

Omalizumab-Therapie bei Jugendlichen mit schwerem allergischem Asthma – eine Anwendungsbeobachtung

Omalizumab Therapy in Adolescents with Severe Allergic Asthma – Results of a Post-Marketing Surveillance

Autoren

M. Klyucheva¹, A von Berg¹, M. Gappa^{1,2}, C. Suerbaum², D. Berdel^{1,2}

Institute

¹ Forschungsinstitut zur Prävention von Allergien und Atemwegserkrankungen an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Marien-Hospitals Wesel

² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Marien-Hospitals Wesel

eingereicht 16. 1. 2013
akzeptiert nach Revision
11. 2. 2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326356>
Pneumologie 2013; 67: 233–237
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dietrich Berdel
Rodehorster Allee 11
46499 Hamminkeln-
Wertherbruch
berdel.vonberg@t-online.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei Kindern mit schwerem allergischem Asthma bronchiale wird Omalizumab erfolgreich als Zusatztherapie ab dem 6. Lebensjahr zur Verbesserung der Asthmakontrolle eingesetzt.

Patienten und Methoden: 15 Patienten im Alter von 12–20 Jahren wurden nach klinischer Indikation wegen eines schweren, trotz intensiver antiasthmatischer Therapie unkontrollierten, allergischen Asthma bronchiale über 6 bis 69 Monate mit Omalizumab behandelt. Nach 12 Monaten wurde der Behandlungserfolg anhand objektiver Parameter beurteilt.

Ergebnisse: Signifikante Verbesserungen zeigten sich in der Häufigkeit der Asthma-Exazerbationen und Notfallbehandlungen und bei den meisten Lungenfunktionsparametern. 10 von 11 Patienten benötigten keine systemischen Steroide mehr. Bei allen Patienten verbesserte sich die Asthmakontrolle gemäß ACT. Die Verträglichkeit von Omalizumab war bei 13 Patienten gut. Nebenwirkungen traten bei 2 Patienten in den ersten 2 bzw. nach 5 Monaten auf. Nur bei einer der beiden Patientinnen musste nach 6 Monaten wegen der Entwicklung einer Serum-Krankheit die Therapie abgebrochen werden.

Schlussfolgerung: Omalizumab zeigte sich als eine wertvolle Zusatztherapie bei Jugendlichen mit schwerem, trotz der Behandlungsstufe 4 bzw. 5 (NVL) unkontrolliertem, allergischem Asthma, deren signifikante Wirkung bereits nach 12 Monaten durch messbare klinische und lungenfunktionsanalytische Ergebnisse zu belegen war.

Hintergrund

Weltweit sind ungefähr 300 Millionen Menschen an einem Asthma bronchiale erkrankt, die Zahl der Betroffenen wird bis 2025 voraussichtlich auf 400 Millionen steigen [1].

Abstract

Background: Omalizumab has been successfully established as add-on therapy to improve asthma control in adults and children aged 6 years and older with uncontrolled severe persistent allergic asthma (GINA 2009 step 5).

Patients and Methods: 15 patients between 12 and 20 years of age with severe allergic asthma, which was inadequately controlled despite intensive antiasthmatic therapy according to NVL step 4/5, received treatment with omalizumab for 6–69 months. After 12 months of treatment the effect was evaluated by means of objective parameters.

Results: Significant improvements were found for the asthma-exacerbation rate and emergency treatment as well as for most of the lung function parameters. Systemic steroids could be discontinued in 10 of 11 patients. Asthma control has improved in all patients according to the ACT. Omalizumab was well tolerated by 13 patients. Adverse effects occurred in two patients in the first two and after 5 months, respectively. Only in one of them omalizumab had to be discontinued after 6 months due to the development of serum disease.

Conclusions: Omalizumab can be considered a valuable add-on therapy in adolescent patients with severe allergic asthma that is inadequately controlled despite GINA step 5 treatment. A significant effect on clinical and functional parameters was shown over 12 months.

Asthmabedingte Exazerbationen variieren im Schweregrad von leicht bis lebensbedrohlich. Die WHO berichtete von 255 000 letalen Fällen weltweit im Jahr 2005, die auf ein Asthma bronchiale zurückzuführen sind [2].

Die Prävalenz des Asthmas bronchiale bei Kindern und Jugendlichen in Europa liegt Studien zufolge 1999–2006 zwischen 5% und 20% [3]. In Deutschland wird die Prävalenz bei Kindern auf 8 bis 10% geschätzt [4]. Knapp 5% der betroffenen Kinder und Jugendlichen mit Asthma in Nord- und Westeuropa sind trotz maximaler, leitliniengerechter Therapie nicht ausreichend kontrolliert. Sie haben ein deutlich größeres Risiko für schwere Exazerbationen mit erhöhter Mortalität [5].

Im Vergleich zu Erwachsenen ist das Asthma bronchiale bei Kindern häufiger durch eine atopische Disposition und immunologische Reaktionen vom Immunglobulin E (IgE)-Typ bedingt. Folglich weist die Mehrheit dieser Patienten erhöhte IgE-Werte im Serum auf [6]. Das Zusammenspiel von IgE und Mastzelle nimmt eine zentrale Rolle bei der Initiierung und Unterhaltung der allergischen Atemwegentzündung ein [7–9].

Seit 2005 ist in Deutschland der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE) Omalizumab (Xolair®) als Zusatztherapie zur Verbesserung der Kontrolle des schweren allergischen Asthmas zugelassen. Omalizumab bindet das freie IgE und verhindert dadurch die Aktivierung von Mastzellen.

Omalizumab wird leitliniengemäß bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr bei unkontrolliertem Asthma zusätzlich zu inhalativen Steroiden (ICS) und langwirksamen Betamimetika (LABA) auf Stufe 5 entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) [10] oder auf Stufe 5 des GINA-Reports [11] eingesetzt. Die Dosierung von Omalizumab erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts und des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum [12].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung des Therapieerfolgs mit Omalizumab im Rahmen einer retrospektiven Aufarbeitung von Daten, die in einer Anwendungsbeobachtung erhoben wurden.

Patienten und Methode



Design

Retrospektive Erfassung von Daten aus den Krankenakten zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen der Asthmaambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Marien-Hospitals Wesel.

Einschlusskriterium

Aufgenommen wurden Kinder und Jugendliche, bei denen wegen eines unkontrollierten, schweren, allergischen Asthma bronchiale trotz Behandlung mit hochdosierten inhalativen Steroiden (ICS), langwirksamen Betamimetika (LABA) und bei der Mehrzahl Montelukast eine Zusatzbehandlung mit Omalizumab eingeleitet worden war. Nachweis eines allergischen Asthma bronchiale (Gesamt-IgE, spez. IgE, Lungenfunktion, FeNO) und Ausschluss anderer Gründe oder Erkrankungen als Ursache für die Symptomatik.

Endpunkte

Folgende Parameter wurden unabhängig von der Gesamtbehandlungsdauer nach 12-monatiger Therapie zur Bewertung herangezogen:

1. Häufigkeit schwerer Exazerbationen, die eine Verdoppelung der ICS-Dosis erforderlich machte oder für deren Behandlung systemische Glukokortikosteroide über ≥ 3 Tage notwendig waren

2. Häufigkeit von Exazerbationen mit Notfallbehandlungen
3. Dokumentation jeder Änderung der antiasthmatischen Therapie
4. Bestimmung der Lungenfunktion mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmografie (VC, FVC, PEF, FEV₁, FEV₁/FVC, MMEF, SRAW, MEF25%,50%,75%)
5. FeNO-Messung als indirekter Entzündungsparameter der Bronchien
6. Ermittlung der Asthmakontrolle mittels Asthma-Kontroll-Test (ACT)
7. Änderung des Serumgesamt-IgE
8. Registrierung der Verträglichkeit

Patienten

15 Schulkinder und Jugendliche einer großen Asthmasprechstunde, die in den Jahren 2004–2011 eine Omalizumab-Therapie begannen, konnten in die Untersuchung einbezogen werden. Es werden pro Jahr in dieser Sprechstunde etwa 1000 pneumologisch-diagnostische Komplexe abgerechnet (2007: 965, 2010: 1150).

Ausgewertet wurden retrospektiv die Daten nach 12-monatiger Omalizumab-Therapie nur von 14 Patienten, da die Therapie bei einer Patientin bereits nach 6 Monaten wegen Nebenwirkungen (s. unten) abgebrochen wurde.

Patientencharakteristika

In **Tab. 1** sind die Charakteristika der Patienten zusammengefasst. 15 Patienten, davon 8 weiblichen Geschlechts (53%), im Alter zwischen 12 und 20 Jahren. Das Körpergewicht lag zwischen 43 bis 79 kg.

Die Zeit seit Asthmadignose lag zwischen 10 und 45 Monaten, im Mittel 17,5 Monate (SD 26,6).

Das Serumgesamt-IgE vor Therapiebeginn mit Omalizumab war erhöht und betrug durchschnittlich 566,3 IU/ml (151 bis 1171 IU/ml.).

Skin-Prick-Test Alle Patienten waren im Skin-Prick-Test auf mindestens eines der getesteten perennialen Aeroallergene positiv (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Federn, Hunde- und Katzenepithelien, Alternaria alternata, Aspergillus niger, Cladosporium cladosporioides).

Tab. 1 Patientencharakteristika vor Therapie.

Alter (Jahre), $\bar{x} \pm SD$ [Min, Max]	16,3 \pm 2,6 [12, 20]
Weibliches Geschlecht, n (%)	8 (53%)
Dauer des schweren Asthmas (Monate), $\bar{x} \pm SD$ [Min, Max]	17,5 \pm 26,6 [10, 45]
FEV₁ (%), $\bar{x} \pm SD$ [Min,Max]	67,2 \pm 12,3 [41, 5, 81, 5]
Serum gesamt IgE (IU/mL), $\bar{x} \pm SD$ [Min, Max]	566,3 \pm 411,1 [151, 1171]
ICS-Tagesdosis (μg Budesonid bzw. Budesonid-Äquivalent), $\bar{x} \pm SD$ [Min, Max]	1230 \pm 344,4 [640, 1500]
LABA, n (%)	15 (100)
LTRA, n (%)	11 (73)
OCS bei Exazerbationen, n (%)	11 (73)
Prednisolon Tagesdosis (mg), $\bar{x} \pm SD$ [Min, Max]	27,7 \pm 19,6 [10, 80]

SD: Standardabweichung; \bar{x} : Mittelwert; FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; ICS: Inhalative Glukokortikosteroide; LABA: Lang wirkende Beta2-Sympathomimetika; LTRA: Leukotrien-Rezeptor-Antagonist; OCS: Orale Glukokortikosteroide.

	vor Omalizumab-Therapie	unter 12 monatiger Omalizumab-Therapie	p Value
Exazerbationen ¹ /Jahr, MW (SD)	2,1 (1,47)	0,08 (0,02)	p = 0,002
Hospitalisierungen ² /Jahr, MW (SD)	1,2 (0,53)	0,07 (0,02)	p = 0,002

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert.

¹ Exazerbation definiert als Verdoppelung der inhalativen Glukokortikosteroide oder ≥ 3 Tage orale Glukokortikosteroide.

² auf Grund des Asthmas.

Tab. 2 Häufigkeit der Exazerbationen und Hospitalisierungen.

Asthmatherapie vor Beginn der Behandlung mit Omalizumab

Die Langzeittherapie erfolgte bei allen Patienten entsprechend den Vorgaben der NVL mit hochdosierten inhalativen Steroiden (ICS).

Bei allen 15 Patienten war das ICS fix oder frei mit einem LABA kombiniert. 11 Patienten (73%) erhielten zusätzlich eine Dauertherapie mit einem Leukotrienantagonisten (LTRA), 11 Patienten (73%) benötigten in den letzten 12 Monaten systemische Steroide aufgrund schwerer Exazerbationen.

Exazerbationen vor Beginn der Behandlung mit Omalizumab: im Mittel 2.1 /Jahr.

Begleiterkrankungen

Alle Patienten litten neben dem Asthma bronchiale an mindestens einer weiteren allergischen Erkrankung:

- ▶ Rhinokonjunktivitis: N=15
- ▶ Atopische Dermatitis: N=11
- ▶ Nahrungsmittelallergie mit Zustand nach anaphylaktischer Reaktion: N=2
- ▶ Rezidivierende Urtikaria: N=1

Therapie mit Omalizumab

Dauer

Die Behandlung mit Omalizumab erfolgte für 6 bis 69 Monate in unserer pädiatrischen Ambulanz. Die weitere Betreuung übernahmen die Hausärzte.

14 der 15 Patienten wurden mindestens 12 Monate mit Omalizumab behandelt. Bei einer Patientin wurde die Therapie nach 6 Monaten abgebrochen (s. unten, Nebenwirkungen). Ihre Daten wurden bei der statistischen Auswertung nach 12 Monaten nicht berücksichtigt.

Dosierung und Häufigkeit der Applikationen erfolgte in Abhängigkeit von Körpergewicht und Gesamt-IgE-Spiegel.

Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit deskriptiven Methoden. Explorative p-Werte für den Vergleich der Ergebnisse vor und nach 12 monatiger Omalizumab-Therapie wurden mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney's-Test errechnet (verwendete Software: Statistica 8.0).

Ergebnisse



Exazerbationen

Während der ersten 12 Behandlungsmonate sank die Rate schwerer Exazerbationen signifikant von durchschnittlich 2,1 auf 0,08 pro Jahr (s. **Tab. 2**).

Notfallbehandlung/Hospitalisierung

Die Notfallbehandlungen aufgrund von Exazerbationen gingen signifikant um 91,7% zurück.

Tab. 3 Veränderungen der Lungenfunktionsparameter.

	vor Therapie MW (SD)	unter 12-monatiger Omalizumab-Therapie MW (SD)	p Value
FEV ₁ (%)	67,22 (12,2)	FEV ₁ 95,83 (11,3)	0,0015
FEV ₁ /FVC	0,73 (0,05)	0,82 (0,07)	0,005
MMEF (%)	43,56 (11,6)	79,78 (23,8)	0,023
sRAW (kPa x s)	2,24 (0,7)	0,75 (0,2)	0,028
FeNO (ppb)	59,81 (22,7)	18,83 (10,3)	0,08

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert; FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in % des Sollwertes; FEV₁/FVC: Einsekundenkapazität/Vitalkapazität bei forciertem Expiration; MMEF (%): mittlerer maximale expiratorischer Fluss in % des Sollwertes; sRAW (kPa x s): spezifischer Atemwegswiderstand; FeNO (ppb): exhalierendes Stickstoffmonoxid.

Reduktion der antiasthmatischen Therapie

Von den 11 Patienten, die vor der Omalizumab-Therapie zur Behandlung von Exazerbationen regelmäßig systemische Steroide benötigten, konnte bei 10 Patienten innerhalb des 12-monatigen Bewertungszeitraums auf orale Steroide verzichtet werden.

Die ICS-Dosis wurde bei allen Patienten unter der Omalizumab-Therapie von durchschnittlich 1230 ± 344,4 µg auf 1145 ± 453,6 µg Budesonid bzw. Budesonid-Äquivalent numerisch, aber nicht signifikant reduziert (nicht gezeigt).

Lungenfunktion

Nach 12 Monaten Omalizumab-Therapie konnte eine signifikante Verbesserung der meisten Lungenfunktionsparameter beobachtet werden (**Tab. 3**). Der Wert der FEV₁ stieg im Mittel um 30% des Sollwertes (p=0,0015).

Der spezifische Atemwegswiderstand (sRAW) verbesserte sich von 2,24 (0,7) kPa x s auf 0,75 (0,2) kPa x s (p=0,028).

Die FeNO-Werte sanken im Mittel von 60 (22,7) ppb auf 19 (10,3) ppb (n.s., p=0,08).

Asthmakontrolle

Alle Kinder und Jugendlichen zeigten eine deutlich verbesserte Asthmakontrolle. Die ACT-Punktzahl vor Therapie betrug 16,1 (2,4) und nach Therapie 22,5 (2,3) (p=0,05).

Gesamt-IgE-Spiegel

Die Gesamt-IgE-Konzentration, bestimmt mit einem kommerziellen Assay, lag bei den Patienten vor Therapiebeginn zwischen 151 und 1171 IU/ml. Nach 12 Behandlungsmonaten waren die Gesamt-IgE-Werte bei 5 Patienten gesunken, bei 4 Patienten deutlich angestiegen und bei 6 Patienten unverändert (nicht gezeigt).

Verträglichkeit/Nebenwirkungen

13 von 15 Patienten vertrugen die Omalizumab-Therapie gut. Eine 17-jährige Patientin entwickelte in den ersten 2 Monaten der Omalizumab-Therapie Flushing, Tremor, Tachykardie sowie Bauchschmerzen, die nach 4 Wochen spontan verschwanden.

und auch nach Wiederaufnahme der Omalizumab-Therapie nicht wieder auftraten.

Eine 20-jährige Patientin entwickelte 6 Monate nach Beginn der Omalizumab-Therapie (300 mg alle 4 Wochen) eine Serum-Krankheit. Die Therapie wurde daher abgebrochen, obwohl die Patientin die Therapie als wirksam einschätzte. Erst 3 Wochen nach der letzten Dosis von Omalizumab war die Patientin wieder beschwerdefrei. Das leicht erhöhte Serumkreatinin und die massiv erhöhten C3d-zirkulierende Immunkomplexe (41,5 µg/ml) hatten sich normalisiert.

Diskussion



Die Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung sprechen für eine überwiegend gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab bei Schulkindern und Jugendlichen mit schwerem allergischem Asthma bronchiale.

Der Stellenwert von Omalizumab ist bereits durch mehrere klinische Studien belegt. Eine Omalizumab-Therapie bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma führte zu einer Reduktion der Asthmaexazerbationen und der dadurch verursachten Notfallbehandlungen oder Krankenhauseinweisungen sowie zu einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten [13, 14].

Hingegen wurde bei unseren Patienten nicht nur eine Reduktion der klinisch bedeutsamen Exazerbationen, der Notfallbehandlungen und der antiasthmatischen Therapie, sondern auch eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet. Darüber hinaus zeigten alle Kinder und Jugendlichen eine deutlich verbesserte Asthmakontrolle, mit selteneren Exazerbationen und fehlenden asthmapedingten Klinikeinweisungen. Außerdem berichteten alle Patienten über eine gesteigerte körperliche Aktivität. Bemerkenswert ist bei unseren Patienten die deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, die in den randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT's) nicht beobachtet werden konnte. Die hier beschriebenen Beobachtungen bestätigen jedoch die Ergebnisse anderer Anwendungsbeobachtungen und praxisnaher Studien, die eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion unter der Omalizumab-Therapie zeigen konnten [15, 17].

Ein Grund für unsere guten Lungenfunktionsergebnisse könnte der frühzeitige Beginn der Omalizumab-Therapie sein. Langjähriges, nicht-kontrolliertes Asthma kann zu einer Veränderung der Atemwege führen (Remodelling). Ist diese erst fortgeschritten, kann eine anti-IgE-Therapie zwar den zugrundeliegenden Mechanismus ausschalten, die Veränderungen des Lungengewebes jedoch nicht mehr rückgängig machen. Daher ist auch eine Verbesserung der Lungenfunktion in Fällen fortgeschrittener Umbauvorgänge der Bronchialwand unwahrscheinlich.

Eine Therapie mit Omalizumab ist bis heute nur für allergisch bedingtes Asthma bronchiale mit einem begrenzt erhöhten Gesamt-IgE und Sensibilisierung gegen ein perenniales Allergen zugelassen. Eine sorgfältige Allergiediagnostik mit Bestimmung von Gesamt- und spezifischem IgE muss daher der Entscheidung zur Omalizumab-Therapie vorausgehen. Die Sensibilisierung auf ein spezifisches perenniales Allergen (Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Tierhaare) konnte bei allen unseren Patienten mittels Skin-Prick-Test oder einem Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) nachgewiesen werden. Ob bei jedem Patienten die Aktualität der Sensibilisierung durch den Nachweis einer allergischen Reaktion am Erfolgsorgan mittels nasalem Provokationstest vor Therapiebeginn bestimmt werden sollte, ist zu diskutieren. Bei Übereinstimmung von Anamnese und Nachweis einer Sensibilisie-

rung gegen das angeschuldigte Allergen mittels Hauttest und/oder RAST kann auf die Organprovokation routinemäßig verzichtet werden.

Zur Beurteilung des Therapieverlaufes ist die Bestimmung der Gesamt-IgE-Konzentration mit einem kommerziellen Assay sicher nicht geeignet, da hier neben dem freien IgE auch die IgE-/anti-IgE-Komplexe gemessen werden. Diese Aussage wird unterstützt durch die ungerichtete Entwicklung der Gesamt-IgE-Werte in unserem Kollektiv vor und nach 12-monatiger Omalizumab-Therapie.

Die Beschreibung unserer Kasuistiken zeigt, dass bei richtiger Auswahl der Patienten eine deutlich höhere Responder-Rate möglich ist, als sie in publizierten klinischen Studien beschrieben wurde [9, 14, 16].

Es liegt daher nahe, dass nicht nur die sorgfältige Auswahl der Patienten, die von einer Therapie mit Omalizumab profitieren, sondern auch der frühzeitige Einsatz und die richtige Dosierung der Anti-IgE-Therapie Voraussetzung für einen Therapieerfolg sind.

Nach den aktuellen Erfahrungen ist die Behandlung mit Omalizumab für Patienten mit klinischer Indikation bei korrekter Bestimmung der Dosis und adäquater Beurteilung des therapeutischen Ansprechens eine effektive und verträgliche antiasthmatische Therapie in der Therapiestufe 5 gemäß der NVL.

Schlussfolgerung



Omalizumab kann als eine wertvolle Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem allergischem Asthma betrachtet werden, das trotz der Behandlung entsprechend der Stufe 4 bzw. 5 (NVL) unkontrolliert bleibt. Bereits nach einem Jahr Therapie konnten wir bei unseren Patienten eine deutliche Besserung der Symptomatik registrieren, die durch messbare objektive Ergebnisse zu belegen war.

Interessenkonflikt



M. Klyucheva gibt an dass kein Interessenkonflikt besteht.

A. von Berg hat Reisekostenerstattung von Fa. Nestlé bekommen. M. Gappa hat Vortragshonorare und Reisekostenerstattung von Astra, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, MSD und Novartis erhalten.

C. Suerbaum hat finanzielle Unterstützung von Novartis zur Vortragstätigkeit und zur Kongressteilnahme erhalten.

D. Berdel ist im Advisory Board von MSD und Novartis. Er hat Vortragshonorare von Nestlé und MSD erhalten sowie Reisekostenerstattung von Nestlé, MSD und Novartis.

Literatur

- 1 World Health Organisation. Asthma Health Topic. Available at: <http://www.who.int/topics/asthma/en/>. Last accessed: December 2011.
- 2 Price D. The use of omalizumab in asthma. *Primary Care Respiratory Journal* 2008; 17: 62–72
- 3 Asher MI, Montefort S, Björkstén B et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743
- 4 Eder W, Engel MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–2235
- 5 Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FER et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1156–1163

- 6 *Gould HJ, Sutton BJ.* IgE in allergy and asthma today. *Nature Revs Immunol* 2008; 8: 205–217
- 7 *Holgate S, Casale T, Wenzel S* et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 60: 305–316
- 8 *Steif J, Geidel C, Strohner P* et al. Therapiemonitoring von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter – Auswirkungen auf die gesamt-IgE-Konzentration. *Allergologie* 2010; 3: 421–428
- 9 *Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ* et al. Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *N Eng J Med* 2011; 364: 1005–1015
- 10 Nationale Versorgungsleitlinien Asthma. 2. Aufl. 2010: <http://www.Asthma.versorgungsleitlinien.de>
- 11 Global Initiative on Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update. 2009
- 12 Novartis Pharma AG. Fachinformation zu Xolair. Stand Juni 2011
- 13 *Kulus M, Hebert J, Garsia E* et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1285–1293
- 14 *Humbert M, Beasley R, Ayres J* et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316
- 15 *Schumann C, Kropf C, Wibmer T* et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J* 2011 [Epub ahead of print]
- 16 *Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF* et al. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 163–169
- 17 *Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D* et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: The South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25: 77–82