /nl ab, war damit aber nicht statistisch signifikant (siehe Tab. 3).

Bei den anderen Blutzellen konnte weder innerhalb der Non Responder und Responder Gruppe noch zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.1.6. Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle

In der Datenbank waren Werte zu ausgewählten Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen enthalten, die mittels ELISA bestimmt wurden. Auch hier waren die vorliegenden Daten für eine stark in der Größe variierende Gruppe vorhanden. Wegen teilweise zu geringer Gruppengröße waren in der statistischen Prüfung auch hier nicht alle Paarungen signifikant (siehe Tab. 4).

Parameter	Patienten n (n/n) ¹⁾	Baseline		16 Wochen Therapie	
		Non Responder	Responder	Non Responder	Responder
IL-5 [pg/ml]	18 (5/13)	9,39 (5,83-14,38)	7,16 (0,00-27,01)	6,95 (6,20-8,06)	4,81 (0,00-24,72)
IL-6 [pg/ml]	18 (5/13)	0,94 (0,32-3,70)	1,19 (0,49-5,86)	1,06 (0,58-3,00)	1,27 (0,35-10,09)
IL-8 [pg/ml]	18 (5/13)	4,98 (2,35-5,99)	2,23 (0,00-20,13)	2,44 (1,65-5,53)	1,57 (0,00-3,06)
IL-10 [pg/ml]	18 (5/13)	1,34 (0,94-2,68)	2,22 (0,54-35,63)	1,24 (0,94-2,68)	1,62 (0,04-37,14)
IL-13 [pg/ml]	11 (7/4)	8,26 (7,70-15,92)	10,24 (4,80-14,25)	6,89 (4,06-10,24)	7,15 (3,82-10,81)
TNF- α [pg/ml]	18 (5/13)	0 (0,00-0,30)	0 (0,00-2,16)	0 (0,00-0,05)	0 (0,00-2,31)
IFN- γ [U/ml]	18 (5/13)	0 (0,00-0,00)	1,45 (0,00-5,27)	0 (0,00-0,00)	0 (0,00-2,23)
NGF [pg/ml]	18 (5/13)	13,59 (5,00-37,10)	20,99 (6,10-47,30)	14,30 (9,10-40,45)	19,47 (9,00-60,92)
sICAM [μ g/l]	18 (5/13)	113,30 (90,82-142,50)	152,70 ⁺ (57,83-234,90)	146,60 (105,80-158,50)	126,40 ^{***} (50,73-229,8)
ECP [mg/l]	18 (5/13)	6,16 (2,68-22,10)	8,94 (5,17-22,30)	5,69 (0,00-7,75)	5,49* (3,59-15,10)

Tab. 4.: Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern

Alle Werte als Median dargestellt

¹⁾ Gesamtanzahl (Non Responder / Responder)

⁺ p < 0,05 vs Non Responder (baseline)

* p < 0,05, *** p < 0,001 vs baseline

Bei sämtlichen Interleukinen zeigten sich bei den statistischen Vergleichen keine signifikanten Unterschiede. Beim Adhäsionsmolekül sICAM fiel ein hochsignifikanter Abfall nach Therapie mit Omalizumab in der Gruppe der Responder auf (von 152,7 auf 126,4 μ g/l), während es bei den Non Respondern zu einem Anstieg kam. Beim Vergleich der Gruppen vor Therapiebeginn zeigte sich ein signifikant höherer Wert für sICAM bei den Respondern (152,70 μ g/l) als bei den Non Respondern (113,3 μ g/l).

Bei den Chemokinen ließ sich unter der Therapie mit Omalizumab erneut bei den Respondern ein statistisch signifikanter Abfall des ECP ermitteln (von 8,94 mg/l vor Therapie auf 5,49 mg/l unter Therapie). Bei den Non Respondern oder im Vergleich der beiden Gruppen untereinander waren keine weiteren Unterschiede vorhanden (siehe Abb. 8).

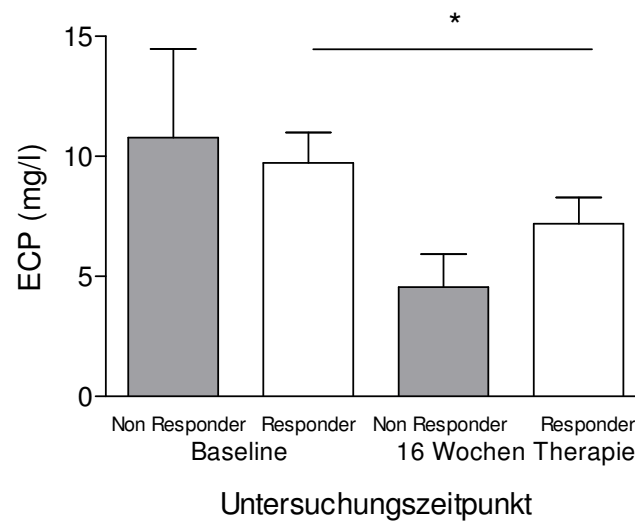


Abb. 8.: ECP vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern

* $p < 0,05$ Respondern baseline vs Responder unter Therapie

4.1.7. Zelldifferenzierung und Immunstatus

Zur Zelldifferenzierung und zum Immunstatus lag lediglich eine kleine Datenmenge vor. Untersucht wurden 9 PatientInnen, davon 3 Non Responder und 6 Responder. Die Parameter wurden mittels der FACS Methode ermittelt.

Parameter	Baseline		16 Wochen Therapie	
	Non Responder	Responder	Non Responder	Responder
Anzahl [n]	3	6	3	6
CD4/CD8	1,54 (1,39-3,05)	2,27 (1,15-3,66)	1,81 (0,86-3,23)	2,36 (0,8-3,5)
CD95 (%)	98,28 (93,1-99,82)	93,50 (80,08-97,89)	98,44 (94,84-98,5)	92,14 (88,13-97,84)
CD69 (%)	20,08 (6,33-53,11)	7,97 (4,96-22,71)	10,70 (7,13-16,18)	5,86 (3,84-8,39)
CD95/69 (%)	18,90 (6,23-52,92)	6,69 (3,18-19,6)	10,54 (6,82-16,08)	4,61 (2,13-11,41)
T-Helfer (%)	44,80 (40-47,1)	45,55 (40,4-57,9)	43,30 (33,4-49,9)	45,00 (34,1-64,2)
T-Suppressor (%)	29,00 (13,1-33,9)	20,15 (15,8-37,3)	27,50 (13,4-27,5)	20,15 (17,1-42,8)
T-Lymphozyten (%)	76,00 (52-78,3)	69,60 (66,7-78,8)	74,60 (55,3-76,6)	71,90 (65,5-84,5)
B-Lymphozyten (%)	19,50 (16,9-21,6)	16,95 (8,2-24,9)	18,20 (13,8-18,5)	14,75 * (6,4-23,1)
NK-Zellen (%)	5,10 (4,7-25,8)	10,60 (5,7-12,5)	11,30 (4,3-25,4)	11,30 (6,8-15,8)
Annexin (10 ⁵ Zellen)	27,90 (26,86-70,04)	39,10 (11,41-89,47)	67,52 (50,9-67,52)	58,13 * (26,64-95,48)
7AAD (10 ⁵ Zellen)	19,56 (19,38-21,07)	9,34 + (2,89-16,99)	18,10 (10,53-28,7)	10,33 (5,21-11,36)
Annexin ohne 7AAD (10 ⁵ Zellen)	19,90 (10,92-49,73)	29,15 (3,9-86,88)	47,17 (41,17-51,2)	48,65 * (17,95-90,89)
Annexin/AAD	16,98 (6,96-20,31)	6,79 (2,59-13,83)	16,32 (9,73-27,05)	8,79 (1,13-10,09)

Tab. 5.: Zelldifferenzierung und Immunstatus vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern

Alle Werte als Median dargestellt

* p< 0,05 vs baseline

+ p< 0,05 vs Non Responder (baseline)

Bei den statistischen Analysen ergaben sich bei den natürlichen Killerzellen [NK-Zellen] und T-Lymphozyten keine statistisch signifikanten Unterschiede, ebensowenig bei den Untersuchungen der aufgelisteten Cluster of Differentiation (siehe Tab. 5). Bei den B-Zellen zeigte sich in der Gruppe der Responder ein Abfall von 16,95 % vor Therapie auf 14,75 % der Lymphozyten nach Therapie mit Omalizumab.

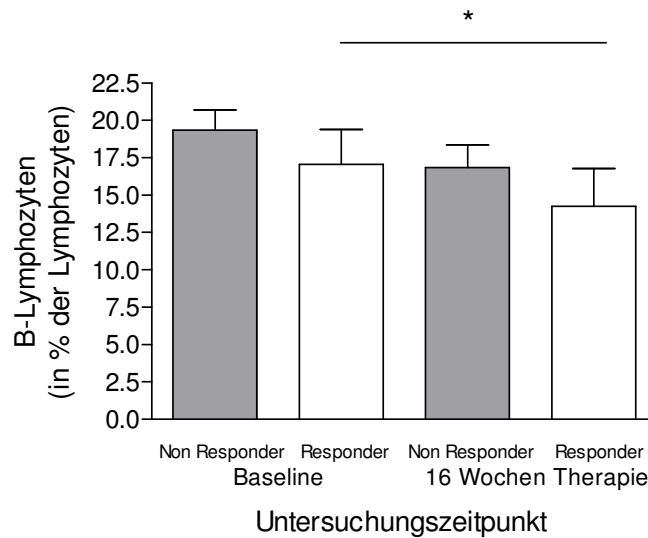


Abb. 9.: B-Lymphozyten vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Responder

* $p < 0,05$ Responder baseline vs Responder unter Therapie

Zur Bestimmung der Apoptose- und Nekroserate von Eosinophilen befanden sich in der Datenbank Werte von Annexin und 7 Amino-Aktinomycin [7AAD] (siehe Tab. 5). Bei der statistischen Untersuchung zeigte sich eine signifikante Zunahme von Annexin bei den Respondern nach Therapie mit Omalizumab (von $39,1$ auf $58,13 \times 10^5$ Zellen), die in der Gruppe der Non Responder nicht nachgewiesen werden konnte. Analog verhielt es sich bei der Analyse der vorliegenden Daten bezüglich Annexin ohne 7AAD. 7AAD allein betrachtet lag in der Respondergruppe vor Therapie signifikant niedriger ($9,34 \times 10^5$ Zellen) als bei den Non Respondern ($19,56 \times 10^5$ Zellen). Nach Therapie mit Omalizumab ließ sich weder zwischen den beiden Gruppen noch innerhalb der jeweiligen Gruppe ein signifikanter Unterschied nachweisen.

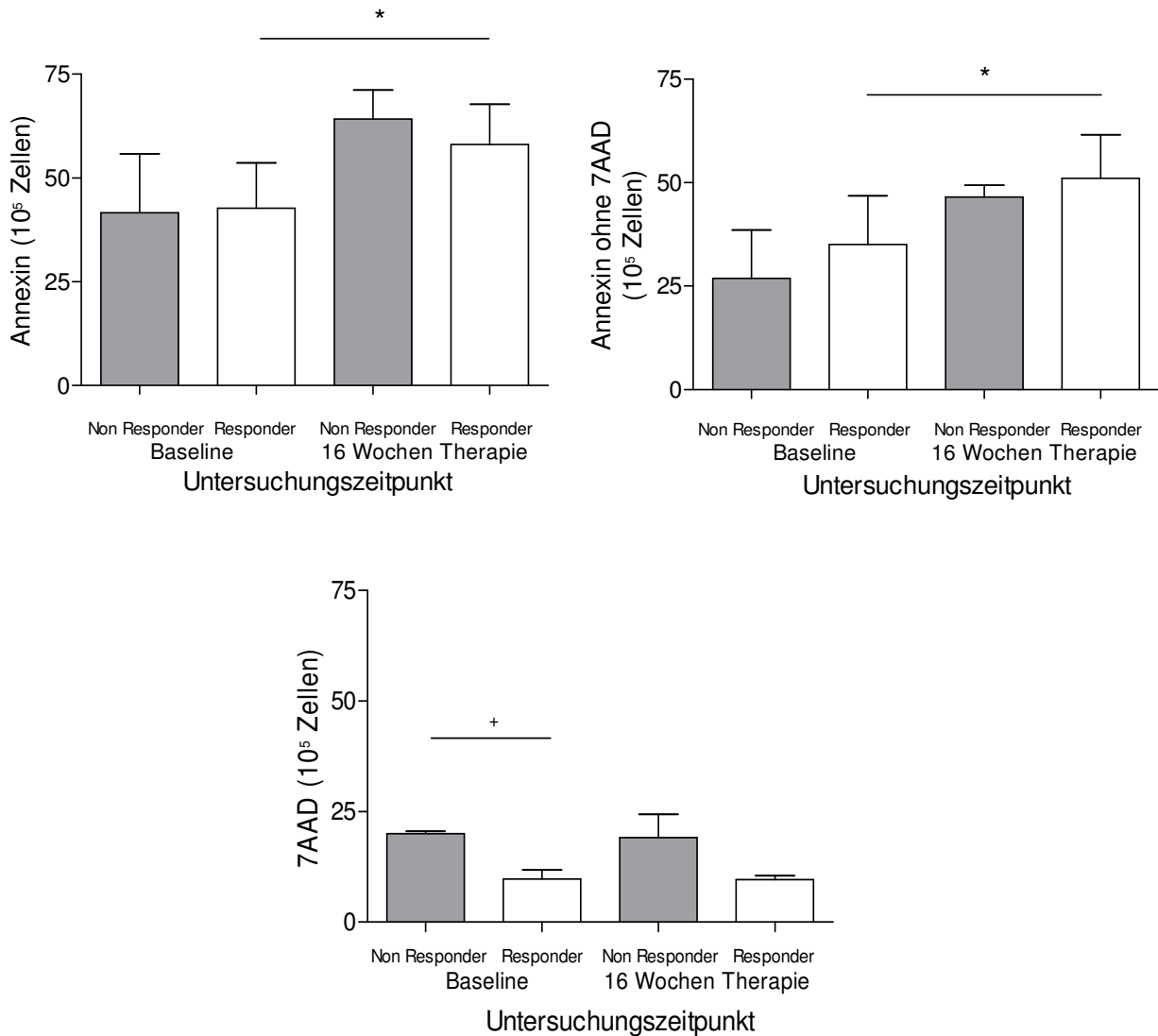


Abb. 10.: Annexin, Annexin ohne 7AAD und 7AAD vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Responder und Respondern

* p < 0,05 Responder baseline vs Responder unter Therapie

+ p < 0,05 Non Responder baseline vs Responder baseline

4.1.8. Weitere immunologische Parameter

Neben den mittels ELISA und FACS gewonnenen o. g. Parametern (Zytokine, Immunstatus, etc.) wurden weitere Daten ermittelt, indem diese gewonnenen Parameter miteinander ins Verhältnis gesetzt wurden, um weitere Rückschlüsse auf immunologische Abläufe ziehen zu können. Auch diese in die Datenbank aufgenommenen Parameter wurden in die statistische Prüfung mit einbezogen. Hier

stand wieder nur eine kleine Menge von Daten, insgesamt von 9 PatientInnen, zur Verfügung (3 Responder, 6 Non Responder) (siehe Tab. 6).

Parameter	Baseline		16 Wochen Therapie	
	Non Responder	Responder	Non Responder	Responder
Anzahl [n]	3	6	3	6
CD3/IL-2 %	33,6 (29,96-37)	25,32 (17,6-32,68)	18,97 (17,9-28)	20,12 (6,86-29,37)
CD3/IL-4 %	7,28 (3,96-7,6)	3,93 (2,6-5,49)	5,68 (4,62-7,31)	3,70 (2,5-4,68)
CD3/IL-5 %	0,48 (0,03-1,28)	0,34 (0,24-0,57)	0,42 (0,36-0,83)	0,36 (0,15-0,5)
CD3/IL-13 %	2,20 (1,56-5,96)	1,60 (1,07-2,44)	2,04 (0,17-3,09)	0,96 * (0,64-1,54)
CD3/INF- γ	22,42 (19,6-39,71)	18,79 (14,54-31,7)	24,00 (19,08-28)	18,72 (12,38-22,88)
CD3/GM-CSF	19,16 (17,8-27,35)	15,37 ⁺ (10,76-18,41)	11,20 (5,04-26)	10,42 * (5,83-15,81)
CD3/TNF- α	3,88 (3,55-11,9)	6,13 (0,45-7,18)	6,46 (5,37-10,22)	4,69 (0,6-11,91)
CD4/IL-2 %	26,95 (17,3-34,47)	19,61 (16,35-27,29)	20,33 (7,88-25)	16,65 (6,38-27,1)
CD4/IL-4 %	4,50 (3,51-5,26)	3,13 (1,11-4,35)	4,29 (2,48-5,17)	2,95 (2,2-4,53)
CD4/IL-5 %	0,74 (0,53-1,03)	0,46 (0,29-0,82)	0,41 (0,31-0,51)	0,34 (0,22-1,26)
CD4/IL-13 %	2,09 (1,75-4,81)	1,27 (0,92-1,98)	2,16 (0,21-2,42)	1,15 (0,64-1,37)
CD4/INF- γ	11,90 (7,13-23,17)	7,09 (6-10,06)	9,59 (6,03-16,96)	8,26 (6,07-11,22)
CD4/GM-CSF	13,99 (9,5-23,45)	8,42 (6-12,62)	6,79 (3,95-22,49)	7,71 (3,65-10,89)
CD4/TNF- α	4,97 (2,99-11,29)	4,67 (1,6-7,28)	5,00 (4,01-13,05)	3,20 (0,91-8,6)
CD8/IL-2 %	3,43 (1,95-7,6)	2,81 (1,2-3,55)	1,85 (1,45-6,49)	1,55 (0,13-3,08)
CD8/IL-4 %	2,38 (1,26-4,77)	1,13 ⁺ (0,58-1,91)	1,58 (0,48-2,43)	0,79 [#] (0,53-3,07)
CD8/IL-5 %	0,32 (0,25-1,11)	0,16 (0,05-0,45)	0,27 (0,18-0,34)	0,21 (0,06-0,45)
CD8/IL-13 %	0,72 (0,68-2,07)	0,38 (0,18-1,74)	0,29 (0,26-1,07)	0,31 (0,2-0,83)
CD8/INF- γ	14,92 (6,44-18,2)	5,84 (0,61-18,6)	7,25 (1,15-18,2)	8,41 (3,55-10,8)
CD8/GM-CSF	5,99 (4,7-14,26)	3,98 (2-6,33)	5,78 (3,93-6,57)	2,75 (1,58-6,31)
CD8/TNF- α	0,50 (0,29-3,8)	0,47 (0,09-3,14)	1,63 (0,76-2,47)	0,38 (0,06-2,16)

Tab 6.: Immunologische Parameter vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern

Alle Werte als Median dargestellt

⁺ p < 0,05 vs Non Responder (baseline)

* p < 0,05 vs baseline

[#] p < 0,05 vs Non Responder (change from baseline)

Bei der Untersuchung des CD3/IL-13% zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion bei den Respondern nach Therapie mit Omalizumab (Rückgang von 1,6 % vor Therapie auf 0,96 % unter Therapie). Trotz Abnahme des Verhältnisses bei den Non Respondern lag hier kein statistisch signifikantes Ergebnis vor bei jedoch auffallend höheren IL-13-Werten bei den Non Respondern vor und nach Therapie (CD3/IL-13 % und CD4/IL-13% sowie CD8/IL-13 vor Therapie). Bei der Begutachtung von CD3/GM-CSF war ebenfalls eine statistisch signifikante Abnahme in der Gruppe der Responder unter Therapie zu beobachten (von 15,37 % vor Therapie auf 10,42 % unter Therapie). Die ebenfalls zu beobachtende Abnahme in der Non Responder Gruppe war auch hier statistisch nicht signifikant. Auffällig war aber ein signifikant niedrigerer Wert von CD3/GM-CSF bei den Respondern vor der Therapie mit Omalizumab (15,37 %) als bei den Non Respondern (19,16 %).

Bei der Untersuchung von CD8/IL-4% lag der Ausgangswert bei den Respondern bei 1,13 % und war somit deutlich niedriger als bei den Non Respondern mit 2,38 %. Nach der Therapie mit Omalizumab kam es in der Gruppe der Non Responder zu einem Abfall auf 1,58 %, ebenfalls bei den Respondern auf 0,79 %. Die Veränderung in der jeweiligen Gruppe ließ sich statistisch zwar nicht als signifikant nachweisen, der Vergleich des Verlaufs beider Gruppen untereinander war jedoch voneinander signifikant verschieden (siehe Abb. 11).

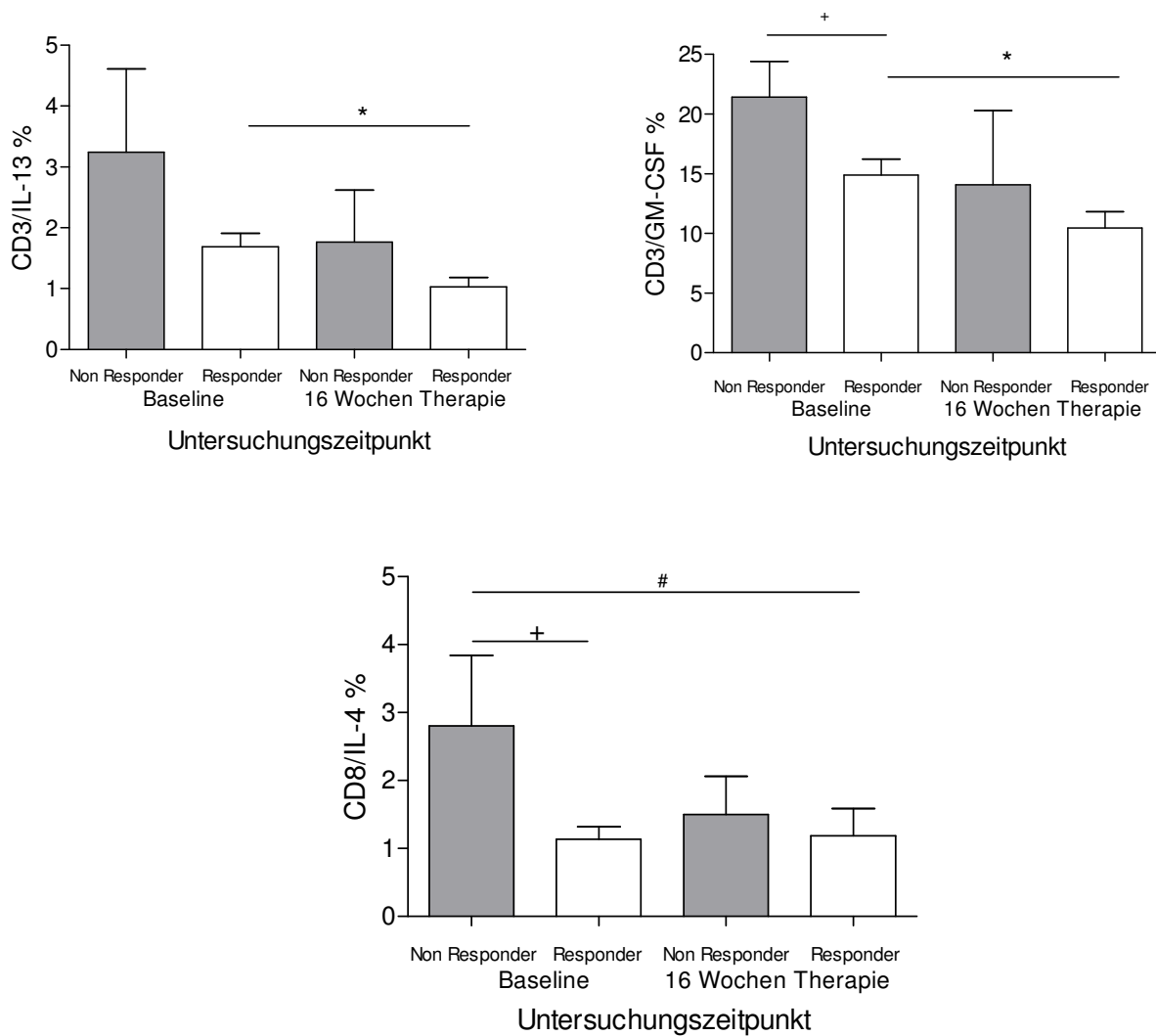


Abb. 11.: Immunologische Veränderungen vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern

* $p < 0,05$ Responder baseline vs Responder unter Therapie

+ $p < 0,05$ Non Responder baseline vs Responder baseline

$p < 0,05$ Responder vs Non Responder (change from baseline)

4.2. Ergebnisse der Spiroergometrie

In diesem Teil der Arbeit wurden vorhandene Daten zweier Gruppen in die Datenbank aufgenommen und analysiert, die spiroergometrisch nach dem Rampenprotokoll erhoben worden waren. Bei beiden Gruppen handelte es sich um an allergischem Asthma bronchiale erkrankte PatientInnen. Die PatientInnen der Verumgruppe erhielten eine Therapie mit Omalizumab nach o. g. Dosierung und Dauer, die Kontrollgruppe erhielt neben der herkömmlichen antiasthmatischen Therapie keine weitere Medikation. Beide Gruppen bestanden aus 10 PatientInnen in einem Geschlechterverhältnis von 6 Frauen und 4 Männern in der Kontrollgruppe und 5 Frauen und 3 Männern in der Omalizumabgruppe (das Geschlecht zweier PatientInnen war nicht dokumentiert). Das Alter der Omalizumabgruppe lag im Median bei 54,5 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 56 Jahren. Sämtliche Werte sind aufgelistet in Tabelle 7 (s.u.).

In der Omalizumabgruppe stieg die FEV_1 signifikant nach der Therapie von anfänglich 1,215 l auf 1,55 l. In der Kontrollgruppe ergab sich keine Veränderung. Der Atemwegswiderstand veränderte sich in beiden Gruppen nicht, auch die totale Lungenkapazität [TLC] blieb nach der Therapie in beiden Gruppen nahezu unverändert.

Beim intrathorakalen Gasvolumen [ITGV] zeigte sich eine signifikante Abnahme in der Omalizumabgruppe von anfangs 3,99 l auf 3,57 l nach der Therapie. In der Kontrollgruppe kam es außerdem zu einer Zunahme von 3,45 l bei der ersten Messung auf 3,69 l bei der Testung nach 16 Wochen. Damit war auch die Entwicklung der beiden Gruppen voneinander signifikant verschieden.

Beim Peak VO_2 kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme in der Omalizumabgruppe nach der Therapie (von 1,1 l auf 1,275 l) und ebenso beim Peak VO_2/kg (von 13,785 l auf 16,8l). Beide Parameter lagen in der Kontrollgruppe vor und nach Therapie eng beieinander ohne signifikant voneinander abzuweichen.

Parameter	Omalizumab		Kontrollgruppe	
	Baseline	16 Wochen Therapie	Baseline	16 Wochen Therapie
Anzahl [n]	10	10	10	10
Geschlecht [w/m]	5/3 ^a	5/3 ^a	6/4	6/4
Alter [J]	54,5 (39-63)	54,5 (29-63)	56 (25-69)	56 (25-69)
FEV ₁ [l]	1,215 (0,35-2,61)	1,55 ^{**} (0,55-2,64)	1,46 (0,93-2,36)	1,58 (0,96-2,38)
R _{tot} [kPa*s/l]	0,625 (0,34-1,4)	0,49 (0,3-1,03)	0,57 (0,25-0,73)	0,395 (0,2-0,58)
FVC [l]	2,26 (1,08-3,83)	2,42 (1,05-3,93)	2,9 (2,72-3,33)	2,935 (2,78-3,2)
ITGV [l]	3,99 (2,446,14)	3,57 ^{**+} (2,2-6,06)	3,45 (2,17-5,03)	3,69 (2,42-5,21)
Watt [W]	96 (34-154)	96 (45-172)	118 (66-163)	111 (71-179)
TLC [l]	5,84 (3,67-7,53)	5,44 (3,18-7,47)	5,65 (4,59-7,2)	5,895 (4,33-7,56)
Peak VO ₂ [l/min]	1,1 (0,58-1,86)	1,275 [*] (0,72-2,09)	1,38 (0,87-2,09)	1,34 (1,11-1,45)
Peak VO ₂ [ml/kg/min]	13,785 (8,45-21,65)	16,8 [*] (11,25-23,92)	19,405 (13,82-27,12)	18,82 (13,78-27,82)
VO ₂ AT [ml/kg/min]	9,83 (3,31-15,19)	12,28 [*] (6,74-14,43)	10,5 (6,19-19,51)	11,15 (7,6-14,69)
Peak VE [l]	25,73 (21,93-33,95)	25,1 (23,18-33,07)	26,09 (21,91-33,83)	26,5 (20-33,08)
VE max [l]	33,9 (17,5-59,03)	37,325 [*] (21,29-68,37)	47,435 (33,76-68,34)	49,16 (33,69-73,27)
Vt rest [l]	0,49 (0,26-0,75)	0,56 [*] (0,32-0,75)	0,705 (0,22-1,02)	0,63 (0,43-1,08)
Vt max [l]	1,3 (0,53-1,98)	1,355 (0,62-1,9)	1,605 (1,28-1,97)	1,53 (1,19-2,14)
V _f [1/min]	31,5 (26-35)	33 (23-37)	33 (20-36)	32 (24-36)
Atemreserve in Ruhe [%]	75 (48-90)	69 (46-87)	80 (67-97)	81 (67-93)
Atemreserve unter Belastung [%]	12 (0-49)	10 (0-50)	30 (11-64,9)	30 (0-53)
O ₂ pulse [l]	7,23 (3,71-13,21)	8,98 (4,75-13,59)	9,62 (5,48-14,5)	10,98 (7,79-14,57)
Herzrate in Ruhe [/min]	91,5 (75-133)	96,5 (76-114)	93 (58-111)	87 (74-117)
Herzrate unter Belastung [/min]	143,5 (112-159)	146,5 (114-173)	143,5 (117-166)	140 (123-147)
EQO ₂ in Ruhe [l]	29,33 (19,31-34,42)	28,235 (24,82-42,09)	29,25 (16,7-43)	30,81 (28,23-36,6)
EQO ₂ an anaerober Schwelle [l]	24,52 (21,06-36,92)	25,91 (18,2-34,21)	26,37 (20,66-31,86)	26,94 (22,66-34,67)
EQO ₂ Peak [l]	28,69 (25,09-49,14)	28,78 (24,9-36,8)	34,49 (29,53-37,52)	33,37 (28,42-42,72)
EQCO ₂ in Ruhe [l]	31,41 (26,16-40,24)	31,33 (19,58-34,64)	32,79 (22,26-34,64)	34,72 (31,95-42,32)
EQCO ₂ an anaerober Schwelle [l]	25,78 (21,3-33,91)	25,63 (19,58-26,11)	29,01 (22,85-31)	34,72 (31,95-42,32)
EQCO ₂ Peak [l]	25,39 (20,66-31,78)	24,9 (20,75-28,19)	29,67 (24,33-32,01)	30 (24,36-36,92)

PaO ₂ in Ruhe [mmHg]	74,35 (54,4-92,8)	75,5 (55,4-90,3)	78,3 (63-99)	74,5 (70-99)
Pa O ₂ unter Belastung [mmHg]	80,6 (48-96)	76,1 (45,6-98)	80,5 (67,8-89)	83 (77-111)
PaCO ₂ in Ruhe [mmHg]	37,25 (34,8-50)	37,1 (34-51,4)	36 (34-43)	36 (30,3-43)
PaCO ₂ unter Belastung [mmHg]	42,55 (66-35)	41,75 (34-59,5)	38,65 (32-41,8)	38 (30-44)
Diffusionsbarriere O ₂ in Ruhe [l]	108,61 (99,03-115,34)	108,97 (95,3-117,52)	113,48 (101,43-117,49)	110,94 (105,94-114,54)
Diffusionsbarriere O ₂ an anaerober Schwelle [l]	104,13 (89,16-110,08)	104,21 (80,41-109,39)	106,47 (99,19-115,18)	102,86 (93,18-114,75)
Diffusionsbarriere O ₂ Peak [l]	108,21 (87,33-114,06)	106,87 (90,21-113,28)	113,03 (105,68-120,35)	110,3 (106,61-119,02)
Diffusionsbarriere CO ₂ in Ruhe [l]	33,94 (28,61-38,87)	33,2 (27,62-43,28)	30,79 (22,26-36,47)	30,6 (25,44-31,92)
Diffusionsbarriere CO ₂ an anaerobe Schwelle [l]	40,49 (33,83-46,55)	42,26 (32,84-53,05)	35,85 (27,26-42,88)	38,27 (31,62-45,26)
Diffusionsbarriere CO ₂ peak [l]	45,44 (35,24-56,42)	44,55 (34,17-56,24)	36,89 (30,25-43,89)	39,8 (32,46-46,99)
V _T /IC in Ruhe	0,28 (0,009-0,38)	0,25 (0,15-0,49)	0,37 (0,15-0,5)	0,35 (0,04-0,41)
V _T /IC unter Belastung	0,24 (0,009-0,48)	0,27 (0,13-0,42)	0,28 (0,19-0,38)	0,3 (0,11-0,38)
EELV in Ruhe [l]	3,34 (2,53-5,07)	3,27 (2,43-5,09)	2,8 (2,17-3,5)	3,15 (1,6-4,09)
EELV Peak [l]	4,04 (2,83-5,6)	3,8 (2,63-5,68)	3 (2,58-3,6)	2,96 (1,8-4,72)
V _H /V _T in Ruhe	82,9 (64,9-433,8)	67,6 (3,34-88)	-	-
V _H /V _T unter Belastung	90,45 (33,2-104,5)	89,2 (40,1-164,1)	-	-
DAAO ₂ in Ruhe	39,83 (19,17-44,63)	33,97 (26,73-53,52)	27,22 (0-35,96)	24,25 (-3-114,54)
DAAO ₂ anaerobe Schwelle	19,83 (8,67-46,69)	22,73 (6,73-50,89)	23,08 (-7-40,28)	19,7 (-10-103,85)
DAACO ₂ in Ruhe	5,43 (0,79-13,14)	6,04 (0-11,55)	-4,5 (-13,74-0)	-5,1 (-15,39-0)
DAACO ₂ anaerobe Schwelle	2,07 (-1,98-19,45)	-0,31 (-6,38-1037)	0 (-12,75-2,88)	0 (-3,99-38,74)

Tab. 7.: Spiroergometrische Daten vor und nach Therapie mit Omalizumab vs Kontrolle

Alle Werte als Median dargestellt

* p < 0,05, ** p < 0,01 (vs baseline)

+ p < 0,05 vs Kontrolle (change from baseline)

^a Geschlecht bei 2 PatientInnen nicht vermerkt

Eine signifikante Verbesserung der Atemfunktion in der Omalizumabgruppe zeigte sich auch beim Vergleich des maximalen Atemminutenvolumens V_E max. Es kam in der Omalizumabgruppe zu einer Zunahme von 33,9 l auf 37,325 l nach der Therapie,

die ebenfalls gemessene Zunahme in der Kontrollgruppe war nicht signifikant. Das Atemzugvolumen in Ruhe [V_T rest] nahm in der Omalizumabgruppe ebenfalls zu (von 0,49 l auf 0,56 l) und unterschied sich somit auch hier von den Werten der Kontrollgruppe (Abnahme von 0,705 l auf 0,63 l). Das maximale Atemzugvolumen war in beiden Gruppen vor und nach Therapie nahezu identisch.

Bei der Untersuchung bezüglich Atemfrequenz [V_f], Herzrate, Atemreserve, Wirkungsgrad der O_2 und CO_2 Ventilation [EQO_2 , $EQCO_2$] und dem Partialdruck von O_2 und CO_2 [PaO_2 und $PaCO_2$] in Ruhe und unter Belastung zeigten sich in der jeweiligen Gruppe und im Vergleich miteinander keine signifikanten Unterschiede. Ebenfalls unauffällig waren die Befunde für das endexpiratorische Lungenvolumen [EELV], V_T/IC und V_f/V_T unter Ruhe- und Belastungsbedingungen sowie Arterio-alveoläre O_2 - und CO_2 -Differenz [$DAAO_2$ und $DAACO_2$] in Ruhe und an anaerober Schwelle.

5. Diskussion

5.1. Notwendigkeit von Prädiktoren und eines effektiven Monitoring der Omalizumabtherapie

Die Identifikation sicherer Prädiktoren, die es ermöglichen, einen Kandidaten oder eine Kandidatin für eine Omalizumabtherapie als Responder oder Non Responder einzuordnen, ergibt sich aus der Notwendigkeit, für die Therapie des allergischen Asthma bronchiale eine möglichst hohe Kosten-Nutzen-Relation zu erzielen. Omalizumab ist als Medikament für die Behandlung des schwerwiegenden Asthma bronchiale (Stufe 5) zugelassen und konnte in klinischen Studien den Nutzen für jene PatientInnen klar demonstrieren, die trotz hochdosierter inhalativer Kortikoide und langwirksamer β_2 -Sympathikomimetika regelmäßig Symptome aufweisen.¹⁰⁷

Dennoch haben kritische Stimmen zur Einführung von Omalizumab nicht gefehlt, v.a. im Hinblick auf die beträchtlichen Kosten der Substanz (s.o.).^{133,134} Auf der anderen Seite treibt die notwendige medizinische Versorgung bei der Behandlung unzureichend eingestellter PatientInnen mit schwerem allergischem Asthma die Kosten überproportional in die Höhe, vor allem bei Notwendigkeit von Notfallambulanzkonsultationen bzw. stationären Behandlungen. Damit stellt das schlecht eingestellte schwere Asthma bronchiale ein ernstes Problem für das öffentliche Gesundheitswesen dar.¹³⁵ Dadurch erscheint es wesentlich, dass Prädiktoren identifiziert werden, die ein Ansprechen der PatientInnen auf Omalizumab schon vorab möglichst sicher anzeigen. Diese könnten dann anschließend durch weitere Studien erhärtet und bestätigt werden. Dann stünde den behandelnden ÄrztInnen im klinischen Alltag ein Instrument zur Verfügung, das entsprechende Patientengut sicher identifizieren zu können und den PatientInnen die geeignete Therapie zukommen zu lassen. Dies sollte dann aufgrund neuer Studienlagen fest ins Therapieregime des Asthma bronchiale aufgenommen und durch die behandelnde ÄrztIn verordnet werden. Damit verbunden sollte dann auch eine komplikationslose Übernahme der Kosten der Omalizumabtherapie durch die Krankenkassen sein. Es ist zu erwarten, dass die dann zu erstellenden neuen Kosten-Nutzen-Analysen den bisherigen Trend weiter bestätigen

und die finanziellen Belastungen für das öffentliche Gesundheitswesen deutlich reduziert werden können.^{136,137} Allerdings sollte man gegenüber einer Indikation aufgrund von festgelegten Behandlungstabellen auch kritisch eingestellt sein. PatientInnen, die aufgrund definierter Einschlussfaktoren dann zwar keine Kandidaten für die Therapie darstellen, nach ärztlicher Einschätzung dennoch einen Therapieversuch erhalten sollten, könnte ein solcher Therapieversuch deutlich erschwert werden oder sogar dauerhaft verwehrt bleiben.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit der retrospektiven Datenanalyse der mit Omalizumab behandelten PatientInnen wurden diese in Responder und Non Responder eingeteilt. Von insgesamt 44 PatientInnen zählten 61 % zu den Respondern und 39 % zu den Non Respondern. Da die Daten zu sämtlichen erhobenen Parametern uns nicht zu allen PatientInnen vorlagen, kam es im Rahmen der analytischen Auswertung zu teilweise deutlich kleineren miteinander zu vergleichenden Gruppen und prozentualer Verschiebung des Anteiles Responder / Non Responder. Dies bedingte u.a., dass nicht bei jeder Datenanalyse statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Bei der hier vorliegenden analysierten Fallzahl der PatientInnen ergibt sich keine mittelbare Übertragbarkeit der Ergebnisse auf frühere Studien, auch wenn die Daten mitunter ähnlich sind. Mit zunehmender Gruppengröße sind deutliche Abweichungen dieser Ergebnisse mit z.B. Verschiebung der Altersgrenze möglich und sollten daher Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Dennoch haben wir, auch wenn nicht immer signifikant verallgemeinbar, durch die Analysen viele neue Erkenntnisse gewonnen oder können zumindest neue Tendenzen formulieren. Daraus ergibt sich natürlich die Forderung der Untermauerung unserer Ergebnisse durch weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven. Dennoch sind wir uns sicher, dass durch unsere umfangreiche Analyse ein Beitrag zur Identifikation zuverlässiger Prädiktoren und zu einem zukünftig sicherem Therapiemonitoring der Omalizumabtherapie geleistet werden konnte.

Es zeigte sich, dass das Alter der Responder im Median mit 39 Jahren deutlich unter dem der Non Responder mit 53 Jahren lag (siehe Abb. 4). Daher liegt der Verdacht nahe, dass PatientInnen mit einem allergischen Asthma bronchiale mit zunehmendem Alter schlechter von einer Therapie mit Omalizumab profitieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit bereits vorliegenden Ergebnissen früherer Untersuchungen, ohne dass dort das Alter als ein sicherer prädiktiver Wert einen späteren „response“ reliabel identifizieren konnte.⁹⁴ Das Omalizumab bei PatientInnen jüngeren Alters eine bessere Wirkung erzielt kann aus unserer Sicht durch die Pathogenese der Erkrankung begründet werden. Bei älteren PatientInnen, die bereits seit vielen Jahren unter einem allergischen Asthma bronchiale leiden, sind bereits irreversible strukturelle Veränderungen innerhalb der Bronchialwände sicherlich deutlich ausgeprägter als bei PatientInnen mit einem kürzerem Krankheitsverlauf. Das irreversible Remodeling der Atemwege beinhaltet eine peribronchiale Ummantelung der Atemwege durch verdicktes kollagenhaltiges Bindegewebe, welches zu einer Beeinträchtigung der Atemmechanik führt.¹³⁸ Sind diese Prozesse bereits abgelaufen, kann unter der Medikation mit Omalizumab ein weniger gutes Ergebnis erzielt werden als bei PatientInnen, bei denen die Umbauvorgänge sich noch in der Reversibilität befinden und durch den antiinflammatorischen Effekt des Omalizumabs einer weiteren Entwicklung der bronchialen Hyperreagibilität entgegengewirkt werden kann. Gerade dies trifft auf das jüngere Patientenkollektiv zu. Zudem leiden hauptsächlich jüngere PatientInnen unter rein extrinsischem bzw. allergischem Asthma bronchiale, bei PatientInnen oberhalb des 40. Lebensjahres handelt es sich häufig um ein intrinsisches Asthma bronchiale. Nicht unbeachtet bleiben müssen pulmonalen Komorbiditäten älterer PatientInnen, die durch ihre fehlende allergische Genese möglicherweise fehlbehandelt werden, konsekutiv auf die antiasthmatische Therapie und somit auch Wirkung des Omalizumab nicht ansprechen.¹³⁹ Auch dieser Aspekt ist aus unserer Sicht dafür ausschlaggebend, dass jüngere PatientInnen mehr von der Therapie mit Omalizumab profitieren.

Nimmt man das Alter einer PatientIn doch als Grundlage zur Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Omalizumab, dann ergibt sich als weiteres Problem die Altersgrenze. Die Übergänge sind sicherlich fließend und nicht starr festlegbar. Die bloße Betrachtung des Alters kann so gesehen nicht als alleiniger prädiktiver Faktor dienen, ob eine PatientIn für eine medikamentöse Therapie mit Omalizumab geeignet ist oder nicht, und sollte in der Zusammenschau mit weiteren klinischen Parametern bewertet werden.

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion zeigte sich ein Unterschied bei beiden Gruppen hinsichtlich des Atemwegswiderstandes (siehe Abb. 5 und 6). Dieser sank in der Respondergruppe unter Therapie mit Omalizumab hoch signifikant, genauer um 30% im Vergleich zu den Ausgangswerten, wobei er in der Gruppe der Non Responder sogar um 10% anstieg. Bei der Begutachtung des FEV₁ und des peak flow zeigten sich aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen oder Verschlechterungen. Dennoch unterstützen die gemessenen Werte der FEV₁ die Ergebnisse des ermittelten Atemwegswiderstandes, da sie in der Respondergruppe nach 16-wöchiger Omalizumabtherapie korrelierend anstiegen und bei den Non Respondern sanken (siehe Tabelle 3). Möglicherweise würde eine Beobachtung dieser Werte über einen längeren Zeitraum, z.B. bei einer Omalizumabtherapie über mehrere Monate, den dargestellten Trend bestätigen und ebenfalls statistische Signifikanz aufweisen. Obwohl vor Therapiebeginn der Atemwegswiderstand bei den Respondern höher war und auch die FEV₁ schlechtere Werte ergab – dies aber statistisch ohne einen signifikanten Unterschied blieb – kann die Lungenfunktion (FEV₁) nach unserer Auswertung nicht als Prädiktor herangezogen werden.

Dafür können wir hervorheben, dass der Atemwegswiderstand einen guten Verlaufparameter bietet. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Atemwegswiderstand als Therapiemonitor bei einer Omalizumabmedikation deutlich sinken sollte. Läge der Atemwegswiderstand nach 16-wöchiger Therapie nicht deutlich unter dem Ausgangswert, vorgeschlagen z. B. um ca. 20 %, dann sollte die Therapieindikation aus unserer Sicht nochmals überdacht und eine Re-Evaluierung der PatientIn vorgenommen werden. Positiv ist, dass die Untersuchung ohne großen Aufwand und leicht für den Untersuchenden und die PatientIn in der täglichen Praxis durchzuführen ist, sie kann also im ambulanten Umfeld erfolgen. Wichtig ist hierbei jedoch, dass die Messungen durch geschultes Personal mit Erfahrung in der Durchführung der Bodyplethysmographie erfolgen sollten, möglichst fortlaufend in derselben Praxis und von demselben Untersucher, um das Ergebnis fälschende Variablen möglichst gering zu halten.

Wir sehen nach unseren Ergebnissen die Überprüfung des Atemwegswiderstandes als unabhängigen Parameter zur Beurteilung der Omalizumabtherapie als möglichen neuen Standard aus o. g. Gründen an, zudem plädieren wir für weitere Erhebungen von Messdaten zur Untermauerung unserer Ergebnisse. So könnte die Atemwegswiderstandsmessung Eingang in die Richtlinien

der Therapiekontrolle der Omalizumabtherapie finden, ein adäquater Wert für den Abfall des Atemwegwiderstandes definiert werden. Wir schätzen dies besonders deshalb als eine gute und objektive Methode zum Therapiemonitoring ein, weil die Ergebnisse mit der nach uns erfolgten Einteilung der PatientInnen in Responder und Non Responder nach IGETE sowie zusätzlich mit dem belegten Anstieg der Lebensqualität, Abnahme der Exazerbationen und den benötigten Medikamenten der bisher durch Omalizumab therapierten PatientInnen korrelieren.^{37, 140, 141}

Als Therapiemonitor eignet sich zusätzlich der Einsatz von schnellwirksamen inhalativen β_2 -Sympathikomimetika. Wir fanden eine statistisch signifikante Abnahme des Einsatzes von Sultanol bei Respondern unter Therapie mit Omalizumab (siehe Tabelle 3). Zwar sank auch der Gebrauch des Medikamentes bei den Non Respondern, dies war jedoch statistisch nicht signifikant. Allerdings ist es kaum möglich, den Gebrauch bzw. die Abnahme des benötigten β_2 -Sympathikomimetikums auf ein standardisiertes Therapiemonitoring zu übertragen. Hier handelt es sich um einen schwer standardisiert zu überprüfenden Faktor. Der Einsatz des Medikamentes müsste von den PatientInnen genau dokumentiert werden und setzt eine hohe Patientencompliance voraus und ist mit vielen Fehlern behaftet. Dennoch kann eine Dokumentation der Einnahme des benötigten Medikamentes hilfreich sein. Sollte unter laufender Therapie mit Omalizumab eine Zunahme inhalativer β_2 -Sympathikomimetika notwendig werden, müsste auch hier eine Neueinschätzung zur Indikation der Omalizumabtherapie erfolgen.

Durch die Therapie mit Omalizumab kommt es zur Komplexbildung zwischen zirkulierendem IgE mit dem Anti-IgE-AK sowie zur Blockade der IgE Bindung am Fc ϵ RI auf Mastzellen und Basophilen. Unter Medikation mit Omalizumab wird durch die Komplexbildung des zirkulierenden IgE eine Erhöhung des Gesamt-IgE-Spiegels und eine Abnahme des freien IgE gemessen. Dieser bereits bekannte Sachverhalt konnte in unserer Analyse bestätigt werden. In beiden Gruppen, Respondern und Non Respondern, war das Gesamt-IgE vor Therapie nahezu gleich hoch mit 207 IU/ml (Non Responder) bzw. 209 IU/ml (Responder). In beiden Gruppen kam es unter der Therapie mit Omalizumab zu einem deutlichen Anstieg des Gesamt-IgE auf doppelt bis dreifach erhöhte Werte, begründet durch die o.g. Komplexbildung.

Analog zeigte sich nach der Analyse der Werte des freien IgE in beiden Gruppen ein deutlicher Abfall desselben nach 16-wöchiger Therapie. In der Literatur wird das freie IgE als sinnvoller Monitor einer Omalizumabtherapie gehandelt.^{126,142} Kommt es unter einer Therapie mit Omalizumab zu keinem signifikanten Abfall des freien IgE im Serum, kann keine ausreichende Komplexierung mit dem Anti-IgE-AK erreicht worden sein, sprich die Therapie kann nicht erfolgreich sein. In unserer Analyse sahen wir zwar in der Responder und Non Responder Gruppe den gewünschten Abfall des freien IgE, wies aber in beiden Gruppen nahezu identische Werte auf. Das bedeutet, dass durch die bloße Senkung des freien IgE Levels keine Differenzierung des Patientengutes erfolgen kann, ob eine PatientIn ein Responder oder Therapieversager sein wird. Das Ergebnis hat also nach unseren Ergebnissen alleine keinen ausreichend prognostischen Wert. Die maximale Senkung des freien IgE unter Omalizumab spricht also nicht gleich dafür, dass eine PatientIn weniger Beschwerden hat bzw. eine bessere Asthmakontrolle erreicht wird.¹⁴³ Durch den Abfall des freien IgE wird jedoch konsekutiv eine verminderte Expression von FcεRI auf Mastzellen und Basophilen erreicht, was eine Mastzellstabilisierung gegen Allergene, Hemmung der Entzündungsreaktion sowie Abnahme der Th2-Zytokine mit sich bringt. In Zusammenschau mit diesen Faktoren mag die Senkung des freien IgE als Therapiemonitor sinnvoll erscheinen, ist aber aus unserer Sicht für die alltägliche Praxis zu aufwendig und erfüllt nicht die Anforderung eines möglichst einzelnen, einfach zu messenden Parameters, wenn eine Interpretation nur in Zusammenschau mit den o.g. weiteren Parametern sinnvoll ist. Nebenbei muss beachtet werden, dass vor allem die Symptomkontrolle beim Patienten entscheidet, ob ein PatientIn als Responder oder Non Responder, entsprechend unserer Einteilung nach IGETE (s.o.), eingeordnet wird. Unter Omalizumabtherapie wird eine stabile Symptomkontrolle und Senkung des freien IgE aber erst nach etwas 3-monatiger Therapie erreicht.¹⁴⁴

Problematisch ist der freie IgE Level als Therapiemonitor zusätzlich insofern, als das das freie IgE unter der Therapie weiterhin messbar, d.h. im Serum zirkulierendes IgE weiterhin vorhanden ist und die allergische Kaskade auslösen kann. Bisher wurden keine Grenzwerte für den freien IgE Level festgelegt, der unter einer Omalizumabtherapie als tolerabel angesehen wird. Dieses wird durch das insgesamt technisch aufwendige Meßverfahren kompliziert. Weitere Untersuchungen sollten auf diesem Gebiet unternommen werden, um ggf. eine Etablierung geltender Tabellen, möglichst in Korrelation mit der verbesserten Symptomkontrolle beim Patienten, zu

erreichen. Dies mag in der Zukunft eine prognostische Weisung oder Therapiemonitoring ermöglichen.

Für unserer Analyse lagen zusätzlich die Werte des spezifischen perrenialen und spezifischen absoluten IgE, saisonal oder ganzjährig, vor und flossen ebenfalls in die Auswertung mit ein. Ein Einschlusskriterium für eine Omalizumabtherapie ist das Vorhandensein eines positiven Prick-Tests auf mindestens ein perreniales Allergen. Damit lag der Verdacht nahe, dass höhere Werte des perrenialen Allergens möglicherweise in der Gruppe der Responder zu finden seien. Wir fanden jedoch, dass die Werte sowohl für das spezifische perreniale IgE als auch für das spezifische absolute IgE jeweils in der Gruppe der Non Responder deutlich höher lagen als bei den Respondern. Statistisch signifikant war das Ergebnis nur in der Analyse des spezifischen absoluten IgE, vermutlich bedingt durch eine größere Streuung der Werte innerhalb der Gruppen beim spezifischen perrenialen IgE. Die Tendenz zeigt sich dennoch auch in der Gruppe der Responder bei Gegenüberstellung der Mediane und der graphischen Darstellung (siehe Abb. 7.1.). Interessant ist jedoch, dass offenbar der Spiegel der perrenialen spezifischen IgE eine weniger wichtige Rolle spielt als der des absoluten spezifischen IgE, ob nun saisonales oder ganzjähriges Allergen. Aufgrund dieses Sachverhaltes plädieren wir dazu, dass bei der Messung und Beurteilung des spezifischen IgE vor Therapiebeginn nicht nur eine Messung und Interpretation des entsprechenden perrenialen IgE, sondern auch des absoluten spezifischen IgE erfolgen sollte. Dabei haben offensichtlich Patienten, bei denen ein niedrigerer Wert des absoluten spezifischen IgE ermittelt wird, einen Vorteil von der Omalizumabtherapie zu erwarten.

Nach unserer Analyse bedeutet dies, dass die Kandidaten mit hohen maximalen spezifischen IgE-Werten insgesamt schlechter für eine Therapie mit Omalizumab geeignet sind. Wir denken, hier einen wichtigen prädiktiven Faktor gefunden zu haben, der als messbarer Parameter vor Therapiebeginn zur Entscheidung für oder gegen eine Omalizumabmedikation hinzugezogen werden kann. Wir setzten daraufhin das perreniale und absolute spezifische IgE mit dem Gesamt-IgE vor Therapiebeginn ins Verhältnis und verglichen die beiden Gruppen anschließend erneut (siehe Abb. 7.2.). Dabei zeigte sich, dass bei den Respondern signifikant niedrigere Werte vorlagen als bei den Non Respondern. Da die Werte des Gesamt-IgE vor Therapiebeginn in beiden Gruppen nahezu identisch waren, wird auch hier deutlich, dass eine Untersuchung der

Werte des spezifischen IgE, des perrenialen IgE aber vor allem des absoluten spezifischen IgE, einen großen Vorhersagewert auf ein Ansprechen einer Therapie mit Omalizumab zu haben scheinen. Wir denken, dass nach zukünftiger Dokumentation einer ausreichend großen Fallzahl eine Grenze für den Wert des absoluten spezifischen IgE festgelegt werden kann, ab dem eine PatientIn nicht mehr als KandidatIn für die entsprechende Therapie in Frage käme. Dies ist, analog zur Festlegung einer Altersgrenze (s.o.), nicht unkritisch zu bewerten. Eine PatientIn, die von der Omalizumabtherapie profitieren könnte, würde diese möglicherweise aufgrund sehr hoher absoluter spezifischer IgE Werte nicht erhalten. Problematisch ist weiterhin, dass die Menge der möglichen verschiedenen Allergene, ob saisonal oder perrenial, die sich durch die spezielle Sterik auf der Mastzelle ergibt, vollständig erfasst werden müssen. Das hier diskutierte Ergebnis sollte flexibel in Zusammenschau mit den technischen Möglichkeiten bewertet werden. Dennoch ist durch unser Ergebnis die zukünftige routinemäßige Messung des freien IgE und dessen Beurteilung in Zusammenschau mit den klinischen Parametern wünschenswert.

Ein weiteres Ergebnis erzielten wir bei der Analyse der vorliegenden Daten zu den zellulären Blutbestandteilen. Es zeigten sich signifikant höhere Werte der Eosinophilen im peripheren Blut bei den der Respondergruppe zugehörigen PatientInnen vor Therapie. Unter der Therapie kam es in beiden Gruppen zu einer Abnahme, signifikant jedoch wiederum nur bei den Respondern (siehe Tabelle 3). Bestätigen ließ sich dies durch die gemessene Abnahme der ECP-Werte - ECP, als sekundäre Granula eosinophiler Granulozyten, ergibt sich direkt aus den Werten der Eosinophilen (siehe Abb. 8). Diese Abnahme von Eosinophilen im Gewebe und in der Peripherie unter Wirkung von Omalizumab wurde bereits in vorherigen Arbeiten beschrieben und deckt sich mit unseren Ergebnissen.^{81, 86, 145} Durch fehlende signifikante Ergebnisse bei unserer Untersuchung im Vergleich der Gruppen untereinander kann jedoch aus unserer Sicht kein akuter klinischer Effekt hergeleitet werden.

Weiterhin lagen Werte vor zu Annexin, Annexin ohne 7AAD und 7AAD allein (siehe Tabelle 5 und Abb. 10). Annexin ohne 7AAD dient als Marker zur Beurteilung des Apoptosegrades, 7AAD als Maß für Nekrose. Es zeigte sich, dass bei den Respondern Annexin bzw. Annexin ohne 7AAD unter der Therapie mit Omalizumab signifikant anstieg, analog zur oben genannten Abnahme der Eosinophilen unter Therapie. 7AAD

blieb hingegen in beiden Gruppen nahezu konstant. Aus diesen Ergebnissen schließen wir, dass der Reduktion der Eosinophilen in beiden Gruppen eher ein apoptotischer Mechanismus als eine Nekrose zugrunde liegt. Im Rahmen eines nekrotischen Unterganges gelangen die toxischen Inhaltsstoffe der Eosinophilen ins umliegende Gewebe und unterhalten eine Entzündungsreaktion. Bei der Apoptose wird dies durch die von der Zelle eingeleiteten Prozesse mit letztendlich Elimination der Zelle durch Makrophagen verhindert. Dass die Abnahme der Eosinophilen in der Respondergruppe deutlicher höher ausfiel als bei den Non Respondern kann nach unserer Ansicht eher als Gruppeneffekt gewertet werden. Dennoch zeigen die Ergebnisse gerade in der Zusammenschau mit den Annexin- / Annexin ohne 7AAD-Werten, dass bei den Respondern ein direkter Effekt im Sinne einer statistisch signifikanten Reduktion der Eosinophilen messbar ist – verursacht durch eine erhöhte Apoptoserate. Vermutlich kommt dieser Effekt im Rahmen der Elimination von IgE zustande, denn die Abnahme von IL-5 und weiterer proinflammatorischer Zytokine unter Therapie mit Anti-IgE mit konsekutiver Abnahme der Eosinophilie wurde bereits mehrfach beschrieben (s.o.).

Allerdings konnten in Ergebnissen der Studien zu Anti-Interleukin-5, bei denen ebenfalls eine Reduktion der Eosinophilen messbar war, keine signifikanten klinischen Effekte nachgewiesen werden.¹⁴⁶ Die zellulären und strukturellen Veränderungen in der Früh- und auch in der Spätphase des Asthma bronchiale werden jedoch durch die Eosinophilie geprägt, das beinhaltet ebenfalls das Remodeling der Atemwege.¹⁴⁷ Eine Ursache dafür, dass eine PatientIn mehr von einer Therapie mit Omalizumab profitiert als ein Anderer hängt demnach mit der deutlicheren Abnahme von Eosinophilen unter der Therapie zusammen.¹⁴⁸ Unser Ergebnis, der deutlicheren Reduktion der Eosinophilen in der Respondergruppe unterstreicht diesen Zusammenhang. Wir folgern daraus, dass bei PatientInnen, die besser auf eine Therapie mit Omalizumab reagieren, kausal eine stärkere Reduktion der Eosinophilen zugrunde liegt. Eine Verdeutlichung dieses Zusammenhanges sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Nach unseren aktuellen Analysen spricht zumindest eine Zunahme der Eosinophilen gegen eine gute Effektivität der Omalizumabtherapie, die Kontrolle der Eosinophilen kann als Monitor zur Therapie herangezogen werden. Sollte sich ein Anstieg der Eosinophilenzahl andeuten, müsste ggf. eine Re-Evaluierung der PatientInnen erfolgen. Möglicherweise ließe sich dies in Zusammenschau mit zusätzlichen Messungen bezüglich der Apoptose- und Nekroserate noch untermauern.

Bei der Untersuchung von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen sahen wir keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen sowohl vor als auch unter der Therapie (siehe Tabelle 4). Hier weisen wir erneut auf das Problem der niedrigen Fallzahlen hin. Auffällig war jedoch eine signifikante Reduktion für sICAM bei den Respondern unter Therapie. Eine Reduktion von sICAM führt zu einer Abnahme des „homing“ der Leukozyten, wirkt sich damit positiv auf die Früh- und Spätphase des Asthma bronchiale aus. Wird weniger sICAM exprimiert gelingt eine optimalere therapeutische Asthmakontrolle. Je ausgeprägter dieser Effekt durch die Therapie mit Omalizumab erreicht wird, um so mehr wird eine PatientIn davon profitieren, sprich ein Responder der Therapie sein. Eine Reduktion des sICAM unter der Therapie liefert somit aus unserer Sicht ebenfalls wertvolle Informationen bezüglich des Therapieerfolges.

Bei der Auswertung der vorliegenden Daten zur Zelldifferenzierung und dem immunologischen Status gab es wenig repräsentative Ergebnisse (siehe Tabelle 5). Eine Abnahme der Lymphozyten-Subpopulationen, Ausgenommen der B-Lymphozyten, konnte, entsprechend vorangegangener Ergebnisse, auch bei uns nicht festgestellt werden.¹⁴⁹ Die in vorherigen Arbeiten beschriebene Abnahme von B-Lymphozyten unter der Therapie mit Omalizumab zeigte sich aber auch in unserer Analyse, und zwar in beiden Gruppen (siehe Abb. 9).⁸⁶ Auffällig war jedoch, dass die Abnahme der B-Lymphozyten in der Gruppe der Responder unter Therapie mit Omalizumab, im Gegensatz zu den Non Respondern, ein signifikantes Ergebnis brachte, die Responder also stärker reagierten. Eine deutlichere Abnahme der B-Lymphozyten führt über eine entsprechend geringere Möglichkeit der Differenzierung der Zellen zur IgE sezernierenden Plasmazelle zu einer anhaltenden Abnahme bzw. niedrigeren IgE-Spiegeln, bewirkt somit eine Unterbrechung des allergischen Teufelskreises und damit eine bessere Therapiekontrolle. Aus unserer Sicht ermöglicht dieser sich auch in unserer Analyse darstellende Trend eine Differenzierung der PatientInnen in Therapieansprecher oder -versager. Je ausgeprägter die Reduktion der B-Lymphozyten ist, umso sicherer wird der Patient ein Responder sein. Dieser leicht zu messende Parameter bietet aus unserer Sicht in Anlehnung an vorherige Untersuchungen die Möglichkeit eines effektiven und leicht umsetzbaren sowie kostengünstigen Therapiemonitorings.

Weiterhin sahen wir statistisch signifikante Ergebnisse im Vergleich der Werte für CD3/GM-CSF, CD3/IL-13 sowie CD8/IL-4 (siehe Abb. 11). IL-4, IL-13 und GM-CSF als Th2 Zellmediatoren unterstützen die Differenzierung von B-Zellen zu IgE sezernierenden Plasmazellen. Eine Abnahme dieser Mediatoren hat eine verminderte Aktivierung und Differenzierung der B-Zellen und damit reduzierte IgE-Synthese zur Folge, ebenso wie eine verminderte Aktivierung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Makrophagen. Insgesamt wird durch die Mediatoren die Spätphase des Asthma bronchiale aufrecht erhalten (s. o.). Ein Absinken der Mediatoren unter Omalizumab v. a. bei PatientInnen, die von der Therapie profitieren, ist damit also nicht verwunderlich, ein Absinken von IL-13 unter Therapie mit Omalizumab wurde bereits zuvor beschrieben.¹⁴¹ Dieser sowie die anderen Effekte können eine Rückkopplungsreaktion darstellen, wobei die immunologischen Auswirkungen Omalizumabs bisher nicht ausreichend untersucht wurden. Trotz fehlender statistischer Signifikanz sahen wir höhere Werte in der Gruppe der Non Responder bezüglich des CD8/IL-13 vor Therapie und CD3/IL-13 sowie CD4/IL-13 vor und nach Therapie im Vergleich zu den Respondern. Daraus folgern wir, dass Omalizumab bei den PatientInnen, die besser von der Therapie profitieren, eine deutlichere Senkung des IL-13 hervorruft und somit die bessere Symptomkontrolle der PatientInnen bedingt. Dies geschieht einerseits durch den die IgE-Sekretion senkenden Effekt des IL-13 als auch durch dessen direktes Entgegenwirken der bronchialen Obstruktion und Hypersekretion (s.o.). Dieser einfache logische Zusammenhang beweist die Tragweite der antiinflammatorische Wirkung von Omalizumab. Der Unterschied in unseren beiden untersuchten Gruppen muss als Beweis für ein immunologisches Geschehen unter der Therapie mit Omalizumab interpretiert werden. Ob dabei ein signifikanter Unterschied zwischen Respondern oder Non Respondern gegeben ist, können wir aufgrund der unausreichenden Datenmenge nicht sicher nachweisbar. Dennoch sollte in zukünftigen weiteren Untersuchungen oder retrospektiv ausgewerteten Daten eine Analyse unserer vielversprechender Ergebnisse erfolgen. Aus unserer Sicht bieten sich auf immunologischer Ebene weitere Möglichkeiten eines effektiven Therapiemonitorings.

In der retrospektiven Analyse der Datenbank, in der durch Spiroergometrie gewonnenen Parameter aufgenommen wurden, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Beide Gruppen bestanden aus 10 Patienten, die an allergischem Asthma bronchiale erkrankt waren. Die eine Gruppe erhielt eine Omalizumabmedikation, die

andere Gruppe diente zur Kontrolle und erhielt keinen Anti-IgE-Antikörper (siehe Tabelle 7). Es zeigte sich eine Zunahme der FEV₁ und eine Abnahme des ITGV in der Omalizumabgruppe nach 16-wöchiger Therapie. Dies entspricht den zuvor aufgeführten Ergebnissen zahlreicher Studien betreffend der positiven Wirkung von Omalizumab auf die Lungenfunktion von PatientInnen mit allergischem Asthma. Die Spiroergometrie eignet sich unserer Meinung nach zum Therapiemonitoring einer Omalizumabtherapie, da nicht nur die spirometrisch erfassbaren Lungenfunktionsparameter bewertet werden können. Bei der Spirometrie werden nur die Parameter der Abschnitte der Atemwege untersucht, die einen großen bis mittleren Durchmesser aufweisen (Hauptbronchien, Ast- und Segmentbronchien). Demgegenüber werden bei der Spiroergometrie zahlreiche weitere Parameter beurteilt, die die peripheren Anteile der Atemwege, z.B. die Alveolen, oder Blut-Luft-Schranke betreffen. Damit werden die Effektivität bzw. der Wirkungsgrad der Atmung durch die ermittelte alveolare Ventilation für O₂ und CO₂, die alveoläre Diffusionsbarriere mit der Effektivität des pulmonalen Gasaustausches sowie der Oxygenierung des Blutes gemessen. Dadurch ist ein weiteres großes Feld gegeben, um die Wirkung von Omalizumab auf die Gesamtheit der Atmung und damit auch auf die körperliche Leistungsfähigkeit der PatientInnen zu bewerten.

In unseren Ergebnissen zeigt sich eindeutig, dass das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) nach einer Therapie mit Omalizumab signifikant abnimmt bei gleich bleibender totaler Lungenkapazität (TLC). Dies kommt durch eine ebenfalls statistisch nachweisbare signifikante Zunahme der expiratorischen Ventilation (V_E max) zustande. Dadurch wird wiederum die signifikante Zunahme des Atemzugvolumens erreicht. Dies beweist die Verbesserung der Atemleistung bei PatientInnen mit allergischem Asthma bronchiale unter Therapie mit Omalizumab. Gleichzeitig lässt sich anhand der Spiroergometrie eine signifikante Zunahme der Sauerstoffventilation (Peak VO₂ und Peak VO₂/kg) beweisen, was zu einer Steigerung des Oxygenierung des Blutes führt. Das bewirkt wiederum eine Leistungssteigerung und Verbesserung der körperlichen Situation asthmatischer PatientInnen, was sich ebenfalls in der Verbesserung des Symptomescore nach IGETE bei mit Omalizumab behandelten PatientInnen zeigt.¹⁰⁸ Im Vergleich zur Omalizumabgruppe konnte in der Kontrollgruppe keine statistisch signifikante Veränderung dieser Parameter festgestellt werden, was eher gegen einen systematischen Fehler oder die Abhängigkeit von der Mitarbeit der PatientInnen spricht, die Verbesserung lässt sich somit in der Verumgruppe auf die Wirkungen von Omalizumab zurückführen. Dass neben dem Peak VO₂ parallel ein

signifikanter Anstieg der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (VO_2 AT/kg von 9,83 baseline zu 12,28 nach 16 Wochen Therapie) in der Verumgruppe messbar war, stützt die Vermutung, dass die Verbesserung der Sauerstoffaufnahme auf Omalizumab zurückzuführen ist. Dabei handelt es sich um einen vollständig von der Motivation der PatientIn unabhängigen Parameter.¹⁵⁰ Es bietet sich folglich eine neue Möglichkeit, ein positives Outcome der Therapie bei PatientInnen zu messen, bei denen ein effektives Therapiemonitoring bisher erschwert war.

In unserer Untersuchung waren in jede Gruppe lediglich 10 PatientInnen einbezogen, demzufolge bleibt die Aussagekraft eingeschränkt. Auch Aussagen über den Einfluss demographischer Voraussetzungen auf die Ergebnisse waren daher nicht möglich. Dennoch ergibt sich durch unsere Analyse die Forderung, die von uns gefundenen Ergebnisse in weiteren spiroergometrischen Untersuchungen zu bestätigen. Sicherlich ist die Spiroergometrie im Vergleich zur Spirometrie und Bodyplethysmographie wesentlich aufwendiger und damit auch mit einem höheren Zeit- und Kostenaufwand verbunden. Weiterhin ist die Spiroergometrie nicht in der ambulanten Praxis ausführbar und bedarf der Durchführung in größeren Institutionen. Zurzeit obliegt die Kontrolle von mit Omalizumab behandelten PatientInnen größtenteils zentralen Einrichtungen und erfolgt nicht durch die niedergelassene FachärztIn. Daher könnte eine spiroergometrische Kontrolle mit in das Monitoring übernommen werden. Die daraus gewonnenen Daten sollten es den Ärzten erleichtern zu entscheiden, ob eine PatientIn von der Medikation profitiert oder nicht.

Anhand unserer Daten ließen sich keine prädiktiven Faktoren aufgrund spiroergometrischer Untersuchungen vor Therapiebeginn mit Omalizumab ableiten. Die Spiroergometrie sollte jedoch aufgrund der Möglichkeit eines effektiven Monitorings vor Therapiebeginn erfolgen um Ausgangsdaten zu gewinnen die eine Vergleichsbasis schaffen.

5.3. Zusammenfassung und Resümee

In der vorliegenden retrospektiven Studie konnten durch die statistische Aufarbeitung gesammelter Daten von 44 PatientInnen drei prädiktive Faktoren für ein

Ansprechen auf eine Omalizumabtherapie bei PatientInnen mit schwerem allergischem Asthma bronchiale ermittelt werden. Am wichtigsten – und am einfachsten zu überprüfen – ist dabei das Alter einer PatientIn. Sowohl in unserer Arbeit als auch in zuvor beschriebenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine PatientIn mit zunehmendem Alter schlechter auf eine Therapie mit Omalizumab anspricht. Dies sollte bei der Entscheidung für oder gegen eine Therapieaufnahme vor allem bei jüngeren PatientInnen unbedingt bedacht werden. Sinnvoll und leicht messbar ist weiterhin die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut, die bei PatientInnen, die gut auf eine Therapie mit Omalizumab ansprechen, vor Therapie erhöhte Werte zeigen. Da es schwierig ist, für diese Werte eine genaue Grenze festzulegen, kann eine Entscheidung unter Einbeziehung dieser Parameter jedoch immer nur im individuellen Fall durch Abwägen aller Faktoren getroffen werden. Als dritten Faktor konnten wir erniedrigte Werte des absoluten spezifischen IgE in der Gruppe der Responder vor Therapiebeginn nachweisen. Aktuell handelt es sich hierbei aber um keine einfach durchzuführende Untersuchung, sie bleibt speziellen Laboren vorenthalten. Auf dieser Ebene sehen wir jedoch große Aussichten für die Voraussage eines positiven Therapieansprechens. Daher scheint eine Weiterentwicklung und Vereinfachung der Diagnostik auf dieser Ebene aus unserer Sicht sinnvoll zu sein, damit dieser Parameter als Prädiktor genutzt werden kann.

Obwohl wir kein statistisch signifikantes Ergebnis errechneten zeigten sich höhere Werte für IL-13 in der Gruppe der Non Responder vor Therapiebeginn. Das weist darauf hin, dass dieser Befund in der Entscheidung für oder gegen die Therapie zukünftig von Bedeutung sein kann und in Zusammenschau mit den anderen gefundenen prädiktiven Faktoren bewertet werden sollte.

Beim Therapiemonitoring sehen wir nach unserer Auswertung eine Atemfunktionstestung, insbesondere die Spiroergometrie, als sinnvoll an. Sowohl die Abnahme des Atemwegwiderstandes in der Bodyplethysmographie als auch die Abnahme des intrathorakalen Gasvolumens, eine Verbesserung des maximalen Atemminutenvolumens und Atemzugvolumens in Ruhe, eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe in der Respondergruppe bei der Spiroergometrie beweisen dies. Hierbei handelt es sich zudem um relativ leicht und

standardisiert durchführbare Methoden mit minimal invasivem Charakter, die zu vergleichbaren Ergebnissen führen.

Eine Abnahme des Verbrauchs schnellwirksamer inhalativer β_2 -Sympathikomimetika ist zwar auch in unserer Studie, wie zuvor bereits beschrieben, belegt worden, kann aber in der Praxis maximal als Hinweis auf ein Nichtansprechen und nicht als ein sicherer Therapiemonitor gewertet werden. Es setzt eine hohe Patientencompliance und Mitarbeit des Einzelnen voraus und kann nicht sicher fehlerfrei überprüft werden.

Zwar kann als weiterer Therapiemonitor eine Messung des freien IgE erfolgen, dies lässt jedoch keine sichere Aussage zu, ob eine PatientIn als Responder oder Non Responder einzuordnen ist. Analog zum Gebrauch der inhalativen β_2 -Sympathikomimetika kann durch diese Untersuchung eher ein Rückschluss auf ein Nichtansprechen bei steigenden Werten des freien IgE gezogen werden. Die Messung des spezifischen absoluten IgE ist ebenso zu werten, ein Anstieg dessen entspräche eher einem Therapieversagen.

Zur Therapieüberprüfung kann nach unseren Ergebnissen eine Messung von eosinophilen Granulozyten, ECP und Annexin dienen. Wir fanden einen signifikanten Anstieg von Annexin bei den Respondern bei gleichzeitigem Sinken der Eosinophilen und ECP. Dies sollte im Verlauf durch weitere Untersuchungen bestätigt, untermauert und standardisiert werden.

Trotz der Beteiligung von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen bei der Pathogenese des Asthma bronchiale und der immunmodulatorischen Wirkungsweise von Omalizumab konnte im Rahmen unserer Untersuchungen auf dieser Ebene kein Parameter ermittelt werden, der als Prädiktor für eine effektive Omalizumabtherapie oder als Therapiemonitor dienen könnte. Auf der immunmodulatorischen Ebene fanden wir eine Bestätigung der vorab beschriebenen Senkung der B-Lymphozyten unter einer Omalizumabtherapie, die zwar sowohl bei den Respondern als auch bei den Non Respondern zu sehen war, aber nur bei den Respondern rechnerisch einen signifikanten Unterschied aufweist. Dieses stärkere Ansprechen der Responder auf Omalizumab lässt zwar zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund der unausreichenden Datenmenge keine sichere Ableitung auf ein effektives Therapiemonitoring zu, ist aber aus unserer Sicht ein zukünftig sehr vielversprechender

Parameter und belegt die Notwendigkeit weiterer Untersuchung auf der Ebene der Immunmodulation.

Letztendlich können wir in unserer Studie bereits zuvor beschriebene vermutete Faktoren wie das Alter einer PatientIn als Prädiktor für ein positives Therapieansprechen auf Omalizumab bestätigen. Wir haben weitere vielversprechende Faktoren zusammengetragen und zudem Untersuchungen zum Therapiemonitoring als sinnvoll bestätigen oder beschreiben können. Hier scheint ein Weiterverfolgen sehr erstrebenswert. In der Zukunft werden durch weitere retrospektive Untersuchungen die Prädiktoren und die Erfolgskontrolle der Omalizumabtherapie bestätigt und weiter evaluiert werden.

5.4. Ausblick

Omalizumab hat sich als Medikament zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale in zahlreichen Studien und auch im klinischen Einsatz bewährt. Im weiteren Verlauf wird durch die Zusammentragung der Daten der mit Omalizumab behandelten PatientInnen weiter eingrenzbar sein, welches Patientengut hauptsächlich von der Anti-IgE-Therapie profitieren kann.

Omalizumab ist nicht nur zur Behandlung des allergischen Asthmas einsetzbar. In zahlreichen Studien wird dessen Einsatz bei weiteren Erkrankungen überprüft, bei denen ein erhöhter IgE-Spiegel pathognomisch ist.⁹⁶ Ein Beispiel dafür ist die allergische Rhinitis, deren Symptome nachweislich durch Omalizumab vermindert werden.^{151,152} Bei der Polyposis nasi gibt es immer mehr Belege, dass Staphylokokkus aureus PatientInnen mit chronischer Rhinosinusitis und Polyposis nasi kolonisiert, dass die von S. aureus freigesetzten Enterotoxine als Superantigene agieren und somit eine topische multiklonale IgE-Bildung in Kombination mit einer schweren eosinophilen Entzündung induzieren.¹⁵³ Möglicherweise kann in der Zukunft auch die chronische allergische Rhinosinusitis, die mit dem ihr und dem Asthma bronchiale gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus der erhöhten Eosinophilenzahl im entzündlichen

Infiltrat einhergeht, durch eine Therapie mit Omalizumab erfolgreich behandelt werden.¹⁵⁴

Weiterhin gibt es Ansätze, die spezifische Immuntherapie mit Omalizumab zu kombinieren, um systemische Nebenwirkungen der SIT zu verhindern und möglicherweise die Wirksamkeit zu potenzieren.^{155,156} Die Ergebnisse zeigen konsistent, dass es einen additiven Therapieeffekt von Anti-IgE und der SIT gibt. Somit könnte die Kombinationstherapie von Omalizumab und SIT ein allergologisch hochinteressantes Therapiekonzept darstellen, da es zum einen erlaubt, PatientInnen diese Therapie zukommen zu lassen, die bisher aufgrund systemischer Reaktionen keine SIT erhalten konnten, und zum anderen ermöglichen kann, höhere Allergendosen in kürzeren Behandlungsintervallen zu applizieren.¹⁵⁷

Klinische Beobachtungen gibt es auch zur Wirksamkeit einer Anti-IgE-Antikörpertherapie bei Nahrungsmittelallergien, atopischer Dermatitis, Latexallergie und Mastozytose.^{103,158,159,160,161} Off-label Einsatz findet Omalizumab auch auf dem Gebiet der spontanen chronischen Urtikaria, bei der kein Therapieerfolg mittels der geltenden Therapierichtlinien erzielt werden kann.^{162,163} Positive Therapieversuche wurden zur induzierten Urtikaria (*Urticaria cholinergica*, *fasciitis* und *solaris*) publiziert.^{164,165,166} Hier liegen jedoch größtenteils Fallberichte über Kleingruppen oder Einzelbeispiele vor, weitere, größer ausgelegte Studien auf diesen Gebieten stehen noch aus. Die bisherigen Publikationen über den Einsatz von Omalizumab stellen jedoch eine große Hoffnung für die zukünftige Therapie auf dem Feld der PatientInnen mit Antihistamintherapie-refraktärer Urtikaria dar.

Als ein mögliches unerwünschtes Ereignis auf eine Omalizumabtherapie gilt das vermehrte Auftreten von Neoplasien, obwohl dieser Sachverhalt durch die aktuelle Studienlage nicht belegt werden konnte.¹⁰⁰ Ein kausaler Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und einer Anti-IgE-Therapie erscheint daher zwar unwahrscheinlich, aber eine weitere Evaluation dieses Sachverhaltes ist in der Zukunft zwingend erforderlich, um die Sicherheit des Medikamentes zu überprüfen und zu gewährleisten.

Zur Therapie des Asthma bronchiale sind weitere Therapieansätze Gegenstand der aktuellen Forschung. Die IgE haben ebenfalls neue Forschungen zur Therapie des Asthma bronchiale mittels Vaccinen als Ansatzpunkt. Dabei konnte im Gegensatz zu Omalizumab ein Vorteil bei der Behandlung chronischer Erkrankter durch deren nebenwirkungsarmes Profil und zusätzliche Reduktion von Nebenwirkungen der bisherigen antiasthmatischen Medikation (durch deren reduzierten Einsatz) postuliert werden.¹⁶⁷

Weiterhin gibt es Bestrebungen, verschiedene Interleukine als zentrale Mediatoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von allergischen Immunreaktionen zu blockieren.¹⁶⁸ Es gab erste Versuche mit einem humanisierten Anti-IL-4-Antikörper, Pascolizumab, der in einem Affenmodell für Asthma bronchiale eine Inhibition von Th2 Aktivierung und IgE-Produktion zeigte. In einer Phase-II-Studie am Menschen waren die Ergebnisse allerdings nicht repräsentativ, so dass eine Weiterentwicklung von Pascolizumab abgebrochen wurde.¹⁶⁹ Ein Antikörper gegen Il-5, zur Blockade der Reifung und Überlebenszeit der Eosinophilen und damit eine Therapieoption des Eingreifens in der Spätphase des Asthma bronchiale, konnte nicht den erwarteten Erfolg bestätigen.¹⁷⁰ Ansätze gibt es weiterhin für Il-13 und STAT-6.¹⁷¹ Einen weiteren Versuch stellt die Gabe von rekombinantem Il-12 dar, Ziel ist hier die Downregulation der Th2 Antwort. In Studien zeigte sich zwar ein Abfall der im Blut zirkulierenden Eosinophilen, jedoch nicht derer im Sputum sowie ebenfalls kein positiver Effekt auf die Hyperreagibilität der Atemwege bei insgesamt hohem Nebenwirkungsprofil.¹⁷² Trotz aktuell fehlender positiver Studienergebnisse bietet die Inhibition der Th2 Antwort der allergischen Pathogenese auf der Ebene der tragenden Zytokine einen hoffnungsvollen Kandidaten für zukünftige Entwicklungen und den Einsatz in der antiasthmatischen Therapie an.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	Einheit
AAD	Amino-Aktinomycin	
AG	Antigen	
AK	Antikörper	
APC	Antigen präsentierende Zellen	
AT	Anaerobe Schwelle	ml/kg/min
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	
BM	Bedarfsmedikation	
BF	Breath frequency / Atemfrequenz	1/min
cAMP	Zyklisches Adenosin-Monophosphat	
CD	Cluster of differentiation-Nomenklatur	
C _H	Konstante Abschnitte der schweren Ketten im IgE	
C _L	Konstante Abschnitte der leichten Ketten im IgE	
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease / Chronisch obstruktive Lungenkrankheit	
CRP	C-reaktives Protein	mg/l
CSF	Kolonie-stimulierende Faktoren	
C3a, C5a	Komplementfaktoren	
DAACO ₂	Arterio-alveoläre CO ₂ -Differenz	
DAAO ₂	Arterio-alveoläre O ₂ -Differenz	
ECF	Eosinophiler chemotaktischer Anaphylaxiefaktor	
ECP	Eosinophiles kationisches Protein	mg/l
EELV	Endexpiratorisches Lungenvolumen	l
EKG	Elektrokardiogramm	
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	
ELISPOT	Enzyme-linked immuno spot technique	
EPO	Eosinophilen Peroxidase	
EPX	Eosinophilen Protein X	

EQO ₂	Wirkungsgrad der O ₂ Ventilation	l
EQCO ₂	Wirkungsgrad der CO ₂ Ventilation	l
FACS	Fluorescence activated cell sorting / Durchflusszytometrie	
Fcε RI	Hochaffiner IgE-Rezeptor	
Fcε RII	Niedrigaffiner IgE-Rezeptor	
FEV ₁	Fossierte Einsekundenkapazität	l/sec
FIC	Fibroblasten induzierendes Zytokin / Fibroblast-induced cytokine	
FVC	Forced vital capacity / fossierter Vitalkapazität	l
GINA	Global Initiative For <i>Asthma</i>	
GIT	Gastrointestinaltrakt	
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten Kolonie-stimulierender Faktor	
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> / <i>humanes Leukozytenantigen-System</i>	
ICAM	<i>Interzelluläres Adhäsionsmolekül</i>	µg/l
ICS	Inhalatives Glukokorticoide	
Ig	Immunglobulin	
IGETE	Investigator Global Evaluation of Treatment Effectivness	
IL	Interleukin	pg/ml
IFN	Interferon	U/ml
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood	
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen	l
LABA	Langwirksames β ₂ -Sympathikomietikum	
LT	Leukotrien	
mAb	Monoklonaler Antikörper	
MBP	Major basic protein	
MCP	Chemotaktisches Monozyten Protein / Monocyte chemotactic protein	
MEF-50	Maximale expiratorische Atemstromstärke bei 50% der forcierten Vitalkapazität	l/sec
MHC	Major Histocompatibility Complex / Majorhistokompatibilitätskomplex	
MIP	Inflammatrisches Makrophagen Protein / Makrophage inflammatory protein	
NGF	Nerve Growth Factor	pg/ml
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen	

NT-3 / NT-4	Neurotrophin-3 / -4	
PAF	Plättchen-Aktivierungs-Faktor	
P_{alv}	Alveolardruck	mmHg
PaO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck	mmHg/sec
$PaCO_2$	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	mmHg/sec
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss	l/sec
P_M	Munddruck	mmHg
PG	Prostaglandin	
R	Respiratorischer Quotient	
RANTES / CCL5	Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted	
R_{AW}	Atemwegswiderstand	kPa*s/l
RIST	Radio-Immuno-Sorbent-Test	
R_{tot}	Totaler Atemwegswiderstand	kPa*s/l
SIT	Spezifische Immuntherapie	
SOCS	Suppressors of cytokine signalling	
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription	
Th	T-Helferzelle	
TNF	Tumornekrosefaktor	pg/ml
TLC	Totale Lungenskapazität	L
V_C	Vitalkapazität	L
V_D	Totraumventilation	L
VCO_2	Kohlendioxidabgabe	L
VCAM	Vasculäres Adhäsionsmolekül	
V_E	Atemminutenvolumen	L
V_E/VCO_2	CO ₂ -Atemäquivalent	L
V_E/VO_2	O ₂ -Atemäquivalent	L
V_f	Atemfrequenz	1/min
V_{fl}	Flow limitation	
V_H	Variable Abschnitte der schweren Ketten im IgE	
V_L	Variable Abschnitte der leichten Ketten im IgE	
VLA	Very late activation protein	
VO_2	Sauerstoffaufnahme	L
V_T	Atemzugvolumen	L
$V_T rest$	Atemzugvolumen in Ruhe	l

6.2. Abbildungsverzeichnis

1. Dichotomie der Th-Zellen nach sekretorischen Eigenschaften in Th1 und Th2 Lymphozyten (Seite 26)
2. Struktur des menschlichen IgE Moleküls (Seite 32)
3. Anti-IgE-Molekül, Omalizumab (Seite 35)
4. Altersstruktur der Gruppen Non Respondern und Responder, eingeteilt anhand des Therapieansprechens auf Omalizumab nach IGETE (Seite 59)
5. Atemwegswiderstand (R_{aw}) bei Non Respondern und Respondern vor und nach Therapie mit Omalizumab (Seite 60)
6. Prozentuale Änderung des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) bei Non Respondern und Respondern nach Therapie mit Omalizumab (Seite 61)
 - 7.1. Spezifisches perenniales IgE und spezifisches IgE absolut max bei Non Respondern und Respondern vor Therapie mit Omalizumab (Seite 63)
 - 7.2. Spezifisches IgE absolut max im Verhältnis zum Gesamt-IgE bei Non Respondern und Respondern vor Therapie mit Omalizumab (Seite 64)
8. ECP vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern (Seite 66)
9. B-Lymphozyten vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern (Seite 68)
10. Annexin, Annexin ohne 7AAD und 7AAD vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern (Seite 69)

11. Immunologische Veränderungen vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Non Respondern und Respondern (Seite 72)

6.3. Tabellenverzeichnis

1. Schweregradeinteilung des Asthma bronchiale bei Erwachsenen (Seite 17)
2. Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen (Seite 20)
3. Demographische Daten, Lungenfunktions- und Laborparameter vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Respondern und Non Respondern (Seite 58)
4. Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Respondern und Non Respondern (Seite 65)
5. Zelldifferenzierung und Immunstatus vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Respondern und Non Respondern (Seite 67)
6. Immunologische Parameter vor und nach Therapie mit Omalizumab bei Respondern und Non Respondern (Seite 70)
7. Spiroergometrische Daten vor und nach Therapie mit Omalizumab vs Kontrolle (Seite 74-75)

6.4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung der Dissertation begleitet und unterstützt haben.

In erster Linie bedanke ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Oliver Noga und PD Dr. med. Matthias Krüll, die mir die Dissertation zu diesem Thema und den damit verbundenen Zugang zu den erforderlichen Unterlagen und Daten ermöglichten.

Dr. Noga stand mir jederzeit mit Geduld und Zeit zur Seite, wurde nicht müde sich meinen Problemen zuzuwenden und schaffte es, meine manchmal blockierten Gedanken zu lösen und in die richtige Richtung zur Problemlösung zu lenken. Ihm ist es zu verdanken, dass mein Weg zum Abschluss der Dissertation trotz Umwegen ins Ziel geführt hat.

Bei dem Team der Asthma-Poliklinik bedanke ich mich für die Ermöglichung der Arbeit dort sowie die freundliche und positive Arbeitsatmosphäre.

Bei meinen Eltern, Christa und Dr. med. Peter Gogolka, bedanke ich mich für die Unterstützung zum Medizinstudium sowie ihre Geduld bei der nachfolgenden Doktorarbeit.

Ich bedanke mich bei Dr. med. Markus Uhle und Tania Hron für das Korrekturlesen der Arbeit sowie bei David Biene für das regelmäßige Bereitstellen von elektronischer Speicherkapazität der jeweils neusten Version der Arbeit. Zusätzlich bei Thoralf Noack für das Zusammenhalten und die Energie im Endspurt. Sie alle, und viele andere Freunde, haben mich zusätzlich regelmäßig ermutigt und durch ihr Verständnis unterstützt.

6.5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6.6. Literatur- und Quellenangaben

-
- ¹Pirquet v C: Allergie. Münchner Medizinische Wochenschrift 1906;30:1457-1458.
- ² Heppet W, Renz H, Röcken M: Allergologie. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1998.ISBN 3-540-61914-3.
- ³ Sicherer SH, Sampson HA: Food allergy. J Allergy Clin. Immunol. 117 (Suppl. 2),470-475(2006).
- ⁴ Coombs RRA, Gell PGH (Eds.): Clinical Aspects of Immunology. Chaper I. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1968.
- ⁵ Grevers G, Röcken M: Taschenatlas Allergologie. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2008.ISBN 978-3-13-117552-6.
- ⁶ Kambayashi T, Koretzky GA: Proximal signaling events in Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. J Allergy Clin Immunol. 2007 Mar;119(3):544-52; quiz 553-4.
- ⁷ Fadal RG: IgE-mediated hypersensitivity reactions. Otolaryngol Head Neck Surg. 1993 Sep;109(3 Pt 2):565-78.Review.
- ⁸ Averbek M, Gebhardt C,Emmrich F, et al: Immunologic principles of allergic disease. J Dtsch Dermatolog. Ges. 2007 Nov;5(11):1015-28.
- ⁹ Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, et al: Allergic contact dermatitis. Eur J Dermatol 2004;14:284-295.
- ¹⁰ Lemanske FR, Busse WW : Asthma : Clinical Expression and Molecular Mechanisms. J Allergy Clin. 2010 Feb;125(2 Suppl 2) :S95-102.
- ¹¹ Bentley AM, Durham SR, Kay AB: Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 1994 Sep-Oct;4(5):222-32.
- ¹² Finotto S, Galle PR, Neurath MF: Immunopathogenesis of bronchial asthma. Pneumologie. 2000 Sep;54(9):412-8.Review.German.
- ¹³ Grant EN, Wagner R, Weiss KB: Observations on emerging patterns of asthma in our society. J Allergy Clin Immunol. 1999 Aug;104(2 Pt 2):S1-9.

-
- ¹⁴ Schmidt M: Bronchial asthma. Update 2006. *Internist (Berl)*. 2006 Aug;47(8):835-50.
- ¹⁵ Kroegel C.: Asthma bronchiale. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2002. ISBN 3-13-104732-1.
- ¹⁶ Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32.
- ¹⁷ Zhong NS: New insights into risk factors of asthma. *Respirology*. 1996 Sep;1(3):159-66.
- ¹⁸ Kaiser HB: Risk factors in allergy/asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2004 Jan-Feb;25(1):7-10. Review.
- ¹⁹ Renz H, Blümer N, Virna S, et al: The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:30-48. Review.
- ²⁰ Beisswenger C, Kandler K, Hess C, et al: Allergic airway inflammation inhibits pulmonary antibacterial host defense. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1833-7.
- ²¹ Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Evidenzbasierte Therapieleitlinien. Asthma bronchiale. Therapieempfehlungen, 2. Auflage, 2004. ISBN 3-7691-0446-3.
- ²² Buhl R, Berdel D, Criée C-P, et al: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006;60:139-183.
- ²³ Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2011. Available from: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2011.pdf.
- ²⁴ Barnes PJ: Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005 Aug; 25(3):451-68. Review.
- ²⁵ Barnes PJ, Pedersen S: Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids. New Developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-53.
- ²⁶ Soresi S, Togias A: Mechanism of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2006 Mar-Apr;27(2Suppl 1):S15-23. Review.
- ²⁷ D'Amato G: Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol*. 2006 Mar 8;533(1-3):302-7. Epub 2006 Feb 7.

-
- ²⁸ Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al: The effect of an anti-IgE-monoclonal antibody on the early- And late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-1834.
- ²⁹ Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al: Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1695-707.
- ³⁰ Nishimura M, Koga T, Kamimura T, et al: Comparison of Leukotriene receptor antagonists and anti-histamines as add-on therapy in patients with asthma complicated by allergic rhinitis. *Kurume Med J*. 2011;58(1):9-14.
- ³¹ Barnes PJ: Drugs for asthma. *Br J Pharmacology*. 2006 Sep;147 Suppl 1:S297-303.
- ³² Abholz HH, Berdel D, Buhl R, et al: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Träger: Bundesärztekammer, Kassenärztliche Vereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2. Auflage, Version 1.2, November 2010, basierend auf der Fassung von Dezember 2009:32.
- ³³ National Heart , Lung and Blood Institute (NHLBI). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007.2007[cited: 2010 Nov 19]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
- ³⁴ Kips JC, O'Conner BJ, Inman MD, et al: A Long-term Study of the Antiinflammatory Effects of Low-Dose Budesonide Plus Formeterol versus High-dose Budenosid in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:996-1001.
- ³⁵ Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001186. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*.2010;(8):CD001186.
- ³⁶ Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005 Mar;60(3):309-16.
- ³⁷ Chipps B, Buhl R, Beeh KM, et al: Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006 Nov;22(11):2201-8.
- ³⁸ Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al: Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights an reality surveys. *J Allergy Clin. Immunol* 2004 Jul;114(1):40-7.

-
- ³⁹ Heaney LG, Robinson DS: Severe asthma treatment: need for characterising patient. *Lancet*. 2005 March 12-18;365(9463):974-6.
- ⁴⁰ Zeldin DC, Eggleston P, Chapman M, et al: How exposures to biological influence the induction an incidence of asthma: *Environ Health Perspect*. 2006 Apr;114(4):620-6.
- ⁴¹ Renaud JC: New insights into the role of cytokines in asthma. *J Clin Pathol*. 2001 Aug;54(8):577-89.
- ⁴² Mosmann TR, Coffman RL: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-73.
- ⁴³ Maggi E: The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology*. 1998 Jan;3(4):233-44. Review.
- ⁴⁴ Mosmann TR, Sad S: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today*. 1996 Mar;17(3):138-46.
- ⁴⁵ Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. 1998 Mar 19;392(6673):245-52.
- ⁴⁶ Broide DH, Finkelman F, Bochner BS, et al: Advances in mechanism of asthma, allergy, and immunology in 2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):689-95.
- ⁴⁷ Vermaelen K, Pauweis R: Pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Sep 1;172(5):530-51. Epub 2005 May 5.
- ⁴⁸ Lambrecht BN, Hammad H: The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):835-43.
- ⁴⁹ Dodge IL, Carr MW, Cernadas M, et al: IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes Th1 immune response. *J Immunol*. 2003 May 1;170(9):4457-64.
- ⁵⁰ Trinchieri G: Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*. 2003 Feb;3(2):133-46.
- ⁵¹ Drazen JM, Evans JF, Stevens RL, et al: Inflammatory effector mechanisms in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jul;152(1):403-7.
- ⁵² Lommatzsch M, Julius P, Kuepper M, et al: The courses of allergen-induced leukocyte infiltration in human and experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006

Jul;118(1):91-7. Epub 2006 Apr 27.

- ⁵³ Marone G, Triggiani M, Genovese A, et al: Role of human mast cells and basophils in bronchial asthma. *Adv Immunol.* 2005;88:97-160.
- ⁵⁴ Xiang Z, Nilsson G. IgE receptor-mediated release of nerve growth factor by mast cells. *Clin Exp Allergy* 2000;30(10):1379-86.
- ⁵⁵ Virchow JC, Julius P, Lommatzsch M, et al: Neurotrophins are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):2002-5.
- ⁵⁶ Hamelmann E, Gelfand EW: IL-5-induced airway eosinophilia—the key to asthma? *Immunol Rev.* 2001 Feb;179:182-91.
- ⁵⁷ Nassenstein C, Braun A, Erpenbeck VJ, et al: The neurotrophins nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 are survival and activation factors for eosinophils in patients with allergic bronchial asthma. *J Exp Med.* 2003 Aug 4;198(3):455-67.
- ⁵⁸ Stafford S, Li H, Forsythe PA, et al: Monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3)/ fibroblast-induced cytokine (FIC) in eosinophilic inflammation of the airways and the inhibitory effects of an anti-MCP-3/FIC antibody. *J Immunol.* 1997 May 15;158(10):4953-60.
- ⁵⁹ Alam R, Forsythe PA, Stafford S, et al: Macrophage inflammatory protein-1 alpha activates basophils and mast cells. *J Exp Med.* 1992 Sep 1;176(3):781-6.
- ⁶⁰ Corry DB, Kheradmand F: Biology and therapeutic potential of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway in asthma. *Am J Respir Med.* 2002;1(3):185-93. Review.
- ⁶¹ Chomarat P, Banchereau J: An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur Cytokine Netw.* 1997 Dec;8(4):333-44. Review.
- ⁶² Kim CK, Kita H, Callaway Z, et al: The roles of Th2 cytokine and CC Chemokine in children with stable asthma: potential implication in eosinophil Degranulation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Jun;21(4 Pt 2):e697-704. Epub 2010 Apr 27.
- ⁶³ Venkayya R, Lam M, Willkom M, et al: The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyperresponsiveness through direct effects on resident airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002 Feb;26(2):202-8.
- ⁶⁴ Hamelmann E, Wahn U, Wahn V: Immunmodulation in der Allergie- und Asthmatherapie. Bremen:

UNI_MED Verlag AG, 2006. ISBN 3-89599-729-3.

- ⁶⁵ Hohn A, Leibrock J, Bailey K, et al: Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/ brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 1989;341(6238):149-52.
- ⁶⁶ Quarcoo D, Schulte-Herbrüggen O, Lommatzsch M, et al: Nerve growth factor induces increased airway inflammation via a neuropeptide-dependent mechanism in a transgenic animal model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1146-51.
- ⁶⁷ Rochlitzer S, Nassenstein C, Braun A: The contribution of neurotrophins to the pathogenesis of allergic asthma. *Biochem Soc Trans*. 2006 Aug;34(Pt4):594-9.Review.
- ⁶⁸ Nassenstein C, Dawbarn D, Pollock K, et al: Pulmonary distribution, regulation and functional role of Trk receptors in a murine model of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Sep;118(3):597-605.
- ⁶⁹ Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitzer S, et al: Neurotrophic factors – a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases? *Curr Med Chem*. 2007;14(22):2318-20.Review.
- ⁷⁰ Ishizaka K, Ishizaka T: Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967 Dec;99(6):1187-98.
- ⁷¹ Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasser LJ: Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: review of the IgE molecule and clinical efficacy. *J Allergy and Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):375-85. Review.
- ⁷² Schulman ES: Development of a monoclonal anti-immunglobulin E Antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 15;164 (8 Pt 2):S6-11. Review.
- ⁷³ Garman SC, Wurzburg BA, Tarchevskaya SS, et al: Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high-affinity receptor Fc epsilonRI alpha. *Nature*. 2000 Jul 20;406(6793):259-66.
- ⁷⁴ Conner ER, Saini SS: The immunglobulin E receptor: expression and regulation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005 May; 5(3):191-6.
- ⁷⁵ Strunk RC, Bloomberg GR: Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2689-95.

-
- ⁷⁶ Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al: The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3):459-65.Review.
- ⁷⁷ Nissim A, Chernajovsky Y: Historical development of monoclonal antibody therapeutics. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(181):3-18.
- ⁷⁸ Köhler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975 Aug 7;256(5517):495-497. Nachdruck in: *J. Immunol*. 2005 Mar 1; 174(5):2453-5.
- ⁷⁹ Goding JW: Antibody production by hybridomas. *J. Immunol Methods* 39,285-308 (1980).
- ⁸⁰ Dodig S, Richter D, Cepelak I, et al: Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis. *Acta Pharm*. 2005 Jun;55(2):123-38.Review.
- ⁸¹ Noga O, Hanf G, Kunkel G: Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003 May;131(1):46-52.
- ⁸² Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al: Effects of treatment with anti-immunglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Sep 15;170(6):583-93.Epub 2004 Jun 1.
- ⁸³ D'Amato G, Perticone M, Buccioni E, et al: Treating moderate-to-severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab). An update. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;42(4):135-40.
- ⁸⁴ Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, et al: Anti-immunglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005 Apr;35(4):408-16.
- ⁸⁵ Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, et al: Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151(4):275-84. Epub 2009 Oct 22.
- ⁸⁶ Noga O, Hanf G, Bachmann I, et al: Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1493-9. Epub 2006 Apr 27.
- ⁸⁷ Fahy JV: Anti-IgE: lessons learned from effects on airway inflammation and asthma exazerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;117(6):1230-2.

-
- ⁸⁸ Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al: Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcεpsilon1 expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):527-30.
- ⁸⁹ Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al: Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody.rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Dec 23;34(26):1966-73.
- ⁹⁰ Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al: Efficacy and safety of a recombinant anti-immunglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004 Apr;34(4):632-8.
- ⁹¹ Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al: Efficacy and tolerability of anti-immunglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*.2004 Jul;59(7):698-700.
- ⁹² Corren J, Casale T, Deniz Y, et al: Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan;111(1):87-90.
- ⁹³ Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, et al: Efficacy of omalizumab, an anti-immunglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(4):233-40.
- ⁹⁴ Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, et al: Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1378-86.
- ⁹⁵ Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, et al: Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE traetment efficacy evaluation. *Allergy*. 2006 Mar;6(3);298-302.
- ⁹⁶ Pesko LJ: Omalizumab has a place in therapy for asthma disease management. *J Manag Care Pharm*. 2009 Apr;15(3):284-8.
- ⁹⁷ Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF et al: Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011 Jan;27(1):163-9. Epub 2010 Dec 2.
- ⁹⁸ Deniz YM, Gupta N: Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Aug;29(1):31-48.
- ⁹⁹ Kim HL, Leigh R, Becker A: Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 Dec 3;6(1):32.
- ¹⁰⁰ Ran RA, Corren J: Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Mar 15.

-
- ¹⁰¹ Casala TB, Busse WW, Kline JN, et al: Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jan;117(1):134-40. Epub 2005 Dec 2.
- ¹⁰² Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al: Efficacy and tolerability of anti-immunglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004 Jul; 59(7):709-17.
- ¹⁰³ Morjaria JB, Polosa R: Off-laber use of omalizumab in non-asthma conditions: new opportunities. *Expert Rev Respir Med.* 2009 Jun;3(3):299-308.
- ¹⁰⁴ Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al: Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007;101:1483-1492.
- ¹⁰⁵ Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al: Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment) INNOVATE. *Allergy* 2005 Mar;60(3):309-16.
- ¹⁰⁶ Jones J, Shephert J, Hartwell D, et al: Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma. *Health Technol Assess.* 2009 Sep; 13 Suppl 2:31-9.
- ¹⁰⁷ Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al: Global strategy for asthma management and prevention. GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008 Jan;31(1):143-78.
- ¹⁰⁸ Buhl R, Hanf G, Soler M, et al: The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002 Nov;20(5):1088-94.
- ¹⁰⁹ Noga O, Hanf G, Kunkel G, et al: Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146(1):66-70. Epub 2007 Dec 14.
- ¹¹⁰ Solèr M, Matz J, Townley R, et al: The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-261.
- ¹¹¹ Buhl, R, Solèr M, Matz J, et al: Omalizumab provides long-term control in patients with moderate to severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:73-78.
- ¹¹² American Association of Respiratory Care (AARC): Clinical Practice Guideline: Body Plethysmography: 2001 revision & update. *Respir Care* 2001;46(5):506-513.
- ¹¹³ Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur*

Respir J 2005;26(5):948-68.

- ¹¹⁴ Gläser S, Noga O, Koch B, et al: Impact of pulmonary hypertension on gas exchange and exercise capacity in patients with pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009;103(2):317-24. Epub 2008 Sep 18.
- ¹¹⁵ Koch B, Schaper C, Ittermann T, et al: Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study. *Eur Respir J* 2009;33(2):389-97. Epub 2008 Sep 3.
- ¹¹⁶ Ibelgaufts H: Dictionary of cytokines. 1. Auflage. Editiones Roche Basel, Switzerland. VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1995. ISBN 3-907770-36-6.
- ¹¹⁷ Ibelgaufts H: COPE, Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopedia. Version 26.7 (Spring 2011 Edition). <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>.
- ¹¹⁸ Schmidt RF, Lang F: Physiologie des Menschen. 30. Auflage, Heidelberg: Springer Verlag, 2007. ISBN 978-3-540-32908-4.
- ¹¹⁹ Haber P: Lungenfunktion und Spiroergometrie: Interpretation und Befunderstellung. 2. Auflage. Wien, New York. Springer Verlag. 2007. ISBN 978-3-211-36734-6.
- ¹²⁰ Kroidl RF, Schwarz S, Lehnigk B: Kursbuch Spiroergometrie. 1. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart, 2007. ISBN 3-13-143441-4.
- ¹²¹ Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al: Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29(1):185-209.
- ¹²² Engvall E, Perlman P: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*. 1971 Sep;8(9):871-4.
- ¹²³ Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, et al: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Immunology*, 5th ed., pp. 148-150. W.H. Freeman, New York, 2003, ISBN 0-7167-4947-5.
- ¹²⁴ Shapiro HM: Practical Flow Cytometry, 4th ed. New York, Wiley-Liss, 2003.
- ¹²⁵ Renz H: Praktische Labordiagnostik. 1. Auflage. Berlin, New York: De Gruyter Verlag, 2009. ISBN-10 3110195767.
- ¹²⁶ Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS: Immunological methods for quantifying free and total serum IgE

-
- levels in allergy patients receiving Omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods*. 2005 Aug;303(1-2):81-91.
- ¹²⁷ Hamilton RG: Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S284-96.
- ¹²⁸ Rieger C, van der Hardt H, Sennhauser FH, et al: *Pädiatrische Pneumologie*. 2. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2004. ISBN 3-540-43627-8.
- ¹²⁹ Szeinbach SL, Barnes JH, Sullivan TJ, et al: Precision and accuracy of commercial laboratories' ability to classify positive and/or negative allergen-specific IgE results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001 Apr;86(4):373-81.
- ¹³⁰ Altman DG: *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall 1991.
- ¹³¹ Bortz J, Lienert GA: *Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung*. 3. aktualisierte und bearbeitete Auflage. Springer Medizinverlag Heidelberg, 2008. ISBN 978-3-540-75737-5.
- ¹³² Harms V: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation: Eine leicht verständliche Einführung*. 7th edition revised. Lindhört: Harms 1998.
- ¹³³ Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD: The cost and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy*. 2010 Sep;65(9):1141-8. Epub 2010 Feb 10.
- ¹³⁴ Walker S, Monteil M, Phelan K, et al: Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003559. Review.
- ¹³⁵ Breekveldt-Postma NS, Erkens JA, Aalbers R, et al: Extent of uncontrolled disease and associated medical costs in severe asthma – a PHARMO study. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):975-83. Epub 2008 Feb 15.
- ¹³⁶ Brown R, Turk F, Dale P, et al: Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007 Feb;62(2):149-53.
- ¹³⁷ Ledford DK: Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2009 Jul;9(7):933-43.
- ¹³⁸ Roche WR, Beasley R, Williams JH, et al: Subepithelial fibrosis in bronchi of asthmatics. *Lancet II* (1989) 520-523.
- ¹³⁹ Kitch BT, Levy BD, Fanta CH: Late onset asthma: epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*.

2000 Nov;17(5):385-97.

- ¹⁴⁰ Finn A, Gross G, van Bavel J, et al: Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2),278-84.
- ¹⁴¹ Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, et al: Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006 Feb;96(2),316-26.
- ¹⁴² Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, et al: Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Pharmacol.* 2009 Jul;68(1):61-76.
- ¹⁴³ Kom S, Haasler I, Jung M, et al: Freies IgE im Verlauf bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma unter Therapie mit Omalizumab. Abstract-CD 52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.v.; 07.-10.April 2011, Dresden.
- ¹⁴⁴ Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al: Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:107-13.
- ¹⁴⁵ Massanari M, Holgate ST, Busse WW, et al: Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med.* 2010 Feb;104(2):188-96. Epub 2009 Oct 20.
- ¹⁴⁶ Leckli MJ, ten Brinke A, Khan J, et al: Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356:2144-2148.
- ¹⁴⁷ Kariyawasam HH, Robinson DS. The role of eosinophiles in airway tissue remodelling in asthma. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:681-686.
- ¹⁴⁸ Van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, et al: Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy.* 2009 Jan;64(1):72-80. Epub 2008 Dec 12.
- ¹⁴⁹ Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, et al: Omalizumab decreases IgE-release and induced changes in cellular immunity in patient with allergic asthma. *Allergy.* 2006 Sep;61(9):1141-4.
- ¹⁵⁰ Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principles of exercise testing and interpretation: including

-
- pathophysiology and clinical applications. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
- ¹⁵¹ Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al: Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Dec 19;286(23):2956-67.
- ¹⁵² Kopp MV: Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Apr;11(2):101-6.
- ¹⁵³ Zhang N, Gevaert P, van Zele T, et al: An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2005 Sep;43(3):162-8. Review.
- ¹⁵⁴ Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, et al: Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):257-8.
- ¹⁵⁵ Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al: Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):274-80.
- ¹⁵⁶ Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al: Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):134-40. Epub 2005 Dec 2.
- ¹⁵⁷ Massanari M, Nelson H, Casale T, et al: Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2):383-9.
- ¹⁵⁸ Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al: A Phase II randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar 10.
- ¹⁵⁹ Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, et al: Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008 Sep-Oct;29(5):530-7.
- ¹⁶⁰ Ben-Shoshan M: Omalizumab: not only for asthma. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2(3):191-201.
- ¹⁶¹ Douglass JA, Carroll K, Voskamp A, et al: Omalizumab is effective in treating systemic mastocytosis in a nonatopic patient. *Allergy*. 2010 Jul;65(7):926-7. Epub 2009 Nov 4.
- ¹⁶² Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al: Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep; 126(3):655-6. Epub 2010 Jul 31.
- ¹⁶³ Maurer M, Altrichter S, Ardelean E, et al: Therapeutic alternatives for antihistamine-refractory urticaria.

Hautarzt. 2010 Sep;61(9):765-9.

- ¹⁶⁴ Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, et al: Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunglobulin E therapy. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):247-9.
- ¹⁶⁵ Krause K, Ardelean E, Margerl M, et al: Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunglobulin E therapy. *Allergy*. 2010 Nov;65(11):1494-5.
- ¹⁶⁶ Güzeltbey O, Ardelean E, Magerl M, et al: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunglobulin E therapy. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1563-5.
- ¹⁶⁷ Peng Z: Vaccines targeting IgE in the treatment of asthma and allergy. *Hum Vaccin*. 2009 May;(5):302-9. Epub 2009 May 18. Review.
- ¹⁶⁸ Long AA: Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. ;Abs. 2009 May-Jun;1(3):237-46. Epub 2009 May. Review.
- ¹⁶⁹ Hart TK; blackburn MN, Brigham-Burke M, et al: Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol* 2002;130:93-100.
- ¹⁷⁰ Kips JC, O'Conner BJ, Langley SJ, et al: Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655-9.
- ¹⁷¹ Oh CK, Geba GP, Molfino N: Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma. *Eur respire Rev*. 2010 Mar 1;19(115):46-54.
- ¹⁷² Bryan SA, O'Conner BJ, Matti S, et al: Effects of recombinant human interleukin-12 on eosiophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2149-53.