

Biologika bei atopischen Erkrankungen: Indikationsstellung, Nebenwirkungsmanagement und neue Entwicklungen

U. Jappe^{1,2}, H. Beckert³, K.-C. Bergmann⁴, A. Gülsen², L. Klimek⁵, S. Philipp⁶, J. Pickert⁷, M. Rauber-Ellinghaus⁸, H. Renz⁹, C. Taube³, R. Treudler¹⁰, M. Wagenmann¹¹, T. Werfel¹², M. Worm¹³ und T. Zuberbier¹⁴

¹Forschungsgruppe Klinische und Molekulare Allergologie des Forschungszentrums Borstel, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), ²Interdisziplinäre Allergie-Ambulanz, Medizinische Klinik III, Universität zu Lübeck, ³Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen-Ruhrlandklinik, Essen, ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, korporatives Mitglied von Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health, ⁵Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, ⁶Hautarztpraxis Dr. Markus Friedrich/Dr. Sandra Philipp, Oranienburg, ⁷Abteilung für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen & Marburg, Standort Marburg, ⁸Experimentelle Dermatologie und Allergologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, ⁹Institute of Laboratory Medicine, Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC), Philipps Universität Marburg, Member of the German Center for Lung Research (DZL) Marburg, ¹⁰Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie – Comprehensive Allergy Centre, Universitätsmedizin Leipzig, ¹¹HNO-Klinik, Universitätsklinikum Düsseldorf, ¹²Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie Medizinische Hochschule Hannover, ¹³Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Campus Mitte, Universitätsmedizin Berlin, ¹⁴Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Comprehensive Allergy Center Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

Allergie-Diagnostik – Anti-Drug-Antikörper – COVID 19 – Hypersensitivitätsreaktion – Impfung – Nahrungsmittelallergie – off-label-use – Schwangerschaft

Key words

allergy diagnostics – anti-drug-antibodies – COVID 19 – hypersensitivity reactions – vaccination – food allergy – off-label-use – pregnancy

Biologika bei atopischen Erkrankungen: Indikationsstellung, Nebenwirkungsmanagement und neue Entwicklungen

Mit den Biologika stehen zunehmend mehr Therapeutika zur Verfügung, die zielgerichtet bestimmte Schaltstellen im Pathomechanismus immunologisch dominanter Erkrankungen adressieren. Damit steht mehr die individuelle Krankheitsausprägung des einzelnen Patienten im Fokus der Diagnostik und Therapie (Präzisionsmedizin). Bezüglich der unterschiedlichen Phänotypen atopischer Erkrankungen war das schwere Asthma die erste Entität, für die Biologika zugelassen wurde, gefolgt von Urtikaria, und schließlich der atopischen Dermatitis und der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen. Die Erfahrungen in der Therapie des schweren Asthma bronchiale machten deutlich, dass die Intensität des Ansprechens auf eine Biologikatherapie entscheidend von der Qualität der klinischen und immunologischen Phänotypisierung der Patienten abhängt, wobei diese Unterscheidung z. T. schwierig sein kann und sich verschiedene Phänotypen durchaus überlagern können. Das gilt auch für unterschiedliche Erkrankungen des atopischen Formenkreises, da Patienten in jeweils entsprechend unterschiedlicher Ausprägung unter mehreren atopischen Krankheiten gleichzeitig leiden können. Es bilden sich bereits Biologika heraus, die eine geeignete Therapie für das allergische Asthma bronchiale, das häufig gemeinsam mit einer schweren Neurodermitis auftritt, sowie die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen darstellen können. In der Praxis stellt sich dennoch zunehmend die Frage nach möglichen Biologika-Kombinationen zur Therapie komplexer Krankheitsbilder einzelner Patienten. Dabei gilt es, das Nebenwirkungsprofil zu beachten, zu denen auch Hypersensitivitätsreaktionen gehören, deren diagnostisches und logistisches Management eine sichere und effiziente Therapie der Grunderkrankung zum Ziel haben muss. Erhöhte Aufmerksamkeit gilt auch für

Erstpublikation in Allergologie select, mit freundlicher Genehmigung der Autoren

Zitierung:

Jappe U, Beckert H, Bergmann K-C et al. Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management and new developments. Allergol Select. 2021 Jan 5; 5: 1-25. DOI 10.5414/ALX02197E.

eine Biologikatherapie bei Schwangerschaften und geplanten (planbaren) Impfungen sowie bestehenden Infektionen, wie zum Beispiel die SARS-CoV-2-Infektion. Vor dem Start einer Biologikatherapie sollten der Immunstatus in Bezug auf chronische Virus- und bakterielle Infektionen geprüft und gegebenenfalls vor Therapieeinleitung der Impfstatus aufgefrischt bzw. fehlende Impfungen nachgeholt werden. Derzeit liegen verlässliche Daten zum Effekt von Biologika auf die immunologische Situation der SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 nicht vor. Daher ist die Erforschung und Entwicklung geeigneter Diagnostikverfahren zur Erfassung immunologisch bedingter Nebenwirkungen sowie der Erfassung potenzieller Therapie-Responder und -Non-Responder von großer Bedeutung.

Biologics for atopic diseases: Indication, side effect management and new developments

With the advent of biologicals, more and more therapeutics are available that specifically address specific switch points in the pathomechanism of immunologically dominated diseases. Thus, the focus of diagnostics and therapy (precision medicine) is more on the individual disease characteristics of the individual patient. Regarding the different phenotypes of atopic diseases, severe asthma was the first entity for which biologicals were approved, followed by urticaria, and finally atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Experience in the treatment of severe bronchial asthma has shown that the intensity of the response to biological therapy depends on the quality of clinical and immunological phenotyping of the patients. This also applies to different diseases of the atopic form, as patients can suffer from several atopic diseases at the same time, each with different characteristics. Biologicals are already emerging that may represent a suitable therapy for allergic bronchial asthma, which often occurs together with severe neurodermatitis, and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. In practice, however, the question of possible combinations of biologicals for the therapy of complex clinical pictures of individual patients is increasingly arising. In doing so, the side effect profile must be taken into account, including hypersensitivity reactions, whose diagnostic and logistical management must aim at a safe and efficient therapy of the underlying disease. Increased attention must also be paid to biological therapy in pregnancy and planned (predictable) vaccinations as well as existing infections, such as SARS-CoV-2 infection. Before starting a biological therapy, the immune status should be checked with regard to chronic vi-

ral and bacterial infections and, if necessary, the vaccination status should be refreshed or missing vaccinations should be made up for before starting therapy. Currently, reliable data on the effect of biologicals on the immunological situation of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 are not available. Therefore, research and development of suitable diagnostic methods for detection of immunologically caused side effects as well as detection of potential therapy responders and non-responders is of great importance.

Einleitung

Die zunehmende Aufklärung von Pathomechanismen onkologischer und entzündlicher Erkrankungen auf zellulärer und molekularer Ebene und die Erkenntnis, dass nicht mehr nur die Erkrankung selbst, sondern der individuelle Patient der Fokus der Diagnostik und Therapie sein muss (Präzisionsmedizin), hat in den letzten Jahren zur Entwicklung von zielgerichteten Therapeutika geführt (*target treatments*). Bei den sogenannten Biologika handelt es sich um Substanzen, die Akteure des menschlichen Organismus/Immunsystems imitieren und das Immunsystem auf unterschiedliche Weise modulieren können.

Die Biologika, die Gegenstand dieser Übersichtsarbeit sind, setzen sich hauptsächlich aus Wirkstoffen folgender Substanzgruppen zusammen: monoklonale Antikörper (mAB), Zytokine und Fusionsproteine. Sie wirken gezielt über die Bindung an Rezeptoren (Aktivierung bzw. Inhibierung) bzw. über die Komplexierung aktiver Strukturen mit dem Ziel ihrer Wirkungsauflösung (Zytokin- und Antikörper-Inhibitoren).

Die mAB können Chimäre sein, d. h. sie bestehen aus menschlichen und murinen Anteilen. Aufgrund ihrer relativ hohen Immunogenität (< 50 – 75% human) und um die Effizienz zu erhöhen, wurden aber zusehends mehr humanisierte bzw. humane mAB hergestellt und zugelassen.

Fusionsproteine sind im Wesentlichen Konstrukte aus einem löslichen Protein und einem IgG1-Antikörperfragment (Fc-Teil) und können somit je nach Konstruktionsdesign einen Liganden oder einen Rezeptor darstellen, der eine hohe Affinität zum entsprechenden Target hat.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen „schwierigem“ und „schwerem“ Asthma. Patienten mit schwerem Asthma sollten für den möglichen Einsatz eines monoklonalen Antikörpers evaluiert werden

Die Tatsache, dass Biologika gemäß ihren Zielstrukturen konstruiert werden, sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass die jeweiligen Wirkmechanismen noch nicht bis ins letzte Detail aufgeklärt und verstanden sind. Die immunmodulierenden Eigenschaften sind z. T. verantwortlich für immunologische unerwünschte Reaktionen wie Überempfindlichkeits- bzw. Hypersensitivitäts-Reaktionen, Induktion von Autoimmunerkrankungen und Immundefizienz, und es sind für einige Biologika auch nicht immunologische Nebenwirkungen bekannt geworden, wie zum Beispiel die akneiformen Exantheme unter Cetuximab. Unter den immunologischen Nebenwirkungen zählen das Cytokine Release Syndrome („Zytokinsturm“) und die Anaphylaxie zu den gefährlichsten.

Zu den entzündlichen Erkrankungen, die bereits erfolgreich mit Biologika behandelt werden, zählen Psoriasis (und die Psoriasis-Arthritis), Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen, chronische Urtikaria, Asthma, chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen und die atopische Dermatitis.

Im Folgenden wird die Biologikatherapie der atopischen Erkrankungen dargestellt und Neuzulassungen bzw. zu erwartende Zulassungen kurz beschrieben.

Biologikatherapie des Asthma bronchiale

Biologika werden zur Behandlung von Patienten mit bestimmten Phänotypen des schweren allergischen Asthmas eingesetzt. Bereits 2005 wurde Omalizumab mit dieser Indikation zugelassen. Inzwischen sind weitere Biologika für die Behandlung von Patienten mit bestimmten Asthmaformen verfügbar. Dazu gehören Antikörper, die IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab), den IL-5 Rezeptor (Benralizumab) oder die IL-4 Rezeptor alpha Kette (Dupilumab) blockieren [1].

Die Anwendungen dieser Biologika sind bisher den Patienten mit einem schweren Asthma vorbehalten. Es gibt allerdings keine allein gültige Definition des schweren Asthmas. Mehrere unterschiedliche Ansätze wurden publiziert, um die Patientengrup-

pe „schweres Asthma“ zu definieren. Der wesentliche Grundsatz der Definitionen ist dabei das Vorliegen eines unkontrollierten Asthmas trotz einer hochdosierten inhalativen antientzündlichen Therapie (inhalative Kortikosteroide) in Kombination mit einem weiteren Controller (zum Beispiel langwirksame Beta-2-Sympathomimetika). Auswertungen von Versicherungs- und Krankenkassendaten lassen vermuten, dass diese Definition ca. 3 – 4% der Patienten mit Asthma betrifft [2, 3]. Unkontrolliertes Asthma kann dabei durch Fragebögen (Asthma Control Test oder Asthma-Control-Questionnaire), das Vorliegen von akuten Verschlechterungen (Exazerbationen), stationäre Behandlungen aufgrund einer Exazerbation und eine eingeschränkte Lungenfunktion objektiviert werden. Wichtig ist dabei die Unterscheidung von Patienten mit „schwierigem“ Asthma von Patienten mit „schwerem“ Asthma [4]. Bei einem Großteil der Patienten, die trotz hochdosierter ICS Therapie nicht kontrolliert sind, können Faktoren identifiziert werden, welche Ursache für die schlechte Symptomkontrolle sind. Dazu gehören eine inadäquate Medikamenteneinnahme (zum Beispiel insuffiziente Inhalationstechnik, fehlende Adhärenz), eine nicht identifizierte oder nicht behandelte Komorbidität (zum Beispiel Schlafapnoe, Adipositas, Reflux, chronische Rhinosinusitis) oder weiter persistierende Triggerfaktoren (Allergenquellen im Umfeld). Bei diesen Patienten stehen das Management und die Korrektur dieser Faktoren im Vordergrund, und es kann bei einem großen Teil der Patienten dadurch eine Kontrolle der Erkrankung auch ohne Einsatz von Biologika erreicht werden. Bleiben Patienten trotz Evaluation und Behandlung der oben genannten Faktoren weiterhin symptomatisch, liegt ein schweres Asthma vor. Diese Patienten sollten dann für den möglichen Einsatz eines monoklonalen Antikörpers evaluiert werden.

Nationale und internationale Leitlinien empfehlen klar, dass bei einer möglichen Antikörpertherapie [5, 6] diese unbedingt einer Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden vorgezogen werden sollte. Auch bei Patienten mit Asthma führt eine längere und wiederholte Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden zu entsprechenden Nebenwirkungen [3, 7].

Die Biologikatherapie des steroidpflichtigen Asthmas kann eine Reduktion der systemischen Steroide bewirken – teilweise bis zum kompletten Absetzen. Trotz reduzierter Steroiddosis kam es in den entsprechenden Studiengruppen zu weniger Exazerbationen

Die Diagnose Asthma umfasst Patienten mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen und differenten immunologischen Veränderungen. Um Patienten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen mit einer Biologikabehandlung haben, zu identifizieren, ist daher eine gute klinische und immunologische Phänotypisierung notwendig. Für die Phänotypen schweres allergisches Asthma, Asthma mit eosinophiler Entzündungsreaktion und Asthma mit Typ-2 Entzündung stehen Antikörper zur Verfügung. Dabei ist zu beachten, dass diese Phänotypen nicht immer klar voneinander getrennt werden können, sondern sich teilweise erheblich überschneiden.

Für Patienten mit schwerem allergischem Asthma ist Omalizumab bereits seit 2005 zugelassen. Bei diesen Patienten kann die Behandlung mit Omalizumab zu einer Reduktion der Exazerbationsrate, zu einer Verbesserung der Symptome und Lebensqualität und zu einer Verbesserung der Lungenfunktion beitragen. Auch die Notwendigkeit einer systemischen Steroidtherapie kann durch die Gabe von Omalizumab vermindert werden [8]. Aktuelle Daten zeigen auch, dass Omalizumab unabhängig vom nachgewiesenen Inflammationstyp wirksam ist. Sowohl bei Patienten mit als auch ohne eine eosinophile Entzündung konnte eine Reduktion von akuten Exazerbationen nachgewiesen werden [9].

Bei Patienten mit schwerem Asthma und einer Entzündungsreaktion mit eosinophilen Granulozyten sind inzwischen drei Antikörper gegen das Zytokin selbst (IL-5) oder gegen die α -Kette des humanen IL-5-Rezeptors (IL-5R α) entwickelt und zur Behandlung zugelassen worden. Als Anti-IL-5 Antikörper sind Mepolizumab und Reslizumab zugelassen. Die klinischen Studien zu diesen Präparaten konnten zeigen, dass es bei Patienten mit dem Nachweis einer erhöhten Anzahl von eosinophilen Granulozyten im peripheren Blut unter Mepolizumab zu einer deutlichen Reduktion der Exazerbationen, einer Verbesserung der Asthmakontrolle und auch einer Verbesserung des FEV₁ kommt [10]. Ähnliche Ergebnisse liegen auch für Benralizumab vor [11], der als Antikörper an die IL-5R α bindet, und es bei Patienten mit schwerem Asthma und einer Eosinophilie zu einer Reduktion der Exazerbationen, Bes-

serung der Symptome und Lebensqualität sowie leichtgradiger Besserung der Lungenfunktion kommt [12].

Besonders wichtig sind die Effekte von Mepolizumab und Benralizumab bei Patienten, die aufgrund ihres Asthmas mit einem systemischen Steroid behandelt werden müssen. Hier konnte in kontrollierten Studien gezeigt werden, dass nach Gabe von anti-IL-5 oder anti-IL-5R α bei Patienten mit steroidpflichtigem Asthma eine Reduktion der systemischen Steroide bzw. ein komplettes Absetzen möglich war [10, 13]. Trotz der reduzierten Steroiddosis kam es in den behandelten Gruppen zu weniger Exazerbationen. Da eine Behandlung mit systemischen Steroiden erhebliche Nebenwirkungen haben kann, sind diese Ergebnisse von erheblicher Relevanz. Als weiterer Antikörper für Patienten mit schwerem Asthma ist auch Dupilumab zugelassen. Dupilumab bindet an die α -Kette des Interleukin-4-Rezeptors (IL-4R α) und hemmt dadurch die Bindung von IL-4 und IL-13 an den jeweiligen Rezeptor. Auch für Dupilumab konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma und dem Nachweis einer eosinophilen Entzündung oder erhöhter Werte von Stickstoffmonoxid (FeNO) in der Ausatemluft zu einer Reduktion der Exazerbationen, Besserung der Lebensqualität und der Lungenfunktion führt [14]. Bei Patienten, die dauerhaft mit systemischen Steroiden behandelt wurden, konnte durch Dupilumab auch die Dosis der systemischen Steroide erheblich vermindert oder teilweise auch komplett abgesetzt werden [14].

Omalizumab, Mepolizumab, Benralizumab und Dupilumab sind inzwischen zur Eigenapplikation zugelassen. Da es zu anaphylaktischen Reaktionen auf Biologika selbst nach monatelanger erfolgreicher Anwendung kommen kann [15], stellt die Selbstinjektion zu Hause durchaus ein Risiko dar, das nicht unterschätzt werden sollte.

Die Behandlung sollte von mit schwerem Asthma erfahrenen Ärzten begonnen werden. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Biologika soll nach 4 Monaten evaluiert werden. Sollte das Ansprechen nicht deutlich nachweisbar sein, kann die Evaluationsphase auf 12 Monate ausgedehnt werden. Nach dem Beginn einer Behandlung mit Biologika soll die bisherige inhalative und orale Asth-

Alle Biologika sind derzeit als „add-on Therapie“ und nicht zur Monotherapie des Asthmas zugelassen

ma-Therapie für mindestens 4 Wochen beibehalten und erst danach unter engmaschiger Beurteilung der Asthma-Kontrolle gegebenenfalls reduziert werden.

Beachtet werden muss, dass alle Biologika eine „add-on Therapie“ darstellen und nicht zur Monotherapie zugelassen sind. Bei einer Reihe von Patienten führt die Anwendung von Biologika allerdings zu einer solchen Verbesserung von Lungenfunktion, Asthma Control Test und Symptomen, dass die Patienten auf die weitere Nutzung inhalativer Steroide und langwirksamer Beta-Mimetika vollkommen verzichten können – und dies auch tun. Ohne dass es für diese Situationen eine nationale oder internationale Empfehlung gäbe, kann in diesen Fällen eine Verlängerung der Injektionsintervalle in Betracht gezogen werden. Für Omalizumab wurde bereits beschrieben, dass es nach dem Erreichen eines kontrollierten Stadiums möglich ist, die Injektionsintervalle erheblich zu verlängern [16], während eine Reduzierung oder Absetzen des Biologikums meist zu erneuten Verschlechterungen führte. Auch für die anderen Biologika erscheint dieses Vorgehen im Einzelfall möglich, ohne dass es der bisherigen Indikationsbeschreibung entspricht.

Biologika zur Behandlung der Urtikaria

Bei der Urtikaria ist gegenwärtig ein Biologikum, Omalizumab, für die Therapie zugelassen, eine Reihe anderer befinden sich gegenwärtig in der klinischen Prüfung.

Die Urtikaria ist definiert als eine Erkrankung mit dem plötzlichen Auftreten von Quaddeln, Angioödem oder beidem. Eine chronische Urtikaria ist definiert durch einen Krankheitsverlauf von mehr als 6 Wochen. Unterteilt wird hierbei in die chronisch spontane Urtikaria und die chronisch induzierbare Urtikaria. Letztere wiederum hat vielfältige Unterformen, zum Teil ausgelöst durch physikalische Reize, zum Beispiel Kälte-Urtikaria, zum Teil durch andere exogene Faktoren, zum Beispiel cholinergische Urtikaria. Entsprechend der aktuellen internationalen Leitlinie, erfolgt die Therapie für alle chronischen Formen der Urtikaria gleichermaßen entsprechend einem Algorithmus [17]. Dieser

sieht in der ersten Stufe die Behandlung mit einem nicht sedierenden Antihistaminikum in der einfachen Dosis vor, bei Nichtansprechen erfolgt in der zweiten Stufe eine Dosiserhöhung bis zur 4-fachen Dosis. Bei weiterem Nichtansprechen wird in der 3. Stufe die zusätzliche Gabe von Omalizumab empfohlen und in der 4. Stufe bei weiterem Nichtansprechen die Gabe von Cyclosporin A. Für die Erfassung des klinischen Ansprechens der Therapie der Urtikaria ist der Urticaria Activity Score (UAS) entwickelt worden, der für die chronisch spontane Urtikaria validiert ist. Erfasst werden der Juckreiz auf einer Skala von 0 – 3 sowie die Anzahl der Quaddeln auf einer Skala von 0 – 3. Dies bedeutet, der maximale Tageswert ist 6. Da die Urtikaria fluktuiert, wird für das Ansprechen der UAS 7 gebildet, das bedeutet die Summe der Tageswerte über 1 Woche. Dementsprechend ist das Maximum 42. Als ausreichendes Ansprechen gilt derzeit 1 Wochen-Score UAS7 von ≤ 6 , wenngleich das eigentliche Behandlungsziel entsprechend der Leitlinie Symptomfreiheit ist.

Die 3. Stufe des Algorithmus ist die Gabe von Omalizumab als zusätzliche Therapie zu hochdosierter Gabe von Antihistaminika. Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IgE. Die Wirksamkeit bei der chronisch spontanen Urtikaria ist in vielfältigen großen Studien nachgewiesen worden und liegt bei antihistaminrefraktären Patienten bei 52 – 90% [18, 19, 20, 21].

Das Sicherheitsprofil ist ebenfalls ausgeprägt gut. In den klinischen Studien war die Nebenwirkungsrate dem Placebo vergleichbar. Die häufigsten genannten Nebenwirkungen umfassten Nasopharyngitis, Sinusitis, Erkältungskrankheiten ohne wahrscheinlichen Bezug zur Medikation [20, 21, 22, 23]. Bei Asthmapatienten wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet, diese wurden jedoch nicht bei der Behandlung der Urtikaria beobachtet, und das Medikament ist inzwischen als subkutane Fertigspritze zur Heimbehandlung zugelassen. Ein wesentlicher Vorteil der Sicherheit von Omalizumab besteht darin, dass es keinerlei Voruntersuchungen bedarf, wie zum Beispiel den Ausschluss einer Tuberkulose bei den TNF- α -Antagonisten und den Umstand, dass bisher keinerlei die Omalizumab-Wirkung blockierende Antikörper beschrieben wor-

Das Ansprechen einer Urtikaria auf Omalizumab kann rasch oder langsam erfolgen, und diese Dynamik ist nicht sicher vorhersehbar. Generell gilt, dass Patienten mit sehr niedrigem Gesamt-IgE schlechter oder gar nicht ansprechen

den sind. Dies erlaubt eine flexible Handhabung des Medikamentes. Die Zulassung sieht eine feste Dosis von 300 mg s.c., was zwei Spritzen von 150 mg entspricht, in 4-wöchentlicher Gabe vor. Neuere *Real Life* Ergebnisse zeigen jedoch, dass es unter bestimmten Umständen bei Nichtansprechen der Behandlung sinnvoll sein kann, entweder das Intervall zu verkürzen oder aber die Dosis zu erhöhen [24, 25]. Insbesondere Patienten mit Übergewicht profitieren eventuell von einer Dosisanpassung nach oben. Andererseits erlaubt das Fehlen blockierender Antikörper auch bei denjenigen Patienten, die komplett auf die Behandlung ansprechen, nach einer Zeit von 3 – 6 Monaten das versuchsweise Aussetzen der Medikation, ohne dass es eine Gefährdung gäbe, beim Wiederansetzen eine geringere Wirksamkeit zu erzielen. Obwohl es in den gegenwärtigen Leitlinien im Algorithmus noch nicht vermerkt ist, gibt es inzwischen gut abgesicherte wissenschaftliche Ergebnisse, dass bei denjenigen Patienten, die nicht auf Omalizumab 300 mg im 4-wöchentlichen Intervall ansprechen, eine Dosiserhöhung auf zunächst 450 mg und gegebenenfalls auch auf 600 mg die Ansprechrate erhöht. Unterschieden wird generell zwischen schnellem und langsamem Ansprechen bei verschiedenen Patienten. Bei einzelnen Patienten ist das Ansprechen bereits 24 Stunden nach der ersten Gabe fast komplett. Andere Patienten zeigen nur eine langsame Verbesserung des UAS7 über die ersten 3 Monate der Omalizumabtherapie. Auch wenn bei dem jeweils einzelnen Patienten keine sichere Vorhersage gemacht werden kann, ob ein schnelles oder langsames Ansprechen zu beobachten sein wird, gilt generell, dass Patienten mit sehr niedrigem Gesamt IgE schlechter oder gar nicht ansprechen. Für diejenigen Patienten, die nicht auf Omalizumab ansprechen, sieht der Algorithmus der internationalen Leitlinie die Gabe von Cyclosporin A vor [17]. In der Praxis kann Cyclosporin A jedoch auch mit Omalizumab kombiniert werden.

Omalizumab hat die Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria revolutioniert, die Wirksamkeit besteht jedoch auch bei der chronisch induzierbaren Urtikaria [22, 26]. Inzwischen liegen Studienergebnisse – oder zumindestens Fallserien – für die meisten der induzierbaren Urtikaria-Formen vor.

Aufgrund der Wirksamkeit von Omalizumab, dem ersten kommerziell verfügbaren Anti-IgE-Antikörper, hat sich die Bedeutung von IgE-Antikörpern möglicherweise auch gegen körpereigene Strukturen weiter herausgebildet. Nicht nur das Gesamt IgE ist im Durchschnitt bei Urtikaria-Patienten erhöht, sondern es finden sich auch bei einer Reihe von Patienten anti-dsDNA, anti-Thyreoglobulin, und anti-thyroid peroxidase IgE [27, 28]. Vor diesem Hintergrund sind weitere Biologika entwickelt worden, die sich gegenwärtig in unterschiedlichen Phasen der klinischen Prüfung befinden. Am weitesten fortgeschritten sind die Phase 3 Studien zu Ligelizumab, einem humanisierten gegen die Cε3 Domäne des IgE gerichteten IgG1 Antikörper. Verglichen mit Omalizumab zeigt er eine deutlich höhere Inhibition der IgE Bindung an den hochaffinen IgE Rezeptor, jedoch eine geringere Inhibition der IgE Bindung an den niedrigaffinen Rezeptor CD23 [29].

Biologika zur Behandlung der atopischen Dermatitis

Das erste zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassene Biologikum ist Dupilumab, ein rekombinant hergestellter humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper. Der Antikörper richtet sich spezifisch gegen die gemeinsame IL-4Rα-Untereinheit der Typ-1- und Typ-2-IL-4 Rezeptoren und blockiert somit nicht nur Interleukin 4, sondern auch Interleukin 13 und somit zwei Schlüsselzytokine der atopischen Entzündung. Dupilumab wurde nach einem umfangreichen Studienprogramm mit am Ende zwei erfolgreichen placebokontrollierten Phase 3 Studien [30], einer Langzeitstudie über 1 Jahr, bei der im Vergleichsarm topische Kortikosteroide eingesetzt werden durften [31] Ende 2017 von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und somit auch in Deutschland zur Behandlung der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis, die mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend zu behandeln ist, zunächst bei Erwachsenen zugelassen. Im Herbst 2019 erfolgte die Zulassung für Kinder ab 12 Jahren und Jugendliche, nachdem auch in dieser Altersgruppe eine placebokontrollierte Stu-

Mit Dupilumab können grundsätzlich drei atopische Erkrankungen mit einem Antikörper behandelt werden

die erfolgreich abgeschlossen werden konnte [32]. Eine Phase 3 Studie in der Altersgruppe der 6- bis 11-jährigen Kinder ist abgeschlossen, hat bislang jedoch noch nicht zur Zulassungserweiterung geführt [33].

Die Zulassung von Dupilumab für die Indikation atopische Dermatitis stellt einen Meilenstein in der Behandlung moderater bis schwerer Formen dieser Erkrankung dar, da außer Kortikosteroiden, die leitliniengerecht jedoch nur als Interventionstherapie bis maximal 3 Wochen bei Erwachsenen eingesetzt werden sollten, bis zu diesem Zeitpunkt einzig das Cyclosporin zur Behandlung der atopischen Dermatitis ab dem 16. Lebensjahr eine Zulassung hatte. In der aktualisierten AWMF Leitlinie zur systemischen Behandlung der atopischen Dermatitis wurde Dupilumab in die Empfehlungen 2020 aufgenommen [34].

Das Neurodermitisregister TREATgermany erfasste entsprechend viele Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis, die seitdem mit dem Antikörper behandelt werden, während laut Registerdaten Cyclosporin und andere „off label“ eingesetzte Immunsuppressiva seit dem deutlich seltener für die Indikation atopische Dermatitis verwendet werden [35]. Unter „Real Life Bedingungen“ des deutschen Neurodermitisregisters TREATgermany war die Wirksamkeit unter Behandlung mit Dupilumab im Hinblick auf die Verbesserung von Schweregrad und subjektiven Symptomen in einem ähnlichen Spektrum angesiedelt wie in den zuvor publizierten Phase 3 Studien [36].

Die Hauptnebenwirkungen von Dupilumab spielen sich am Auge ab, wobei eine nicht allergische Konjunktivitis und auch andere Veränderungen am Auge ausschließlich als Nebenwirkung bei Patienten mit atopischer Dermatitis (und nicht bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale oder einer chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen) auftritt. Zum Pathomechanismus gibt es eine Reihe von Spekulationen, die jede für sich plausibel klingt, jedoch bis zum heutigen Tag nicht verifiziert werden konnten [37]. Glücklicherweise können die meisten Patienten, die (peri-)orbikuläre Veränderungen entwickeln (ca. 10 – 15% aller Patienten unter Dupilumabtherapie), die Therapie unter symptomatischer Behandlung [38] fortsetzen.

Angesichts der anhaltenden SARS-CoV-2-Pandemie sind zwei Metaanalysen zur Infektionshäufigkeit unter Therapie mit Dupilumab wichtig, die zeigen, dass es unter Therapie mit dem Antikörper in kontrollierten Studien zu keinem Anstieg systemischer Infektionen gekommen ist. Auch Herpes-Infektionen der Haut wurden in kontrollierten Studien in der Summe nicht gehäuft beobachtet. In Bezug auf das gefürchtete Eczema herpeticatum konnte sogar ein deutlicher Schutz durch die wirksame Therapie mit Dupilumab erzielt werden (OR 0,34), das Gleiche gilt für bakterielle Hautinfektionen (OR 0,54) [39, 40].

Erfreulicherweise wurde der Antikörper 2019 auch für das allergische Asthma bronchiale, das häufig gemeinsam mit einer schweren Neurodermitis auftritt, zugelassen, sodass hier nun grundsätzlich zwei atopische Erkrankungen mit einem Antikörper behandelt werden können. Mit der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (s. u.) wurde Dupilumab kürzlich noch für eine weitere oft gemeinsam mit der atopischen Dermatitis auftretende Krankheit zugelassen.

Kaum eine Erkrankung steht derzeit so sehr im Fokus laufender klinischer Studien mit innovativen Medikamenten wie die atopische Dermatitis. Alleine in den letzten 1 1/2 Jahren wurden Phase 2 Studien mit 6 weiteren monoklonalen Antikörpern als „Fullpaper“ publiziert [41]. Am weitesten fortgeschritten sind die klinischen Entwicklungen dabei für die Antikörper Tralokinumab (anti-IL-13) und Nemolizumab (anti-IL-31R), deren Wirksamkeit sowohl im Hinblick auf Ekzemschwere als auch subjektive Symptome, hier insbesondere Pruritus, gezeigt werden konnte. Für Lebrikizumab, einem weiteren anti-IL-13 Antikörper, konnte in einer kürzlich publizierten Phase 2 Studie ebenfalls eine überzeugende Wirksamkeit gezeigt werden, während für Fezakinumab (anti-IL-22), Etokimab (anti-IL-33) und Tezelumab (anti-TSLP) bislang lediglich kleinere *Proof-of-Concept*-Studien für die Indikation atopische Dermatitis als Fullpaper publiziert wurden [41].

Als Zusatztherapie der schweren CRSwNP sind Omalizumab und Dupilumab zugelassen

Biologika zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die Prävalenz der chronischen Rhinosinusitis (CRS) beträgt ca. 10 – 15% der Bevölkerung in entwickelten Ländern, wodurch erhebliche Kosten für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften verursacht werden [42, 43]. Während die bislang übliche Phänotyp-Klassifizierung auf endoskopischen Untersuchungen der Nasenhöhle oder bildgebenden Verfahren basiert und die CRS in die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) und in die chronische Rhinosinusitis ohne nasale Polypen (CRSSNP) unterteilt [42, 44, 45], rücken zunehmend die ursächlichen entzündlichen Pathomechanismen in den Mittelpunkt des Interesses, nach denen eine Endotyp-Klassifizierung vorgenommen werden könnte, sobald hierfür ein international akzeptierter Konsensus besteht und einfach zu bestimmende und verlässliche Biomarker entwickelt werden [46].

Mehrere Studien untersuchten den anti-IgE-Ak Omalizumab bei CRSwNP [47, 48, 49, 50]. Es konnte eine signifikante Reduktion des nasalen Polypen-Scores gezeigt werden, u. a. in einer randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten (DBPC) Studie bei Patienten mit CRSwNP und komorbidem Asthma [51]. Hier zeigte die Omalizumab-Therapie einen Effekt auf den Polypenscore vergleichbar mit einer 3-wöchigen, oralen Steroidbehandlung.

Eine Phase-II-Studie untersuchte die Auswirkung von Omalizumab auf die CT-morphologische Verschattung im vorderen Siebbein und der Kieferhöhle (Polypen CT-Score) [52]. In zwei parallelen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit Omalizumab bei CRSwNP (POLYP 1 und POLYP 2) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit an einer großen Patientenzahl untersucht [53]. Im Vergleich zu Placebo ließen sich mit Omalizumab statistisch signifikante Reduktionen der Nasenpolypenscores und der nasalen Obstruktion und weiterer Symptome der CRSwNP nachweisen.

Omalizumab ist seit diesem Jahr in Deutschland als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Therapie mit INCS kei-

ne ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird, zugelassen.

Zur Blockade der Interleukin-5 vermittelten Entzündungsreaktion stehen zwei verschiedene Strategien zur Verfügung: die Elimination des zirkulierenden IL-5 und die Blockade des IL-5-Rezeptors (IL-5R) auf Eosinophilen und Basophilen [54, 55, 56].

In der Behandlung der steroidrefraktären CRSwNP mit Mepolizumab konnte eine signifikante Verbesserung von Polypen-Scores in CT und Endoskopie und eine Verbesserung des Riechvermögens auch in der Langzeitwirkung 9 Monate nach Therapieende nachgewiesen werden [57]. Eine weitere Studie mit Mepolizumab zur Vermeidung der Notwendigkeit einer chirurgischen Nasennebenhöhlenoperation unter Mepolizumab vs. Placebo steht aktuell noch aus [58], ebenso wie die Veröffentlichung der Ergebnisse der Phase III-Zulassungsstudie [59].

Der IL-5 Antikörper Reslizumab wurde in mehreren placebokontrollierten Studien bei Asthmapatienten mit komorbider Polyposis nasi erprobt, und es wurde eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen [60, 61]. Auch für die alleinige Indikation CRSwNP zeigten sich vielversprechende Ergebnisse [62] hinsichtlich Polypen-Scores im CT der NNH und Symptomatik.

Die gegen den IL-5-Rezeptor (IL-5R) gerichteten Biologika wie Benralizumab und TPI ASM8 [63] wurden bislang nicht bei Polyposis nasi eingesetzt, jedoch wird aktuell eine DBPC-Phase III-Studie zur Untersuchung von Benralizumab bei Patienten mit CRSwNP beendet (OSTRO-Studie) [64].

Studien mit anti-IL-4-/anti-IL-13-Antikörpern zielen auf eine Reduktion proinflammatorischer Marker der Th2-vermittelten Entzündungsreaktion hin. Die Rezeptoren beider Zytokine teilen sich eine gemeinsame Untereinheit (IL-4R α), weshalb eine Blockade dieser Untereinheit und somit beider Zytokine eine vielversprechende Option darstellt [65, 66, 67]. In der Indikation CRSwNP wurde der monoklonale Anti-IL-4R α Antikörper Dupilumab evaluiert in einer DBPC Phase II-Studie über eine Therapiedauer von 4 Monaten mit signifikanten Verbesserungen unter Dupilumab-Therapie für den primären Endpunkt endoskopischer Polypen-Score [68].

In zwei klinischen Phase III-Studien (SINUS-24 und SINUS-52) mit großen Patientenzahlen führte die Behandlung mit Dupilumab bei schwerer CRSwNP zur statistisch signifikanten Reduktion der Polypengröße, der Verringerung der Verschattungen im CT der NNH und zur Verbesserung der Krankheitssymptome [69].

Dupilumab ist in Deutschland seit 2019 als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, zugelassen.

Biologika zur Therapie des hereditären Angioödems

Beim hereditären Angioödem (HAE) kommt es anfallsartig zu rezidivierenden Ödemen der Haut sowie der Schleimhäute. Die Prävalenz des HAE liegt etwa bei 1 : 50.000 [70]. Ursache des autosomal-dominant vererbten HAE Typ 1 und Typ 2 ist ein genetischer Defekt im Chromosom 11, der zu einem Mangel oder einer Fehlfunktion des C1-Inhibitors (C1-INH) führt. Weitere C1-INH unabhängige Typen lassen sich auf Mutationen von Faktor XII, Plasminogen oder Angiotensinogen zurückführen. Zudem scheinen weitere, bisher noch nicht identifizierte Mutationen zu existieren [70, 71]. Eine wesentliche pathophysiologische Rolle spielen das Kallikrein-Kinin-System, der C1-INH und das Bradykinin. Neben der Gabe von C1-INH-Präparaten werden daher mittlerweile therapeutisch beim HAE auch auf das Bradykininsystem wirkende Medikamente verwendet [71]. Abhängig von der Häufigkeit und Schwere der Attacken ist bei der Versorgung der HAE-Patienten zwischen Akutbehandlung, Kurzzeit- und Langzeitprophylaxe zu unterscheiden [71].

Anfang 2019 wurde mit Lanadelumab ein neues Präparat zur Langzeitprophylaxe des HAE auf dem deutschen Markt verfügbar. Lanadelumab ist ein rekombinanter, vollständig humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1-Kappa-Leichtketten-Antikörper [72]. Die Subkutangabe erfolgt regulär alle 14 Tage, eine Verlängerung der

Dosisintervalle ist möglich. Durch die hochpotente und spezifische Inhibition des Plasma-Kallikreins führt Lanadelumab zu einer nachhaltigen Hemmung der Plasma-Kallikrein-Aktivität [72]. Mittlerweile wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab zur Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken bei Patientinnen und Patienten mit gesichertem C1-Esterase-Inhibitor bedingtem HAE im Alter ab 12 Jahren in mehreren Studien untersucht. Hierbei zeigte sich in den Verumgruppen im Vergleich zum Placebo eine signifikante Reduktion der Attackenrate des HAE sowie eine Erhöhung des prozentualen Anteils an Patienten ohne Attacken. Die Behandlung mit Lanadelumab war im Allgemeinen sicher und gut verträglich, die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse waren Lokalreaktionen an der Einstichstelle [73, 74, 75]. Mit dem Garadacimab (CSL132, NCT03712228), einem humanen IgG4 Antikörper zur Subkutangabe, befindet sich ein weiteres Biologikum in der klinischen Prüfung zum Einsatz beim HAE. Das Garadacimab bindet und hemmt den aktivierten Faktor XIIa, wodurch die Bradykininbildung gehemmt und der Entwicklung von HAE Attacken vorgebeugt wird. In einer Phase II-Studie an 32 Patientinnen und Patienten mit C1-INH-abhängigem HAE konnte im Vergleich zu Placebo in den drei Verumgruppen eine signifikante Reduktion der Attackenzahl und -schwere erzielt werden. Bei 12,5% zeigten sich milde Lokalreaktionen [76].

Biologikatherapie der Nahrungsmittelallergie

Die IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, für deren Behandlung es bislang kein zugelassenes Biologikum gibt. Aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung bzw. des Wirkmechanismus von Omalizumab ist eine Wirksamkeit dieser Substanz bei der IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergie zu vermuten. Dementsprechend zeigen zahlreiche Fallserien und einzelne kontrollierte prospektive Studien mit limitierter Fallzahl zumeist bei Kindern, dass Omalizumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit einer oralen Immuntherapie wirksam ist.

Bei polynahrungsmittelallergischen Patienten kann Omalizumab – (derzeit „off-label-use“) – die Wirksamkeit der oralen Immuntherapie verbessern

Eine Monotherapie mit anti-IgE kann die Verträglichkeitsschwelle des betreffenden Nahrungsmittelallergens heraufsetzen. Es gibt hierzu die meisten Fallserien mit Erdnuss [77, 78], aber auch mit anderen Nahrungsmitteln wie Kuhmilch [79] und Hühnerei kam es nach einer mehrmonatigen Behandlung mit anti-IgE zu einer Steigerung der maximal tolerierbaren Dosis [80]. In einer aktuellen Studie wurde die Wirksamkeit einer anti-IgE Behandlung bei Kindern untersucht, die gegenüber mehreren Nahrungsmitteln allergisch waren [81]. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die mit Omalizumab behandelte Gruppe signifikant häufiger 2 g Protein bei mehr als 2 der Nahrungsmittelallergien gegenüber Placebo erreichte.

Diese Daten zeigen, dass auch bei polynahrungsmittelallergischen Patienten Omalizumab die Wirksamkeit der oralen Immuntherapie verbessern kann.

Ein anderer therapeutischer Ansatz ist, durch die Gabe von anti-IgE bei einer oralen Immuntherapie die Nebenwirkungsrate zu vermindern bzw. eine schnellere Aufdosierung des Nahrungsmittelallergens zu ermöglichen. Auch hier zeigen die Studienergebnisse sowohl für erdnussallergische Kinder [82] als auch bei polynahrungsmittelallergischen Patienten gegenüber placebo-behandelten Patienten eine Wirksamkeit von Omalizumab [83, 84].

Zusammenfassend sind die bisher vorliegenden Daten bei sehr guter Verträglichkeit vielversprechend, jedoch sind auch noch offene Fragen wie die optimale Dosis und das Therapieregime zu klären.

Zukünftig interessant ist das *next-generation* anti-IgE Ligelizumab. Zur Behandlung der chronisch spontanen Urtikaria hat es bereits sehr gute Ergebnisse gezeigt. Es wird aufgrund der biologischen Eigenschaften zukünftig ein interessantes neues Molekül zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie sein.

Auch Dupilumab hat aufgrund der Fähigkeit, die IgE-Antwort unter der Behandlung herunter zu regulieren, ein Potenzial für einen klinischen Einsatz zur Behandlung der Nahrungsmittelallergie. Hierzu sind erste Studien angelaufen, und die Ergebnisse werden mit großer Spannung erwartet. Letztlich ist die große Hoffnung, auch für die Nahrungsmittelallergie sichere und effektive neue biologisch wirksame Substanzen für

die Therapie zur Verfügung zu haben, um Patienten mit potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen effektiv zu behandeln [85].

Hypersensitivitätsreaktionen auf Biologika

Unter den unerwünschten Wirkungen der Biologika sind der „Zytokinsturm“ und die IgE- und nicht-IgE-medierte anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion diejenigen, die am meisten gefürchtet sind. W. Pichler [86] hat die Nebenwirkungen von Biologika in fünf Typen (α , β , γ , δ , ϵ) eingeteilt und so die im Vergleich zu anderen Medikamenten z. T. sehr ungewöhnlichen unerwünschten Ereignisse klinisch im Sinne der Diagnostik, Therapie und Prävention fassbarer gemacht [86]. Nur auf die Reaktionen des Typs α und β soll hier näher eingegangen werden.

Typ α -Reaktionen basieren auf einem direkten Effekt auf die Immunstimulation durch Zytokinfreisetzung. Es handelt sich um direkte substanzabhängige, dosisabhängige Wirkungen gleich bei erster Anwendung. Sie zählen zu den häufigsten Reaktionen und nehmen im Verlauf der Therapie wieder ab.

Typ β -Reaktionen sind die Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich der Allergien Typ I bis IV, also Immunreaktionen auf das therapeutische Protein. Sie sind nicht vorhersehbar, treten abgesehen von der Anaphylaxie auf Cetuximab (siehe unten) nicht bei Erstapplikation auf und sind eher unabhängig von der Dosis.

Beide Reaktionstypen können lebensbedrohlich sein und Symptome ausbilden, die die Anaphylaxiekriterien erfüllen. Bislang sind die non-IgE-medierte Reaktion und der „Zytokinsturm“ pathophysiologisch/mechanistisch nicht vollständig erfasst, was die Klassifizierung erschwert [87]. Diese Reaktionen sind nicht nur deshalb so bedeutsam, weil sie lebensbedrohlich sein können, sondern weil ihre Symptomatologie generell dazu führt, dass die auslösende Biologikatherapie beendet wird, was für die Patienten im Hinblick auf ihre Grunderkrankung sehr beeinträchtigend ist. Daher muss das Ziel sein, diese Reaktionen grundlegend zu verstehen und sicherer zu diagnostizieren,

Eine sorgfältige Erfassung und Charakterisierung von Patienten mit Hypersensitivitätsreaktionen auf Biologika ist für eine Behandlung derselben zukünftig unerlässlich

um daraus ein besseres Management dieser schweren Nebenwirkungen zugunsten einer sicheren und effizienten Therapie der Grunderkrankung ableiten zu können.

Zum anderen ist die Therapie des Zytokinsturms (Cytokine Release Syndrome) eine andere als die der Anaphylaxie!

Ein zeitweises Absetzen der Biologikatherapie und Neubeginn mit langsamerer Infusionsgeschwindigkeit sowie die Prämedikation mit Antihistaminika und Glukokortikoiden können hilfreich sein. Im Falle einer Anaphylaxie hilft die Prämedikation ursächlich nicht. Darüber hinaus ist das Risiko nachfolgender Anaphylaxien hoch [87]!

Die umfassende Sichtung von Datenbanken und wissenschaftlicher Literatur ergab allerdings, dass zum einen die Nomenklatur der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Biologika nicht harmonisiert ist, sodass Daten zur Prävalenz und Inzidenz „echter“ allergischer und anaphylaktischer Reaktionen auf die verschiedenen Biologika nicht verlässlich zu erheben sind [88, 89]. Darüber hinaus kann die Symptomatologie der Anaphylaxie auf verschiedene Biologika variieren [87]. Hier wird erst die sorgfältige Charakterisierung von Patienten mit solchen Reaktionen in Registern Abhilfe schaffen können.

Die Immunogenität von Biologika hängt im Wesentlichen vom Grad ihrer Humanisierung ab: Chimäre monoklonale Antikörper, wie zum Beispiel Cetuximab und Infliximab, die in einer Maus-Hybridomazelllinie (SP2/0) hergestellt werden, weisen immunogene murine Bestandteile auf. Das mittlerweile bekannteste IgE-Epitop ist das Disaccharid alphaGAL, welches durch die Anaphylaxie auf Cetuximab nach der Erstanwendung mit Nachweis von prä-existenten IgE-Antikörpern gegen diese Struktur entdeckt wurde und zudem verantwortlich für die verzögerte Anaphylaxie auf Säugetierfleisch ist. Als Haupt-Sensibilisierungsweg gilt inzwischen der Stich von Zecken, in den USA der Spezies *Amblyomma americanum* [90]. Nur für Infliximab wurde bislang eine weitere Assoziation mit anti-alphaGal-IgE beschrieben [91]. Es gibt Berichte von IgE-Antikörper-Nachweisen gegen Biologika, die anaphylaktische Reaktionen auslösten (zusammengefasst durch Joshi und Khan, 2019 [87]). Eine italienische Autorengruppe zeigte, dass Patienten mit IgE gegen das

betreffende Biologikum im Serum und/oder im Hauttest mit diesem Biologikum rascher (3. Dosis) und schwerer reagierten [92, 93]. Bislang steht hierfür u. W. kein Routineverfahren zur Verfügung. (Der Nachweis von gegen Biologika gerichtete Antikörper in Seren behandelter Patienten erfolgt routinemäßig bislang nur zur Detektion der Wirkung neutralisierenden Antikörper, welche zumeist vom IgG-Typ sind).

Dass der Grad der Humanisierung der Biologika deren Immunogenität reduziert, schließt die Bildung von „anti-drug antibodies“ (ADA) gegen „non-self“-Sequenzen voll-humaner Therapieantikörper allerdings nicht aus [86].

Anti-Infliximab IgG sind in Seren von Patienten mit Anaphylaxie gegen Infliximab während der Infusionen [92, 94] ebenso wie IgM nachweisbar, aber die klinische Relevanz der IgM blieb unklar. Matucci und Mitarbeiter und Hwang und Mitarbeiter beschrieben für den Anti-Infliximab-Antikörpernachweis die Möglichkeit, diesen zur Risikoeinschätzung der Entwicklung einer Reaktion zu nutzen [93, 95].

Für Patienten, die in Endemiegebieten hoher alphaGAL-Sensibilisierungsprävalenz leben, ist eine Bestimmung der IgE-Antikörper gegen alphaGAL vor Cetuximabgabe sinnvoll [90, 96]. Hierfür steht alphaGAL in Form des Rinderthyreoglobulin im ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific/Phadia) zur Verfügung.

Aber auch Zusatzstoffe wie Polysorbat, Mannitol, Albumin, Latex, Trometamol und Papain [89, 97] können Ursache der allergischen Reaktionen auf Biologika sein und sollten in die allergologische Abklärung einbezogen werden.

Für die in dieser Übersicht unter den verschiedenen Indikationen aufgeführten Biologika zur Therapie atopischer Erkrankungen ist gemäß der Recherche die Häufigkeit von Hypersensitivitätsreaktionen in Tabelle 1 und Abbildung 1 A – C dargestellt. Vor kurzem wurde der Fall einer Serumkrankheit-ähnlichen Reaktion auf Dupilumab beschrieben [98].

Die diagnostischen Maßnahmen zur Erfassung einer eher seltenen IgE-medierten Nebenwirkung sind neben der Anamnese (Auftreten und Progredienz der Reaktion im Verlauf der Therapie, relative Unabhängig-

Tab. 1. Publierte Häufigkeiten von Überempfindlichkeits-Reaktionen auf Biologika.

Biologikum	Target	Autor	Jahr	HSR	IR	ISR	Urtikaria	Anaphylaxie
Omalizumab	IgE	Cox et al. [136]	2007	< 0,2		–	–	0,09
		Di Bona et al. [137]	2017	–		3,4	1,0	0
		FDA [138] ^a	2019	–		12,0 – 45,0	0,2	0,1
		FDA [138] ^b	2019	–		0,6 – 2,7	–	–
		EMA [139]	2019	–		1,0 – 10,0	0,1 – 1,0	0,2
Ligelizumab	Ce3 Domäne des IgE	Gauvreau et al. [140]	2016	–		12,5 – 25,0	0	0
		Maurer et al. [141]	2019	–		4,0 – 7,0	–	0
Mepolizumab	IL-5	Pavord et al. [142]	2012	≤ 1,0	5,0 – 12,0	–	–	0
		Lugogo et al. [143]	2016	< 1,0	< 1,0	3,0	–	0
		Khatiri et al. [144]	2019	2,0	–	12,0	–	0
		FDA [145]	2019	1,0 – 4,0	–	8,0 – 15,0	–	–
		EMA [146]	2019	1,0 – 10,0	1,0 – 10,0	1,0 – 10,0	–	0,1 – 0,01
		Chapman et al. [147]	2019	< 1,0	–	3,0	< 1,0	0
Reslizumab	IL-5	Castro et al. [60]	2015	–	–	1,0 – 2,0	–	< 1,0
		Murphy et al. [148]	2017	< 1,0	< 1,0	< 1,0	< 1,0	0
		FDA [149]	2019	–	–	–	–	0,3
		EMA [150]	2019	0,19	0,19	–	–	0,19
		Bernstein et al. [151]	2020	0	–	6,0 – 11,0	–	–
Benralizumab	IL-5Rα	Castro et al. [152]	2014	–		16,0	–	–
		Park et al. [153]	2019	–		0	0 – 2,0	–
		Liu et al. [154]	2019	–		2,6 – 17,5	–	–
		FDA [155]	2019	3,0		2,2	3,0	3,0
		EMA [156]	2019	1,0 – 10,0		2,2	–	?
		Bourdin et al. [157]	2019	0 – 3,2		3,2 – 6,5	–	–
Dupilumab	IL-4Rα	Ou et al. [158]	2018	–		13,2	–	–
		EMA [159]	2019	3,0 – 4,3		16,0 – 20,1	0,5 – 1,3	0,2
		FDA [160]	2020	< 1,0		10,0	< 1,0	< 1,0
Lanadelumab	Plasma – Kallikrein	FDA [161]	2018	1,0		45 – 57,0	–	–
		EMA [162]	2020	1,2		52,4	–	–
Lebrikizumab	IL-13	Hanania et al. [163]	2015	0 – 0,9		11,1 – 20,5	–	0 – 0,9
		Hanania et al. [164]	2016	–		6 – 10,0	–	< 1,0
		Simpson et al. [117]	2018	–		1,3	–	0
		Korenblat et al. [165]	2018	–		2,9	–	1,0
Tralokinumab	IL-13	Wollenberg et al. [166]	2019	–		5,2	–	–
		Panettieri et al. [167]	2018	–		4,0 – 5,4	–	0
		Busse et al. [168]	2019	–13,2 – 25,9		15,7	–	0
		Carlsson et al. [169]	2019	–		–	< 1,0	0
Secukinumab	IL-17A	EMA [170]	2015	6,5 – 11,2		5,6	< 1,0	0
		Blauvelt [171]	2016	–		0,7	–	–
		Deodhar et al. [172]	2019	2,4		0,8 – 1,3	–	–
		FDA [173]	2020	–		–	0,6 – 1,2	–
		EMA [174]	2020	–		–	0,1 – 1,0	< 0,1
		Grace et al. [175]	2020	–		25,0	–	–
Fezakinumab	IL-22	–	–	–	–	–	–	–
Nemolizumab	IL-31Rα	Nemoto et al. [176]	2016	–	–	–	–	0
		Kabashima et al. [120]	2018	–	–	2,0	2,0 – 6,0	–
		Silverberg et al. [177]	2020	–	–	1,8 – 3,5	–	–
		Ständer et al. [178]	2020	–	–	3,0	–	–
Etokimab	IL-33	Chen et al. [121]	2019	–	–	25,0	16,7	–
		Chinthrajah et al. [179]	2019	–	–	26,7	6,7	0
Ustekinumab	IL-12/IL-23	Ghosh et al. [180]	2019	< 1,0	0,1	–	< 1,0	0
		FDA [181]	2020	0,08	–	1,0 – 2,0	< 1,0	0,1
		EMA [182]	2020	0,1 – 1,0	0,1	0,1 – 1,0	–	0,01 – 0,1

^aErgebnisse klinischer Studien an Asthma (FDA); ^bZusammengefasste Studienergebnisse zu chronisch idiopathischer Urtikaria (FDA). HSR = Hypersensitivitätsreaktion; IR = Infusionsreaktion, substanz-spezifisch; ISR = "Injection-site-reaction" = Reaktion im Applikationsareal.

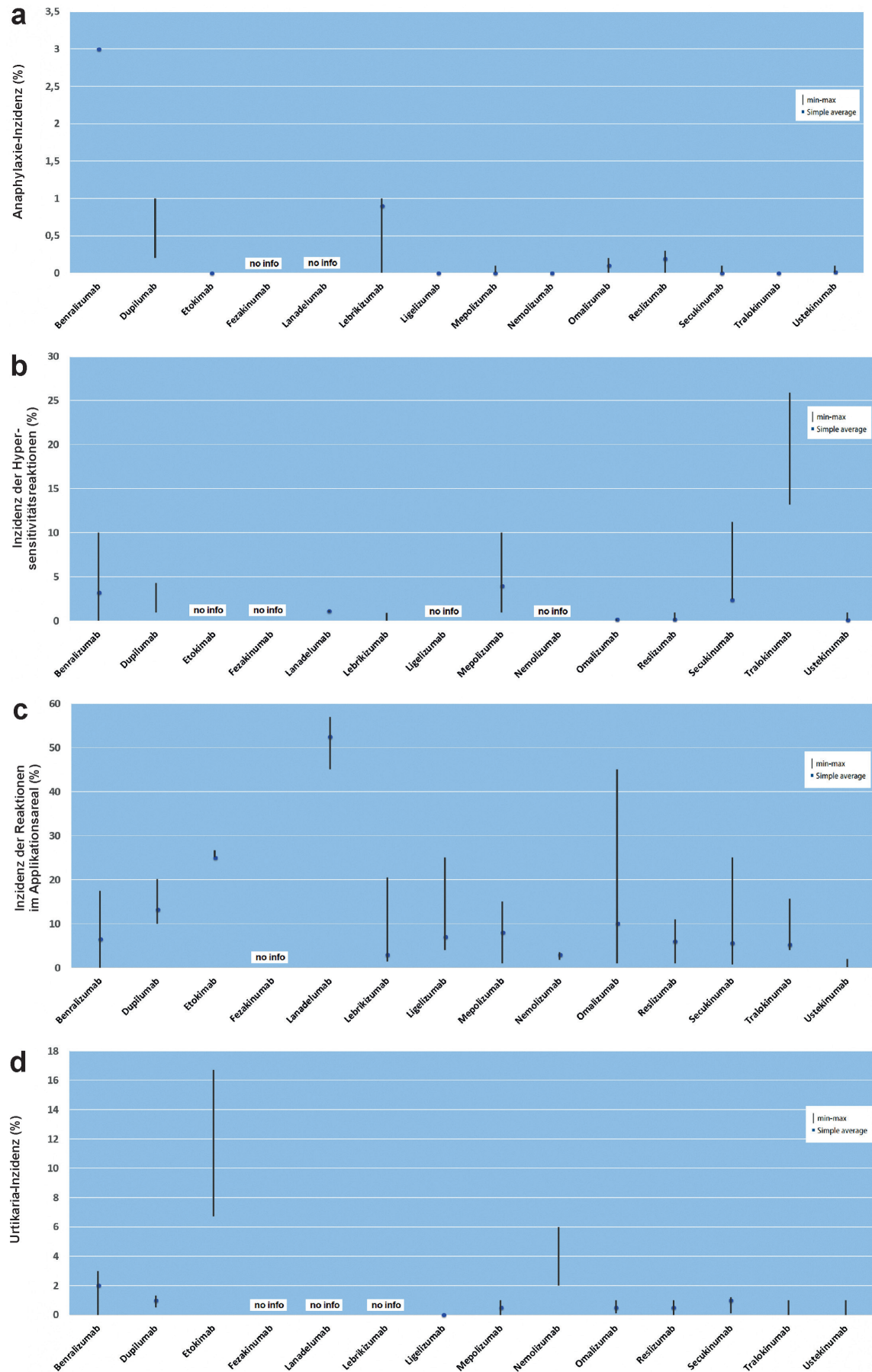


Abb. 1. Publierte Häufigkeiten von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Biologika.

Es ist empfehlenswert, vor einer Biologika-Therapie Immun- und Impfstatus zu prüfen und gegebenenfalls aufzufrischen bzw. fehlende Impfungen nachzuholen

keit von der verabreichten Dosis, Applikationsweise, Dauer der Therapie und der Therapie-Pausen, gegebenenfalls Leben in einem alphaGAL-Sensibilisierungs-Endemiegebiet, Säugetierfleischallergie) der Prick- und Intrakutantest mit dem verdächtigsten Biologikum, was allerdings einem off-label-use entspricht, über den der Patient aufgeklärt und sein Einverständnis schriftlich erklärt haben sollte. Generell sollte die Allergiediagnostik in einem Zeitraum von 4–6 Wochen nach dem Ereignis erfolgen, um aussagefähig zu sein [89].

Eigenen Daten zufolge sollte die antikörperbasierte Diagnostik der Biologika-Hypersensitivitätsreaktionen ausgebaut werden, damit zum einen prä-existierende Antikörper vor Beginn einer Biologikatherapie nachgewiesen werden können bzw. während des Therapieverlaufs deren Entstehung detektiert werden kann [99, 100], zum anderen mithilfe solcher Tests mögliche Allergen- bzw. Epitopgemeinschaften zwischen dem Biologikum, welches unerwünschte immunologische Nebenwirkungen auslöst und demjenigen, auf das gewechselt werden soll, ausgeschlossen werden können. Auf diese Weise kann der Wechsel auf eine sichere und effiziente Biologikatherapie in Zukunft weitgehend sichergestellt werden.

Biologikatherapie und Impfungen

Mit der Biologikatherapie wird massiv in die Immunregulation eingegriffen. Dabei stellt sich immer die Frage, ob dies Auswirkungen auf das Abwehrverhalten gegenüber Infektionserregern, also Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten hat. Konkret geht es also um die Frage, ob unter der jeweiligen Biologikatherapie eine erhöhte Infektionsbereitschaft besteht. Parallel hierzu werden gegenüber vielen Erregern heute sehr erfolgreich Impfprogramme durchgeführt. Hier stellt sich die Frage, ob Patienten unter Biologikatherapie ebenfalls von Impfungen (Tot- oder Lebendimpfstoffen) profitieren, oder ob – insbesondere durch die Verabreichung von Lebendimpfstoffen – unter Biologikatherapie ein erhöhtes Risiko für das

Aufflammen bzw. die Entwicklung einer entsprechenden Infektionserkrankung besteht.

Die Biologikatherapie ist am längsten im Einsatz und am breitesten angewendet im Rahmen der rheumatoiden Arthritis. Die Biologikatherapie, insbesondere mit den TNF-Antagonisten, hat die Behandlung der rheumatoiden Arthritis revolutioniert. Deswegen liegen auch auf diesem Gebiet die meisten Erfahrungen in Bezug auf Infektionsrisiken und Impfantworten vor. Unter einer Anti-TNF-Therapie sind erhöhte Infektionsraten mit Varizella Zoster Virus (hier handelt es sich um eine Reaktivierung), chronische Hepatitis B Virusinfektion und eine CMV-Infektion beschrieben. Aus diesem Grunde sollte vor einer Therapie mit TNF-Antagonisten der Immunstatus in Bezug auf diese Erreger (und auch andere Infektionen) untersucht werden. Hierzu liegt ein pragmatischer Vorschlag in der Literatur vor [101], und dieser kann auch übertragen werden auf eine Therapie mit Biologika bei Allergie und Asthma (Tab. 2). Deswegen wäre zu empfehlen, vor dem Start einer Biologikatherapie den Immunstatus in Bezug auf diese wichtigen Viren (und Bakterien) zu prüfen und ggf. vor Initiation einer entsprechenden Biologikatherapie Impfungen aufzufrischen bzw. fehlende Impfungen nachzuholen.

Bei den bakteriellen Erkrankungen wird insbesondere, was die Biologikatherapie bei Autoimmunerkrankungen anbelangt, auf die Tuberkulose fokussiert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit TNF-Antagonisten zu einem erhöhten Risiko des Aufflammens einer mykobakteriellen Infektion führt. Hingegen findet sich kein erhöhtes Risiko bei einer Biologikatherapie gerichtet gegen CD20, IL-6-Rezeptor, IL-12/IL-23 und CD80/CD86 [102].

Für einige in der Allergie- und Asthmatherapie mittlerweile zugelassene Biologika liegen ebenfalls Daten zur Impfung vor. In Bezug auf Impfungen gegen bakterielle Erreger ist die Tetanusimpfung erwähnenswert. Hier konnte für die Therapie mit Dupilumab (Hemmung der IL-4- und IL-13-Signalwege) gezeigt werden, dass es zu keiner Beeinträchtigung der Entwicklung einer Tetanustiterantwort [103] bzw. einer im Serum nachweisbaren bakterizidalen Antwort kommt. Hieraus kann abgeleitet werden, dass Patienten, die mit diesem Biologikum behandelt

Tab. 2. Laboruntersuchungen vor Verabreichung immunsuppressiver oder immunmodulierender Medikamente.

Virus	Test
Hepatitis B Virus	– Anti-HBs quantifiziert – HBs Antigen, Anti-HBs und – Anti-HBc
Hepatitis C Virus	(Anti-Hepatitis C)
Hepatitis A Virus	(Anti-HAV IgG)
Epstein-Barr Virus	Anti-EBV
Zytomegalie Virus	Anti-CMV IgG und IgM
Herpes Virus	Anti-HSV q und 2: IgG und IgM
Varizella-Zoster Virus	Anti-VZ IgG
Syphilis	VDRL oder TPPA

werden, auch gleichzeitig inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten können. In Bezug auf Virusinfektionen ist die Influenzaimpfung von besonderer Bedeutung, zumal Patienten mit Asthma ein erhöhtes Risiko für eine (schwere) Influenzainfektion aufweisen. Hier konnte für die Therapie mit monoklonalen Anti-IL-5-Rezeptorantikörpern (Benralizumab) gezeigt werden, dass es zu keiner Einschränkung der Antikörperantwort unter saisonaler Influenzaimpfung bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen mit moderatem bis schwerem Asthma kommt [104].

Allerdings muss betont werden, dass nicht prinzipiell von einem Impfstoff auf den anderen rückgeschlossen werden kann, da Impfungen gegen verschiedene Erregerklassen (Viren und Bakterien) unter Einsatz ganz unterschiedlich konfigurierter Impfstoffe (zum Beispiel lebende und tote Impfstoffe, Bedeutung des zugesetzten Adjuvans) auch unterschiedliche immunologische Strategien aktivieren bzw. nutzen. Von daher besteht noch ein erheblicher Studienbedarf (in Bezug auf die Anzahl der geimpften Patienten unter Biologikatherapie, des Einsatzes verschiedener Impfstoffe gegen verschiedene Erreger und in Bezug auf den Langzeitverlauf). Erst dann kann ein abschließendes und umfassendes Bild zu dieser wichtigen Thematik gezeichnet werden.

Biologika in der Schwangerschaft und im Kindesalter

Die meisten wissenschaftlichen Publikationen und Untersuchungen zum Thema Biologika in der Schwangerschaft beziehen sich

auf autoimmune oder entzündliche chronische Erkrankungen, wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis, den Lupus erythematoses oder auch die Psoriasis vulgaris. Aktive Autoimmunerkrankungen beinhalten ein erhöhtes Risiko für unerwünschte maternale und fötale Ereignisse, wie beispielsweise Präeklampsie, Aborte, intrauterine Wachstumsstörungen, Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht oder Fehlgeburt [105]. So ergibt sich als Therapieziel bei Kinderwunsch beispielsweise für die rheumatoide Arthritis keine bis eine geringe Aktivität der Erkrankung vor Konzeption zu haben, da insbesondere negative Effekte von Steroiden und nichtsteroidalen Antiphlogistika zu bedenken sind [106]. Erfahrungen aus Fallberichten und Register-Daten mit den TNF-Antagonisten, die seit vielen Jahren zur Behandlung rheumatologischer Erkrankungen aber auch der Psoriasis vulgaris zugelassen sind, zeigen bislang keine Hinweise auf eine erhöhte Anzahl von Spontan-Aborten oder Fehlbildungen [107]. Daraus ergibt sich, dass die Anwendung von TNF-Inhibitoren, wie Infliximab, Adalimumab und Etanercept in der Schwangerschaft bis zur Woche 20 empfohlen wird. Ein neuerer Antikörper, das Certolizumab, wurde als sicher für die gesamte Schwangerschaft eingestuft [108, 109, 110]. Bezüglich der neueren Biologika, wie Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab und Brodalumab liegen bislang nur begrenzt Daten vor, sodass eine Anwendung in der Schwangerschaft vor allem aus Vorsichtsgründen derzeit nicht empfohlen wird [110]. Das in der Allergologie am längsten zugelassene und eingesetzte Biologikum Omalizumab wurde in der sogenannten Expect-Studie [111] untersucht. Hier wurden 250 Frauen mit Asthma, die Omalizumab während der Schwangerschaft erhalten haben, untersucht. Die Daten zeigen keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko kongenitaler Fehlbildungen. Dennoch gibt es in den internationalen Leitlinien bis heute keine entsprechenden Empfehlungen. Die anderen in der Allergologie eingesetzten Antikörper, wie Benralizumab, Reslizumab und Dupilumab werden bezüglich ihrer Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Daten bislang nicht empfohlen. Allerdings ist aufgrund des Wirkmechanismus kein erhöhtes Risiko anzunehmen und auf der

anderen Seite zu berücksichtigen, dass instabile chronische Erkrankungen durch den erhöhten Einsatz beispielsweise von oralen Kortikosteroiden gegenüber zu stellen sind. Zukünftig sind weitere registerbasierte Daten oder Fall-Kontrollstudien erforderlich, um die Evidenz für eine sichere Anwendung der Biologika in der Schwangerschaft auch im allergologischen Bereich zu etablieren.

Biologikatherapie bei Patienten mit ungewissem SARS-CoV-2-Infektionsstatus

Die pandemische SARS-CoV-2-Infektion, die pathophysiologisch noch erforscht wird, bedeutet für potenzielle Risikogruppen Verunsicherung bezüglich des Therapie-regimes chronisch-entzündlicher und onkologischer Erkrankungen, somit also gerade der Erkrankungen, die immunsuppressiv und/oder mit Biologika therapiert werden. Das betraf sowohl die Akutversorgung als auch die Behandlung chronisch Kranker. Über die Immunantwort nach SARS-CoV-2-Infektion ist bislang nur wenig bekannt und könnte durch eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern günstig wie ungünstig verändert werden. Die aktuelle Studienlage [112] ergibt keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Allergiker für einen schwereren COVID-19-Krankheitsverlauf, aber verlässliche Daten fehlen. Zahlreiche Patientinnen und Patienten erhalten Biologika, die über unterschiedliche Mechanismen Typ 2 Immunantworten inhibieren. Eine selektive Literaturrecherche wurde in PubMed, Livivo und im World Wide Web für die zurückliegenden 10 Jahre (Zeitraum 05/2010 bis 04/2020) durchgeführt sowie die aktuellen, hierin nicht enthaltenen deutschsprachigen Publikationen analysiert und ein Positionspapier erarbeitet mit Empfehlungen für die Behandlung mit Biologika bei Patienten mit allergischen und Atopie assoziierten Erkrankungen in der COVID-19-Pandemie [112]. Bis zum Vorliegen von Studiendaten sollten alle Patienten unter Therapie mit einem gegen Typ-2 Immunreaktionen gerichteten Biologikum, die an COVID-19 erkranken, in Registern aufgenommen und gut charakterisiert werden. So kann die Grundlage für erfahrungs- und datenbasierte Handlungs-

anweisungen geschaffen werden. Das Positionspapier empfiehlt die Fortsetzung der Therapie von Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen und spontaner Urtikaria mit Biologika während der SARS-CoV-2-Pandemie bei Patienten ohne Verdacht auf oder eine nachgewiesene SARS-CoV-2 Infektion [112]. Damit wird angestrebt, schwer zu kontrollierende allergische und atopische Erkrankungen durch angemessene Bedarfs- und Add-on-Therapie bestmöglich einzustellen und die Notwendigkeit systemischer Glukokortikosteroide zu vermeiden. Da es bislang keine gesicherten Erkenntnisse zum Effekt der Biologika auf die immunologische Situation der SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 gibt, sollte bei begründetem Verdacht oder Nachweis einer Infektion mit SARS-CoV-2 die Therapie individuell nach Nutzen-Risiko-Abwägung gemeinsam mit dem Patienten entschieden werden.

Neue Biologika – das könnte uns in den nächsten Jahren erwarten

Biologika haben auch im Bereich der allergischen Erkrankungen in den letzten Jahren die Therapie revolutioniert. Derzeit befinden sich diverse vielversprechende Biologika zu unterschiedlichen Indikationen in klinischen Studien. Ein Ausschnitt aus den vielfältigen Anwendungsgebieten wurde im Rahmen des durch die *DGAKI-Junior Members* in Zusammenarbeit mit der noch jungen *Arbeitsgemeinschaft Biologika und Neue Pharmazeutika* der DGAKI organisierten Symposiums „Neue Biologika in Studien“ auf dem 14. Deutschen Allergiekongress in Hannover von Prof. Bernhard Homey (atopische Dermatitis; AD), Dr. Sebastian Reuter (Asthma bronchiale), und Dr. Mandy Cuevas (Polyposis nasi) näher beleuchtet. Im Folgenden werden die in Studien befindlichen Biologika für diese Indikationen in Anlehnung an die Vorträge hier zusammengefasst.

Nach der erfolgreichen Zulassung des anti-IL-4 Rezeptor Antikörpers Dupilumab für Erwachsene und Kinder über 12 Jahre mit mittelschwerer bis schwerer AD [113, 114], könnte schon bald die Zulassung auf Kinder unter 12 Jahren erweitert werden,

wie eine kürzlich abgeschlossene Studie von Cork und Mitarbeiter vermuten lässt [113].

Zwei weitere Biologika werden sehr wahrscheinlich in Kürze für die Therapie der mittelschweren bis schweren AD verfügbar sein, der anti-IL-13-Antikörper Tralokinumab sowie der JAK-Inhibitor Baricitinib. Die Phase III-Studien von sowohl Tralokinumab als auch Baricitinib haben ihre primären Endpunkte erreicht [115, 116], und für Tralokinumab wurde laut Unternehmen ein Zulassungsantrag von der Europäischen Arzneimittelagentur bereits genehmigt. Dementsprechend wird Tralokinumab schon bald für die Therapie der AD zur Verfügung stehen, und Baricitinib könnte als nächstes folgen.

Es gibt jedoch noch weitere gegen Zytokine oder deren Rezeptoren gerichtete Biologika, die derzeit in klinischen Studien evaluiert werden, darunter der anti-IL-13-Antikörper Lebrikizumab, dessen Phase II-Studienergebnisse ein frühes Therapieansprechen und ein sicheres bis akzeptables Risikoprofil zeigten [117]. Phase III-Studien werden derzeit durchgeführt. Darüber hinaus ist auch IL-17 ein interessantes Target bei der AD. So wird derzeit der anti-IL17a Antikörper Secukinumab, der für die Psoriasis bereits zugelassen ist, in einer klinischen Phase II-Studie für die Behandlung der AD evaluiert. Der anti-IL-22 Antikörper Fezakinumab wurde auch kürzlich in einer Phase II-Studie getestet [118]. Die Ansprechraten von Patienten mit schwerem atopischen Ekzem waren besser als von Patienten mit mittelschwerer Ausprägung. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit bezüglich des Ansprechens gegenüber Placebo bei guter Verträglichkeit [118, 119]. Der monoklonale Antikörper Nemolizumab ist gegen den IL-31 α gerichtet. Eine Phase II-Studie über 52 Wochen zeigt dabei anhaltende Effektivität sowie gute Verträglichkeit [120]. Ferner ist gerade auch die Phase II-Studie mit dem anti-IL-33 Antikörper Etokimab abgeschlossen worden. Präliminäre Ergebnisse machten einen vielversprechenden Eindruck [121]. Es scheint jedoch, dass der primäre Endpunkt der Studie nicht erreicht werden konnte.

Nachdem einige Biologika (Omalizumab, Ustekinumab, MOR106) an der Indikation AD gescheitert sind, gibt es derzeit einige vielversprechende Kandidaten, die in den nächsten

Jahren zur Behandlung der AD neben Dupilumab zur Verfügung stehen könnten.

Über viele Jahre bestand die Anwendung von Biologika bei Polyposis nasi überwiegend bei Patienten, bei denen eine Komorbidität zum schweren Asthma bestand, oder als „off-label“-Gebrauch. Aktuell aber werden für verschiedene Biologika bei der Polyposis nasi gezielte Zulassungsstudien durchgeführt [122].

Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) haben aufgrund von Nasenatmungsbehinderung, der anterioren bzw. posterioren Sekretion sowie damit einhergehenden Gesichtsschmerzen und Riechstörungen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität, Schlafqualität sowie der alltäglichen Produktivität. Als etablierte Therapieoptionen gelten bislang die medikamentöse Therapie (steroidhaltige Nasensprays) sowie chirurgische Maßnahmen (operative Entfernung der Polypen). Das Rezidivrisiko ist jedoch hoch, und somit kann nicht jeder Patient zufriedenstehend behandelt werden. Bei der CRSwNP ist neben der IgE-vermittelten allergischen Reaktion die Bedeutung von Th2-Zellen und ihrer Mediatoren bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung bekannt. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren vermehrt auch Ansätze der zielgerichteten Therapie mit Biologika, welche diesen Signalweg hemmen, verfolgt. Entsprechende Phase III-Studien mit dem anti-IgE Antikörper Omalizumab, den anti-IL-5 Antikörpern Mepolizumab und Reslizumab, dem anti-IL-5R α Antikörper Benralizumab sowie dem anti-IL-4R Antikörper Dupilumab zeigen vielversprechende Ergebnisse [123].

Mit der europäischen Zulassung von Dupilumab im Herbst 2019 als Add-on-Therapie mit intranasalen GKS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen GKS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, steht erstmals ein Biologikum zur Primärtherapie der CRSwNP zur Verfügung und ist in Deutschland verordnungs- und erstattungsfähig.

Die letzten Jahre haben für die Therapie von Asthma bronchiale signifikante Fortschritte gebracht. Insbesondere durch die genauere Definition klinischer Phänotypen und immunologischer Endotypen können

Patienten gezielter therapiert werden [124]. Profiteure davon sind die bisher therapierefraktären schwergradigen Asthmatiker mit Eosinophilie, dem sogenannten Typ2 high Asthma [125]. Mit den Antikörpern gegen IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab), gegen den IL-5R (Benralizumab) und gegen die Alpha-Untereinheit des IL-4R (Dupilumab), sind gleich vier Kandidaten auf den Markt gekommen, die diesen Endotyp im Therapiefokus haben [14, 126].

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Suppression von Alarminen, wie IL-33 und TSLP, die als Botenstoffe von Epithelzellen am Anfang der Entzündungskaskade stehen. Die Inhibition dieser Immunmodulatoren könnte die Entzündungsreaktion bereits in ihrer Entstehung abmildern oder verhindern [127]. Ein Antikörper gegen IL-33 (Etokimab) konnte in einer Phase II-Studie die FEV₁-Werte und die Eosinophilie im Blut verbessern. Der TSLP-neutralisierende Antikörper (Tezepelumab) zeigte in einer Phase II-Studie eine signifikante Verbesserung der jährlichen Exazerbationen. Ein weiteres interessantes Ergebnis aus der TSLP-Studie war, dass von der neuen Therapie nicht nur Asthmatiker vom Typ2 high profitierten, sondern auch solche vom Typ2 low, für die bisher keine Biologicals verfügbar waren [128, 129].

Asthmatiker mit diesem Endotyp zeigen häufig eine neutrophile Entzündungsreaktion und sprechen schlechter auf Kortikosteroide an. Das Typ2 low Asthma ist wesentlich schlechter verstanden als das Typ2 high Asthma, allerdings wissen wir, dass hierbei insbesondere Th1 und Th17 Zellen, sowie ihre Mediatoren die neutrophile Entzündungsreaktion orchestrieren [130]. Erste Biologika, die gezielt auf diesen Endotyp einwirkten, indem sie die Zielstrukturen IL-17 und TNF supprimierten, erzielten nicht die erhofften Wirkungen [131, 132, 133]. Präliminäre Ergebnisse zu einem Antikörper gegen CXCR2 (AZD5069) sind hingegen vielversprechender. CXCR2 ist ein Rezeptor auf Neutrophilen, dessen Blockade die Aktivierung durch IL-8 verhindert. In ersten Studien zeigte der Antikörper eine gute Sicherheit und reduzierte die Neutrophilenzahlen, konnte aber keinen signifikanten Effekt auf die Exazerbationsrate zeigen [134, 135].

Insgesamt stehen uns inzwischen zielgerichtete Therapeutika für die unterschiedlichen Phänotypen atopischer Erkrankungen zur Verfügung.

Angesichts der sich rasant entwickelnden Studienlage zwecks möglicher Neuzulassungen ist Achtsamkeit geboten, was die Beobachtung und Dokumentation von Nebenwirkungen betrifft. Hierzu ist die Erfassung der mit Biologika behandelten Patienten in Registern ein methodisch solider Weg. Aber auch die Erforschung und Entwicklung geeigneter Diagnostikverfahren zur Erfassung immunologisch bedingter Nebenwirkungen bzw. der Erfassung des „Theratypes“, d. h. der Unterscheidung potenzieller Therapie-Responder von -Non-Respondern, ist sicher von höherer Bedeutung, als bisher gemeinhin angenommen.

Interessenkonflikt

C. Taube, M. Rauber-Ellinghaus, U. Jappe, A. Gülsen, H. Beckert, J. Rickert, K.-C. Bergmann haben keinen Interessenkonflikt.

R. Treudler erhielt Forschungsunterstützung von Sanofi-Genzyme und dem Hautnetz Leipzig/Westsachsen e.V. sowie Honorare für Vorträge und Beratungen von ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Novartis AG, Sanofi-Genzyme, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und Unterstützung von Kongressbesuchen von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG.

L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder persönliche Gebühren von Allergopharma, Meda Pharma GmbH & Co. KG, Mylan Germany GmbH, HAL Allergie GmbH, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Leti Pharma GmbH, Stallergenes GmbH, Quintiles Commercial Germany GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, ASIT Biotech, Lofarma Deutschland GmbH, Allergy Therapeutics, AstraZeneca GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, ImmunoTek und Cassella-med Pharma GmbH außerhalb der eingereichten Arbeiten; und Mitgliedschaften: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV, GPA, EAACI.

M. Worm berichtet über Unterstützung für Beratungen, Vorträge und andere wissenschaftliche Aktivitäten durch ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Eli Lilly, Mylan Germany GmbH, Bencard Allergie GmbH, Novartis

AG, Biotest AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, HAL Allergie GmbH, DBV Technologies S.A., Aimmune Therapeutics UK Limited, Regeneron Pharmaceuticals Inc., Stallergenes GmbH.

T. Zuberbier berichtet über Unterstützung für Beratungen, Vorträge und andere wissenschaftliche Aktivitäten durch AstraZeneca GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Almirall Hermal GmbH, Astellas Pharma GmbH, Bayer HealthCare, Bencard Allergie GmbH, Berlin-Chemie AG, FAES, HAL Allergie GmbH, Henkel AG & Co. KGaA, Kryolan, Leti Pharma GmbH, Lofarma Deutschland GmbH, L'Oreal Deutschland GmbH, Meda Pharma GmbH & Co. KG, A. Menarini Pharma GmbH, Merck KGaA, MSD SHARP & DOHME GMBH, Novartis AG, Pfizer Deutschland GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stallergenes GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Teva GmbH, UCB Pharma GmbH sowie über verantwortliche Mitarbeit in folgenden Organisationen: Committee member, WHO-Initiative "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" (ARIA), Member of the Board, German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), Head, European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF), Secretary General, Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), Member, Committee on Allergy Diagnosis and Molecular Allergology, World Allergy Organisation (WAO).

T. Werfel berichtet über Unterstützung für Beratungen, Vorträge und andere wissenschaftliche Aktivitäten durch AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Almirall Hermal GmbH, Astellas Pharma GmbH, Bencard Allergie GmbH, Galderma S.A., Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson GmbH, Leo Pharma gMBH, Leti Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Novartis AG, Pfizer Deutschland GmbH, Regeneron Pharmaceuticals Inc., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stallergenes.

M. Wagenmann hat innerhalb der vergangenen 3 Jahre Honorare für Beratung, Vorträge oder Forschungsunterstützung von folgenden Firmen erhalten: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, AstraZeneca GmbH, Bencard Allergie GmbH, Genzyme GmbH, HAL Allergie GmbH, INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH, Leti Pharma GmbH, Meda Pharma GmbH & Co. KG, Novartis AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stallergenes GmbH, Teva GmbH – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

H. Renz: Co-Founder Sterna Biologicals GmbH & Co. KG und Secarna Pharmaceuticals GmbH&Co.KG.

Literatur

- [1] van Buul AR, Taube C. Treatment of severe asthma: entering the era of targeted therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15: 1713-1725. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 896-902. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Taube C, Bramlage P, Hofer A, Anderson D. Prevalence of oral corticosteroid use in the German severe asthma population. *ERJ Open Res.* 2019; 5: 00092-02019. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Haasler I, Taube C. Biologicals in the treatment of bronchial asthma. *Pneumologie.* 2017; 71: 684-698. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43: 343-373. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M, Gillissen A, Greulich T, Haidl P, Hamelmann E, Kardos P, Kenn K, Klimek L, Korn S, Lommatzsch M, Magnussen H, Nicolai T, Nowak D, Pfaar O, Rabe KF, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma – Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie.* 2017; 71: e3. [PubMed](#)
- [7] Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur AH, Bucknall C, Chaudhuri R, Price D, Brightling CE, Heaney LG; *British Thoracic Society Difficult Asthma Network*. Comorbidity in severe asthma requiring systemic corticosteroid therapy: cross-sectional data from the Optimum Patient Care Research Database and the British Thoracic Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2016; 71: 339-346. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Braunstahl GJ, Chlumský J, Peachey G, Chen CW. Reduction in oral corticosteroid use in patients receiving omalizumab for allergic asthma in the real-world setting. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013; 9: 47. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; *STELLAIR investigators*. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018; 51: 1702523. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, Fitzgerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; *MENSA Investigators*. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1198-1207. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Fitzgerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; *CALIMA study investigators*. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised,

- double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128-2141. [CrossRef PubMed](#)
- [12] FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 51-64. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2448-2458. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2486-2496. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Bergmann KC, Maurer M, Church MK, Zuberbier T. Anaphylaxis to mepolizumab and omalizumab in a single patient – is polysorbate the culprit? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020; 30: 285-287. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Bölke G, Church M, Bergmann KC. Comparison of extended intervals and dose reduction of omalizumab for asthma control. *Allergo J Int*. 2019; 28: 1-4. [CrossRef](#)
- [17] Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, Magerl M, Metz M, Maurer M, Nast A, Zuberbier T. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018; 73: 1145-1146. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 101-109. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1-antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135: 925. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368: 924-935. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, Shichter-Confino V, Mahlab-Guri K, Graif Y, Kessel A, Agmon-Levin N, Maoz-Segal R, Kivity S, Benor S, Lachover-Roth I, Zeldin Y, Stein M, Tokor O, Hassoun G, Bezalel-Rosenberg S, Toubi E, Asher I, Sthoeger Z; Israeli Forum for investigating and treating Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1743-1745. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016; 175: 404-406. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1742-1750.e4. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Papaiani V, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri C, Cannavò SP. From regulatory limitations to new opportunities: Real-life experience on the effectiveness of short courses of omalizumab in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Dermatol Ther*. 2020; 33: e13188. [10.1111/dth.13188 PubMed](#)
- [25] Salman A, Comert E. The real-life effectiveness and safety of omalizumab uposing in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23: 496-500. [CrossRef PubMed](#)
- [26] Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M. Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1726-1734. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, Toubi E. Elevated serum total IgE – a potential marker for severe chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 153: 288-293. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Sánchez-Borges M, Capriles-Huleit A, Caballero-Fonseca F, González-Aveledo L. Justification for IgE as a therapeutic target in chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017; 49: 148-153. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, Brigger D, Ruppli R, Zbären N, Kleinboelting S, Heusser C, Jardeitzky TS, Eggel A. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun*. 2020; 11: 165. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NMH, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 2335-2348. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HCH, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepletowski JC, Ettler K, Kemény L, Zhu X, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 2287-2303. [CrossRef PubMed](#)
- [32] Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, Beck LA, Guttman-Yassky E, Pariser D, Blauvelt A, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, Zhang Q, Kamal MA, Davis JD, Akinlade B, Staudinger H, Hamilton JD, Graham NMH, et al. Efficacy and safety of

- dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156: 44-56. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, Gooderham M, Beck LA, Boguniewicz M, Sher L, Weisman J, O'Malley JT, Patel N, Hardin M, Graham NMH, Ruddy M, Sun X, Davis JD, Kamal MA, Khokhar FA, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83: 1282-1293. [Cross-Ref PubMed](#)
- [34] Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Kahle J, Kapp A, Nemat K, Ott H, Peters E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Traidl-Hoffmann C, Werner R, et al. Aktualisierung „Systemtherapie bei Neurodermitis“ zur 2. Leitlinie Neurodermitis [atopisches Ekzem; atopische Dermatitis]. AWMF online: AWMF 4 Leitlinienregister Nr. 013/027, 2020: S2k., JDDG 2020 (im Druck) (https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-027_S2k_Neurodermitis_Aktualisierung-Systemtherapie_2020-06.pdf).
- [35] Heratizadeh A, Haufe E, Stölzl D, Abraham S, Heinrich L, Kleinheinz A, Wollenberg A, Weisshaar E, Augustin M, Wiemers F, Zink A, von Kiedrowski R, Hilgers M, Worm M, Pawlak M, Sticherling M, Fell I, Handrick C, Schäkel K, Staubach-Renz P, et al; TREATgermany Study Group. Baseline characteristics, disease severity and treatment history of patients with atopic dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1263-1272. [CrossRef PubMed](#)
- [36] Abraham S, Haufe E, Harder I, Heratizadeh A, Kleinheinz A, Wollenberg A, Weisshaar E, Augustin M, Wiemers F, Zink A, Biedermann T, von Kiedrowski R, Hilgers M, Worm M, Pawlak M, Sticherling M, Fell I, Handrick C, Schäkel K, Staubach P, et al; TREATgermany study group. Implementation of dupilumab in routine care of atopic eczema: results from the German national registry TREATgermany. *Br J Dermatol.* 2020; 183: 382-384. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Wohlrab J, Werfel T, Wollenberg A. Pathomechanism of dupilumab-associated inflammatory eye symptoms. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33: e435-e436. [CrossRef PubMed](#)
- [38] Wohlrab J, Wollenberg A, Reimann H, Pleyer U, Werfel T. Interdisziplinäre Handlungsempfehlung bei Dupilumab-assoziierten entzündlichen Augenerkrankungen. *Hautarzt.* 2019; 70: 64-67. [CrossRef PubMed](#)
- [39] Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78: 62-69.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [40] Eichenfield LF, Bieber T, Beck LA, Simpson EL, Thaçi D, de Bruin-Weller M, Deleuran M, Silverberg JI, Ferrandiz C, Fölster-Holst R, Chen Z, Graham NMH, Pirozzi G, Akinlade B, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Infections in dupilumab clinical trials in atopic dermatitis: a comprehensive pooled analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20: 443-456. [CrossRef PubMed](#)
- [41] Honstein T, Werfel T. The show must go on: an update on clinical experiences and clinical studies on novel pharmaceutical developments for the treatment of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020; 20: 386-394. [CrossRef PubMed](#)
- [42] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012; 23: 1-298. [PubMed](#)
- [43] Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy.* 2011; 66: 1216-1223. [CrossRef PubMed](#)
- [44] Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 365-377. [CrossRef PubMed](#)
- [45] Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M, Vogl TJ, Popert U. [Guideline for “rhinosinusitis”-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery]. *HNO.* 2018; 66: 38-74. [CrossRef PubMed](#)
- [46] Calus L, Van Zele T, Derycke L, Krysko O, Dutre T, Tomassen P, Dullaers M, Bachert C, Gevaert P. Local inflammation in chronic upper airway disease. *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 2336-2346. [CrossRef PubMed](#)
- [47] Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 257-258. [CrossRef PubMed](#)
- [48] Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 408-416. [CrossRef PubMed](#)
- [49] Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2010; 48: 318-324. [CrossRef PubMed](#)
- [50] Vennera MDC, Sabadell C, Picado C. Spanish Omalizumab R. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in “real life” severe asthma. *Thorax.* 2018; 73: 782-784.
- [51] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 110-116.e1.
- [52] Subcutaneous omalizumab for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (Xolair CRS) [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT01066104>].
- [53] Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 595-605. [CrossRef PubMed](#)
- [54] Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate

- safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1062-1071. [CrossRef PubMed](#)
- [55] Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 199-204. [CrossRef PubMed](#)
- [56] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1189-1197. [CrossRef PubMed](#)
- [57] Gevaert P, Van Bruene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 989-995.e1-8.
- [58] Mepolizumab in nasal polyposis. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362244>.
- [59] Effect of mepolizumab in severe bilateral nasal polyps. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085797>.
- [60] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 355-366. [CrossRef PubMed](#)
- [61] Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 1125-1132. [CrossRef PubMed](#)
- [62] Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 1133-1141. [CrossRef PubMed](#)
- [63] Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1086-1096.e5. [PubMed](#)
- [64] Efficacy and safety study of benralizumab for patients with severe nasal polyposis (OSTRO). [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401229>.
- [65] Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016; 388: 31-44. [CrossRef PubMed](#)
- [66] Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1276. [PubMed](#)
- [67] Wechsler ME. Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2511-2513. [CrossRef PubMed](#)
- [68] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 469-479. [PubMed](#)
- [69] Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394: 1638-1650. [CrossRef PubMed](#)
- [70] Magerl M, Brasch J, Förster U, Hauswald B, Mohr EB, Prässler J, Treudler R, Vetter R, Wahn V, Zampeli V, Ziemer M, Maurer M. [Diagnostics and exclusion of hereditary angioedema: a standardized approach for the practice]. *Hautarzt.* 2012; 63: 567-572. [CrossRef PubMed](#)
- [71] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy.* 2018; 73: 1575-1596. [CrossRef PubMed](#)
- [72] Syed YY. Lanadelumab: first global approval. *Drugs.* 2018; 78: 1633-1637. [CrossRef PubMed](#)
- [73] Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, Longhurst HJ, Shennak MM, Yang WH, Schranz J, Baptista J, Busse PJ. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7: 36. [CrossRef PubMed](#)
- [74] Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, Jacobs J, Baker J, Bernstein JA, Lockey R, Li HH, Craig T, Cicardi M, Riedl M, Al-Ghazawi A, Soo C, Iarrobino R, Sexton DJ, TenHoor C, Kenniston JA, et al. Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis. *N Engl J Med.* 2017; 376: 717-728. [CrossRef PubMed](#)
- [75] Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, Lu P, Hao J, Juethner S, Lumry WR, Hébert J, Ritchie B, Sussman G, Yang WH, Escuriola Ettingshausen C, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Staubach P, Zimmer S, et al; HELP Investigators. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2020; 75: 2879-2887. [CrossRef PubMed](#)
- [76] Craig T, Magerl M, Levy DS, Rehef A, Lumry WL, Martinez-Saguer I, Jacobs JS, Yang WH, Ritchie B, Aygören-Pürsün E, Keith PK, Busse P, Feuersenger H, Jacobs I, Pragst I. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study, investigating the safety and efficacy of anti-factor XIIa monoclonal antibody ga-

- radacimab (CSL312) for prophylaxis of HAE. Oral Abstract at EAACI. 2020.
- [77] Sampson HA, Leung DY, Burks AW, Lack G, Bahna SL, Jones SM, Wong DA. A phase II, randomized, doubleblind, parallelgroup, placebocontrolled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1309-1310.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [78] Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 1368-1374. [CrossRef PubMed](#)
- [79] Schocker F, Recke A, Kull S, Worm M, Jappe U. Persistent cow's milk anaphylaxis as a consequence of sensitization to human breast milk? Molecular characterization and monitoring of immune modulation by omalizumab and OIT by basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29: 210-214. [CrossRef PubMed](#)
- [80] Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1622-1624. [CrossRef PubMed](#)
- [81] Lafuente I, Mazon A, Nieto M, Uixera S, Pina R, Nieto A. Possible recurrence of symptoms after discontinuation of omalizumab in anti-IgE-assisted desensitization to egg. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25: 717-719. [CrossRef PubMed](#)
- [82] MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, Little SV, Lakin P, Cianferoni A, Heimall J, Makhija M, Robison R, Chinthrajah RS, Lee J, Lebovidge J, Dominguez T, Rooney C, Lewis MO, Koss J, Burke-Roberts E, Chin K, Logvinenko T, Pongracic JA, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139: 873-881.e8. [CrossRef PubMed](#)
- [83] Andorf S, Manohar M, Dominguez T, Block W, Tupa D, Kshirsagar RA, Sampath V, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Observational long-term follow-up study of rapid food oral immunotherapy with omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017; 13: 51. [CrossRef PubMed](#)
- [84] Crisafulli G, Caminiti L, Chiera F, Arasi S, Salzano G, Panasiti I, Barbalace A, Pajno GB. Omalizumab in children with severe allergic disease: a case series. *Ital J Pediatr*. 2019; 45: 13. [CrossRef PubMed](#)
- [85] Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Classen M, Fischer PJ, Fuchs T, Huttegger I, Jappe U, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lepp U, Mahler V, Niggemann B, Rabe U, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (Æ-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int*. 2015; 24: 256-293. [CrossRef PubMed](#)
- [86] Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006; 61: 912-920. [CrossRef PubMed](#)
- [87] Joshi SR, Khan DA. Anaphylaxis induced by biologics. *Curr Treat Options Allergy*. 2019; 6: 125-141. [CrossRef](#)
- [88] Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part I): allergy as an important differential diagnosis in complex immune-derived adverse events. *Allergo J Int*. 2020; 29: 1-29. [CrossRef PubMed](#)
- [89] Gülsen A, Wedi B, Jappe U. Hypersensitivity reactions to biologics (part II): Classifications and current diagnostic and treatment approaches. *Allergo J Int*. 2020; 29: 139-154. [CrossRef](#)
- [90] Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1109-1117. [CrossRef PubMed](#)
- [91] Chitnavis M, Stein DJ, Commis S, Schuyler AJ, Behm B. First-dose anaphylaxis to infliximab: a case of mammalian meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1425-1426. [CrossRef PubMed](#)
- [92] Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, Romagnani S, Maggi E. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy*. 2010; 65: 657-661. [CrossRef PubMed](#)
- [93] Matucci A, Pratesi S, Petroni G, Nencini F, Virgili G, Milla M, Maggi E, Vultaggio A. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 659-664. [PubMed](#)
- [94] Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1828-1834. [CrossRef PubMed](#)
- [95] Hwang SH, Yoo H-S, Yoon MK, Park H-S. Detection of IgE binding component to infliximab in a patient with infliximab-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112: 393-394. [CrossRef PubMed](#)
- [96] Weiss J, Grilley Olson J, Deal AM, Chera B, Weissler M, Murphy BA, Hayes DN, Gilbert J. Using the galactose- α -1,3-galactose enzyme-linked immunosorbent assay to predict anaphylaxis in response to cetuximab. *Cancer*. 2016; 122: 1697-1701. [CrossRef PubMed](#)
- [97] Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2014; 24: 212-225, quiz 1p, 225. [PubMed](#)
- [98] Treudler R, Delaroque N, Puder M, Simon JC, Szardenings M. Dupilumab-induced serum sickness-like reaction: an unusual adverse effect in a

- patient with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. [CrossRef PubMed](#)
- [99] Homann A, Röckendorf N, Kromminga A, Frey A, Jappe U. Immunogenic infliximab epitopes located in TNF- α binding regions with no cross-reactivity to adalimumab. *J Transl Med*. 2015; 13: 339. [CrossRef PubMed](#)
- [100] Homann A, Röckendorf N, Kromminga A, Frey A, Platts-Mills TA, Jappe U. Distinct glycan and peptide IgE epitopes of the TNF- α blockers infliximab and adalimumab – precision diagnostics by cross-reactivity immune profiling of patient sera. *Theranostics*. 2017; 7: 4699-4709. [CrossRef PubMed](#)
- [101] Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017; 49: 1289-1297. [CrossRef PubMed](#)
- [102] Dobler CC, Martin A, Marks GB. Benefit of treatment of latent tuberculosis infection in individual patients. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1594-1595. [CrossRef PubMed](#)
- [103] Blauvelt A, Simpson EL, Tying SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Graham NMH, Pirozzi G, Evans R. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 158-167.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [104] Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman M; ALIZE study investigators. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 181-192. [CrossRef PubMed](#)
- [105] Østensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10: 661-669. [CrossRef PubMed](#)
- [106] Brouwer J, Hazes JM, Laven JS, Dolhain RJ. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1836-1841. [CrossRef PubMed](#)
- [107] Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1317: 32-38. [CrossRef PubMed](#)
- [108] Götestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 795-810. [CrossRef PubMed](#)
- [109] Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, Cunningham J, Flanders L, Moore L, Crossley A, Purushotham N, Desai A, Piper M, Nisar M, Khamashta M, Williams D, Gordon C, Giles I; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 1693-1697. [CrossRef PubMed](#)
- [110] Gerosa M, Argolini LM, Artusi C, Chighizola CB. The use of biologics and small molecules in pregnant patients with rheumatic diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11: 987-998. [CrossRef PubMed](#)
- [111] Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, Umetsu DT, Veith JH, Sun D, Kaufman DG, Covington DL, Mukhopadhyay S, Fogel RB, Lopez-Leon S, Spain CV. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 528-536.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [112] Klimek L, Pfaar O, Worm M, et al. Use of biologics in allergic and type-2 inflammatory diseases during the current COVID-19 pandemic. Position paper of Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), Luxemburgische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (LGAI), Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) in cooperation with the German, Austrian, and Swiss ARIA groups, and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergol Select*. 2020; 4: 53-68. [CrossRef](#)
- [113] Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, Zhang Y, Zhu X, Chen Z, Li M, Ardeleanu M, Teper A, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Kamal MA, Ruddy M, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. 2020; 182: 85-96. [CrossRef PubMed](#)
- [114] de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018; 178: 1083-1101. [CrossRef PubMed](#)
- [115] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2020. [PubMed](#)
- [116] Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, King BA, Thyssen JP, Silverberg JI, Bieber T, Kabashima K, Tsunemi Y, Costanzo A, Guttman-Yassky E, Beck LA, Janes JM, DeLozier AM, Gamalo M, Brinker DR, Cardillo T, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020; 183: 242-255. [CrossRef PubMed](#)
- [117] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, Owen R, Putnam W, Castro M, DeBusk K, Lin CY, Voulgari A, Yen K, Omachi TA. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13

- monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 863-871.e11. [CrossRef PubMed](#)
- [118] Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78: 872-881.e6. [PubMed](#)
- [119] Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130: 1344-1354. [CrossRef PubMed](#)
- [120] Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, Etoh T, Mihara R, Nakano M, Ruzicka T. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142: 1121-1130.e7. [CrossRef PubMed](#)
- [121] Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, Waithe D, Lloyd-Lavery A, Marquette A, Londei M, Ogg G. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2019; 11: eaax2945. [CrossRef PubMed](#)
- [122] Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, Chaker A, Hoffmann TK, Dazert S. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSsNP) im deutschen Gesundheitssystem. Empfehlungen des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). *Laryngorhinootologie*. 2020; 99: 1-17.
- [123] Agarwal A, Spath D, Sheris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic antibodies for nasal polyposis treatment: Where are we headed? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 59: 141-149. [CrossRef PubMed](#)
- [124] Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 650-658. [CrossRef PubMed](#)
- [125] Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs*. 2018; 10: 34-45. [CrossRef PubMed](#)
- [126] Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD010834. [PubMed](#)
- [127] Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015; 43: 29-40. [CrossRef PubMed](#)
- [128] Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 936-946. [CrossRef PubMed](#)
- [129] Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, FitzGerald JM, Boedigheimer M, Davis BE, Dias C, Gorski KS, Smith L, Bautista E, Comeau MR, Leigh R, Parnes JR. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2102-2110. [CrossRef PubMed](#)
- [130] Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, Hanania NA, Nair P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47: 161-175. [CrossRef PubMed](#)
- [131] Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, Lin SL. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188: 1294-1302. [CrossRef PubMed](#)
- [132] Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, Hakulinen A, Paolozzi L, Wajdula J, Zang C, Nelson H, Raible D. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1352-1359. [CrossRef PubMed](#)
- [133] Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, Holgate ST, Meyers DA, Rabe KF, Antczak A, Baker J, Horvath I, Mark Z, Bernstein D, Kerwin E, Schlenker-Herzeg R, Lo KH, Watt R, Barnathan ES, Chanez P; T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 549-558. [CrossRef PubMed](#)
- [134] Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, Stryczak P, Gann L, Sadeh J, Chanez P; Study Investigators. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 1097-1103. [CrossRef PubMed](#)
- [135] O'Byrne PM, Metev H, Puu M, Richter K, Keen C, Uddin M, Larsson B, Cullberg M, Nair P. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 797-806. [CrossRef PubMed](#)
- [136] Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1373-1377. [CrossRef PubMed](#)
- [137] Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, Kourtis G, Rucco AS, Nico A, Albanesi M, Giliberti L, D'Elia L, Caiaffa MF, Macchia L. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med*. 2017; 130: 55-60. [CrossRef PubMed](#)
- [138] US Food and Drug Administration. FDA labels for omalizumab (XOLAIR®). 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103976s52341bl.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [139] European Medicines Agency. Assessment Report for omalizumab (XOLAIR®). 2019. <https://www>

- ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf.
- [140] *Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, Leigh R, Cockcroft DW, Davis BE, Mayers I, FitzGerald JM, Dahlen B, Killian KJ, Laviolette M, Carlsten C, Lazarinis N, Watson RM, Milot J, Swystun V, Bowen M, Hui L, Lantz AS, Meiser K, et al.* Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 1051-1059. [CrossRef PubMed](#)
- [141] *Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, Bernstein JA, Brehler R, Chu CY, Chung WH, Danilycheva I, Grattan C, Hébert J, Katelaris C, Makris M, Meshkova R, Savic S, Sinclair R, Sitz K, Staubach P, et al.* Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1321-1332. [CrossRef PubMed](#)
- [142] *Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 651-659. [CrossRef PubMed](#)
- [143] *Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG.* Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther.* 2016; 38: 2058-2070.e1. [CrossRef PubMed](#)
- [144] *Khatiri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, Barros M, Buhl R, Howarth P, Albers FC, Bradford ES, Gilson M, Price RG, Yancey SW, Ortega H.* Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1742-1751.e7. [CrossRef PubMed](#)
- [145] *US Food and Drug Administration.* FDA labels for mepolizumab (Nucala®). 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125526s013lbl.pdf (Accessed 10 Jun 2020).
- [146] *European Medicines Agency.* Assessment Report for mepolizumab (Nucala®). 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf. (Accessed 10 Jun 2020).
- [147] *Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, Galkin D, Azmi J, Mouneimne D, Price RG, Liu MC.* The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74: 1716-1726. [CrossRef PubMed](#)
- [148] *Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, Zangrilli J, Castro M.* Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1572-1581.e3. [CrossRef PubMed](#)
- [149] *US Food and Drug Administration.* FDA labels for reslizumab (CINQAIR®). 2019. (Accessed 10 Jun 2020). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/0761033s010lbl.pdf.
- [150] *European Medicines Agency.* Assessment Report for reslizumab (CINQAERO®). 2019. (Accessed 10 Jun 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_en.pdf.
- [151] *Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, Maspero JF, Jacobs J, Adir Y, Humbert M, Castro M, Marsteller DA, McElhattan J, Hickey L, Garin M, Vanlandingham R, Brussels G.* Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 461-474. [CrossRef PubMed](#)
- [152] *Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatry DB, van der Merwe R, Kolbeck R, Molino NA, Raible DG.* Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 879-890. [CrossRef PubMed](#)
- [153] *Park HS, Lee SH, Lee SY, Kim MK, Lee BJ, Werkström V, Barker P, Zangrilli JG.* Efficacy and safety of benralizumab for Korean patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11: 508-518. [CrossRef PubMed](#)
- [154] *Liu W, Ma X, Zhou W.* Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e15868. [CrossRef PubMed](#)
- [155] *US Food and Drug Administration.* FDA labels for benralizumab (FASENRA). 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761070s0051lbl.pdf (Accessed 10 Jun 2020).
- [156] *European Medicines Agency.* Assessment Report for benralizumab (FASENRA). 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf (Accessed 10 Jun 2020).
- [157] *Bourdin A, Shaw D, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Bleecker ER, Busse WW, Ferguson GT, Brooks L, Barker P, Gil EG, Martin UJ.* Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of benralizumab for severe asthma. *J Asthma.* 2019. [CrossRef PubMed](#)
- [158] *Ou Z, Chen C, Chen A, Yang Y, Zhou W.* Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018; 54: 303-310. [CrossRef PubMed](#)
- [159] *European Medicines Agency.* Assessment report of dupilumab (DUPIXENT®). 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-hc-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
- [160] *US Food and Drug Administration.* FDA labels for dupilumab (DUPIXENT®). 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761055s020lbl.pdf.
- [161] *US Food and Drug Administration.* FDA labels for lanadelumab (TAKHZYRO®). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761090s0011lbl.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [162] *European Medicines Agency.* Assessment Report for lanadelumab (TAKHZYRO®). 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_en.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [163] *Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, Cheu M, Putnam WS, Murray E, Scheerens H, Holweg CT, Maciucia R, Gray S, Doyle R, McClintock D, Olsson J, Matthews JG, Yen K.* Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two rando-

- mised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015; 70: 748-756. [CrossRef PubMed](#)
- [164] Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, Yokoyama A, Olsson J, Gray S, Holweg CT, Eisner M, Asare C, Fischer SK, Peng K, Putnam WS, Matthews JG. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 781-796. [CrossRef PubMed](#)
- [165] Korenblat P, Kerwin E, Leshchenko I, Yen K, Holweg CTJ, Anzués-Cabrera J, Martin C, Putnam WS, Governale L, Olsson J, Matthews JG. Efficacy and safety of lebrikizumab in adult patients with mild-to-moderate asthma not receiving inhaled corticosteroids. *Respir Med*. 2018; 134: 143-149. [CrossRef PubMed](#)
- [166] Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, Moate R, van der Merwe R. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 135-141. [CrossRef PubMed](#)
- [167] Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, Colice G, Brightling CE. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018; 6: 511-525. [CrossRef PubMed](#)
- [168] Busse WW, Brusselle GG, Korn S, Kuna P, Magnan A, Cohen D, Bowen K, Piechowiak T, Wang MM, Colice G. Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma. *Eur Respir J*. 2019; 53: 1800948. [CrossRef PubMed](#)
- [169] Carlsson M, Braddock M, Li Y, Wang J, Xu W, White N, Megally A, Hunter G, Colice G. Evaluation of antibody properties and clinically relevant immunogenicity, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions in two phase III trials of tralokinumab in severe, uncontrolled asthma. *Drug Saf*. 2019; 42: 769-784. [CrossRef PubMed](#)
- [170] European Medicines Agency. Assessment report of secukinumab (COSENTYX®). 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003729/WC500199574.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [171] Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15: 1413-1420. [CrossRef PubMed](#)
- [172] Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, Leonardi C, Porter B, Das Gupta A, Widmer A, Pricop L, Fox T. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 111. [CrossRef PubMed](#)
- [173] US Food and Drug Administration. FDA labels for secukinumab (COSENTYX®). 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125504s0311bl.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [174] European Medicines Agency. Assessment Report secukinumab (COSENTYX®). 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_en.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [175] Grace E, Goldblum O, Renda L, Agada N, See K, Leonardi C, Menter A. Injection site reactions in the federal adverse event reporting system (FAERS) post-marketing database vary among biologics approved to treat moderate-to-severe psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10: 99-106. [CrossRef PubMed](#)
- [176] Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, Shiramoto M, Hanada R, Matsuki S, Imayama S, Kato M, Hasebe I, Taira K, Yamamoto M, Mihara R, Kabashima K, Ruzicka T, Hanifin J, Kumagai Y. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 296-304. [CrossRef PubMed](#)
- [177] Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, Murrell DF, Alexis A, Lindsey L, Ahmad F, Piketty C, Clucas A. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 173-182. [CrossRef PubMed](#)
- [178] Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med*. 2020; 382: 706-716. [CrossRef PubMed](#)
- [179] Chinthrajah S, Cao S, Liu C, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight*. 2019; 4: e131347. [PubMed](#)
- [180] Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, Ramachandran P, Ott E, Strober BE. Correction to: Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs. *Drug Saf*. 2019; 42: 809. [CrossRef PubMed](#)
- [181] US Food and Drug Administration. FDA labels for ustekinumab (STELARA®). 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125261Orig1s153,761044s0051bl.pdf (Accessed 09 Jun 2020).
- [182] European Medicines Agency. Assessment report of ustekinumab (STELARA®). 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf (Accessed 09 Jun 2020).



Prof. Dr. med. Uta Jappe
Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Lungenzentrum
Parkallee 35
23845 Borstel
ujappe@fz-borstel.de