

**Auswirkungen früheren Zigarettenrauchens und einer
COPD-Komorbidität auf das Ansprechen der
Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bei
Patienten mit schwerem Asthma**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Heba Morobeid

aus

Ajman/Libanon

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dirk Skowasch
2. Gutachter: PD Dr. Süleyman Tolga Yavuz

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.03.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	9
1.1 Hintergrund	9
1.2 Asthma bronchiale Typ-2	10
1.2.1 Definition	10
1.2.2 Phänotypen	12
1.2.3 Klassifikation	16
1.2.4 Epidemiologie.....	17
1.2.5 Ätiologie und Risikofaktoren.....	17
1.2.6 Diagnostik	20
1.2.7 Therapie.....	21
1.3 Antikörper	22
1.3.1 Benralizumab	22
1.3.2 Mepolizumab.....	23
1.3.3 Dupilumab.....	23
1.3.4 Omalizumab.....	24
1.4 Prädiktoren.....	24
1.4.1 Komorbiditäten	24
1.4.2 Raucherstatus	28
1.4.3 BMI	28
1.5 Ziele und Fragestellungen	28
2. Material und Methoden.....	30
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	30
2.2 Durchführung der Studie.....	31
2.2.1 Lungenfunktionsuntersuchung	31
2.2.2 Exazerbationsrate	32
2.2.3 Lebensqualitätsfragebogen.....	32

2.2.4	Orale Glukokortikosteroide	33
2.3	Datenerfassung und Verarbeitung	33
2.3.1	Statistische Durchführung	34
3.	Ergebnisse.....	36
3.1	anthropometrischer Charakteristika	36
3.1.1	Charakteristik des Gesamtkollektivs.....	36
3.1.2	Grundlegende Merkmale der untersuchten Patientengruppe	37
3.2	Abbruchrate	41
3.3	Auswirkungen früherer Rauchexposition	41
3.4	COPD-Komorbidität Auswirkung	46
4.	Diskussion	50
4.1	Studienlage	50
4.2	Methodendiskussion.....	50
4.3	Diskussion der Ergebnisse	51
5.	Zusammenfassung.....	53
6.	Abbildungsverzeichnis.....	55
7.	Tabellenverzeichnis.....	56
8.	Literaturverzeichnis.....	57
9.	Danksagung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACO	Asthma-COPD-Overlapping
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
AERD	Aspirin-exacerbated airway disease
ATS	American Thoracic Society
BDP	Beclometasondipropionat
BMI	Body Mass Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COX-1	Cyclooxygenase-1-Enzyme
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DLCO	Diffusion Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECP	eosinophilen kationischen Proteins
EDN	Eosinophil-derived Neurotoxins
EIB	Exercise-induced Bronchoconstriction
ERS	European Respiratory Society Guidelines

EU	Europäische Union
FCER2	Fc epsilon receptor II
FeNO	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
FEV1/FVC	Tiffeneau-Pinelli index
FOXP3	forkhead box P3 Protein
FVC	forced vital capacity
GERD	Gastroesophageal reflux disease
GINA	Global Initiative for Asthma
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GSDMB	Gasdermin-B-Protein
IBM	International Business Machines
ICS	inhalativen Corticosteroiden
IgE	Immunglobulin E
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IL-4/-13	Interleukin 4 und Interleukin 13
IL5RA	interleukin 5 receptor subunit alpha
IL-5R α	Interleukin-5-Rezeptors alpha
LABA	langwirksamen β 2-Agonisten

LAMA	long-acting muscarinic antagonists
LLN	Lower Limit of Normal
LTRA	Leukotrienantagonist
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
Mini-AQLQ	Mini Asthma Quality of Life Questionnaire
MTA	medizinisch-technischer Assistent
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
OCS	oralen Corticosteroiden
ORMDL3	ORM1-like protein 3
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
ppb	Parts per billion; Teile pro Milliarde
py	Pack-years
SABA	short-acting beta2-agonist
SD	Standard Deviation
SIT	spezifische Immuntherapie
SPSS	Statistical Package für Social Sciences Programm
Th2	Typ2-T-Helferzellen
UKB	Universitätsklinikum Bonn
X ² -Test	Chi-Quadrat-Test
ZFPM1	zinc finger protein

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable und reversible Atemwegsobstruktion. Asthma bronchiale bleibt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland mit enormer volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland wird mit ca. 10 % bei Kindern und 5 % bei Erwachsenen angegeben (Buhl R et al.). Es wird laut Weißbuch Allergie in Deutschland 2019 bei bereits ca. 30 Millionen Menschen mit Allergie geschätzt. Ein Prävalenzanstieg des allergischen Asthmas ist zu erwarten (Bousquet et al., 2018).

Die Variabilität der Atemwegsobstruktion wird durch die unterschiedlichsten Faktoren ausgelöst, über die sich eine Vielzahl verschiedener Asthma-Phänotypen und -Subtypen definieren. Möglicherweise handelt es sich bei dieser Erkrankung nicht um eine einzelne Entität, sondern um verschiedene Erkrankungen oder Symptome, die sich in vielfältiger Weise überlappen. Die verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten des Asthmas, beispielsweise nach Schweregraden, nach Asthmakontrollgrad, nach dem überwiegend vorliegenden Entzündungsmuster, in allergisch oder intrinsisch oder nach Auslösern spiegeln diese Heterogenität wider. Hieraus leiteten sich Vorschläge zur Neudefinition der Erkrankung ab, die auf einer Differenzierung des primär vorliegenden Asthma-Phänotyps basierend sind (Wenzel, 2006).

Insgesamt gibt es bereits sechs verschiedenen zugelassene Antikörpern: Omalizumab, Benralizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Dupilumab und Tezepelumab als Add-on-Therapie der Stufe 5 bei schwerem Asthma bronchiale in der EU.

Trotz der prognostischen Rolle des Rauchens bei Asthma (Thomson, 2017) schließen klinische Studien zu Asthma in der Regel aktuelle Raucher bzw. Ex-Raucher mit einer Raucheranamnese von > 10 Packungsjahren aus (Hanania et al., 2013; Bleecker et al., 2016; Ortega et al., 2014; Castro et al., 2018). Insbesondere wurde die Rolle der humanisierten monoklonalen Antikörper bei Patienten mit schwerem Asthma und früherer Raucherexposition nicht systemisch untersucht. Diese Medikamente werden

jedoch bei Patienten mit schwerem Asthma und Rauchen in der Vorgeschichte eingesetzt (Harrison et al., 2020; Kavanagh et al., 2021; Bousquet et al., 2021; Richards et al., 2020). Die folgenden Kapitel führen in die Themen ein, die für das Verständnis dieser Arbeit relevant sind. Es beginnt mit der Beschreibung der beiden Krankheitsbilder Asthma(1.2) und COPD (1.4.3.2), der Therapie mit monoklonalen Antikörpern(1.3) und den Prädiktoren des Therapieerfolgs(1.4). Abschließend fasst das Kapitel „Zielsetzung“ zusammen, welche Fragestellungen und Kerngedanken dieser Arbeit zugrunde liegen(1.5). Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert (Morobeid et al., 2021).

1.2 Asthma bronchiale Typ-2

1.2.1 Definition

Asthma bronchiale Typ-2 ist eine heterogene, multifaktorielle, meist chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, charakterisiert durch bronchiale Hyperreaktivität (als immunologische Fehlreaktion auf bestimmte Auslösern wie Viren, Allergene oder körperliche Betätigung) und reversible Obstruktion der Atemwege, Hypersekretion, irreversible bronchiale Umbauprozesse und damit einhergehend wiederholt auftretende Symptome akuter Dyspnoe, begleitet von Husten und pfeifenden Atemgeräuschen mit wechselnder Intensität und Häufigkeit (Buhl R et al.).

Bei Bestimmung des Asthma-Schweregrads werden die gegenwärtige Therapie und das Ansprechen auf die Therapie in die Beurteilung einbezogen. Die Therapie des Asthmas richtet sich primär nicht nach dem Schweregrad, sondern nach der Asthmakontrolle (GINA Main Report 2022). Symptome sind im Allgemeinen mit variabler Obstruktion in der Lunge assoziiert, die normalerweise entweder spontan oder mit einer geeigneten Asthmabehandlung wie einem schnell wirkenden Bronchodilatator reversibel ist (GINA Main Report 2022).

1.2.1.1 Schweres Asthma

Im Jahr 2014 wurde eine Konsensdefinition von schwerem Asthma veröffentlicht (Chung et al., 2014), die zwischen „severe Asthma“ und „difficult-to-treat“ Asthma unterscheidet.

Schwer zu behandelndem Asthma ist Asthma, das trotz Behandlung mit hochdosierten inhalativen Glukokortikoiden und weiteren Kontrollmedikamenten unkontrolliert bleibt. Schweres Asthma ist eine Untergruppe von schwer zu behandelndem Asthma. Der Begriff wird verwendet, um Patienten mit Asthma zu beschreiben, die trotz Behandlung mit hochdosierten inhalativen Glukokortikoiden in Kombination mit einem langwirksamen β 2-Agonisten (LABA), einem Leukotrien-Modifikator oder Theophyllin für das Vorjahr oder einer Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden für mindestens die Hälfte des Vorjahres unkontrolliert bleibt. Der Begriff wird auch verwendet, wenn Asthma diese intensive Behandlung erfordert, um unter guter Kontrolle zu bleiben; es schließt Patienten aus, bei denen sich das Asthma durch Optimierung der Adhärenz, der Inhalationstechnik und der Behandlung von Begleiterkrankungen erheblich verbessert (Chung et al., 2014). Die Kriterien für unkontrolliertes Asthma umfassen Exazerbationen, schlechte Symptomkontrolle, Beeinträchtigung der Lungenfunktion oder eine Kombination davon. Das Lungenfunktionskriterium (forciertes Expirationsvolumen in eine Sekunde [FEV1] von <80% des vorhergesagten Wertes einmalig) ist umstritten (Chung et al., 2014). Konkret wird bei Erwachsenen schweres Asthma diagnostiziert (Chung et al., 2014), wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 1) und mehr als oder nur einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Kortikosteroiden (OCS) >6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion: FEV1 <80% des Sollwertes (FEV1/FVC < LLN);
- häufige Exazerbationen: ≥ 2 Kortikosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;
- schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;
- teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma.

Tabelle 1: Inhalative Glukokortikoide Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas.

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis*
Beclometasondi- propionat (BDP) Standardpartikel- größe	200-500	> 500-1 000	> 1 000	≥ 2 000
Beclometasondi- propionat (BDP) feine Partikelgröße	100-200	> 200-400	> 400	≥ 1 000
Budesonid	200-400	> 400-800	> 800	≥ 1 600
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropio- nat	100-250	> 250-500	> 500	≥ 1 000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800

Tabelle 1 zeigt die inhalative Glukokortikoide Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas. * Zeichen bei Hochdosis zeigte die Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung (Chung et al., 2014) bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas.

1.2.2 Phänotypen

In den letzten Jahren wurde die klassische Einteilung (allergisches/nicht-allergisches Asthma) um weitere Phänotypen ergänzt. Diese weitergehende Differenzierung ist sinnvoll, wenn sich die Krankheitsverläufe der Patienten unterscheiden, und sich spezifische Implikationen für die Therapiewahl ergeben (Wenzel, 2006; Buhl R et al.). Derzeit werden folgende teilweise überlappende Phänotypen diskutiert.

1.2.2.1 Allergisches (extrinsisches) versus nichtallergisches (intrinsisches) Asthma

Der Begriff allergisches bzw. extrinsisches Asthma wird verwendet, wenn eine atopische Diathese, d.h. die Bereitschaft zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen häufige Aeroallergene der Umwelt, vorliegt. Es kommt zu Sensibilisierungen gegen typische Allergene (nachweisbar z. B. im Pricktest oder durch Messung von spezifischem IgE im Serum) bei gleichzeitigem Allergen-Bezug der Asthma-Beschwerden. Die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum könnte ein unabhängiger Indikator sein, welcher nicht zwingend auf das Vorhandensein von Allergien hinweist (Burrows et al., 1989) und sondern durch eine polyklonale IgE Vermehrung infolge von Superantigen-Stimulationen bedingt sein kann (Tomassen et al., 2013).

Es können saisonale und perenniale Formen des allergischen Asthmas unterschieden werden. Typische klinische Beispiele für saisonal akzentuiertes Asthma sind Allergien gegen Baum- oder Gräserpollen sowie Schimmelpilz-Sporen (O'Hollaren et al., 1991; Mitakakis et al., 2000; Harju et al., 1972-1992). Häufig ist saisonales allergisches Asthma mit allergischer Rhinitis bzw. Rhinokonjunktivitis assoziiert (Bachert et al., 2008). Häufige Ursachen eines perennialen allergischen Asthmas sind die Hausstaubmilbenallergie und Tierhaarallergie.

Nichtallergisches oder intrinsisches Asthma besteht, wenn weder anamnestisch noch mittels Hauttests oder Bestimmung von spezifischem IgE im Serum Allergien gegen Umweltallergene nachweisbar sind. Nichtallergisches oder intrinsisches Asthma wird häufig durch Infektionen der Atemwege getriggert.

Bei extrinsischem und intrinsischem Asthma können immunpathologische Ähnlichkeiten vorkommen, so kann z.B. bei beiden Asthmaformen eine Eosinophilie in den Atemwegen vorliegen (Humbert et al., 1999). Allergisches und intrinsisches Asthma können auch gleichzeitig auftreten, insbesondere kann beim initial allergischen Asthma im Verlauf die intrinsische Komponente klinisch in den Vordergrund treten. Es kann trotz Nachweis einer spezifischen allergischen Sensibilisierung ein primäres intrinsisches Asthma vorliegen, das mit dieser Sensibilisierung keinen Zusammenhang aufweist (Molina-Infante et al., 2012). Diese Unterscheidung zwischen allergischem und intrinsischem Asthma ist therapeutisch relevant, da allergisches Asthma zu spezifischen Behandlungsoptionen führen kann, wie z.B. spezifische Immuntherapie (SIT) (Virchow

et al., 2016). Allergenvermeidung oder die Gabe von biologischen Arzneimitteln, zum Beispiel Anti IgE Antikörper (Omalizumab) (Ingram und Kraft, 2012).

1.2.2.2 "Type-2-High" Asthma versus "Type-2-Low" Asthma

Diese Endotypen basieren auf vermehrtem Nachweis oder einem Mangel von Eosinophilen und Typ-2-Zytokin (Interleukin (IL)-13, IL-4 und IL-5)-gesteuerter Atemwegsentzündung.

Type-2-High Asthma umfasst ferner zwei Phänotypen. Das erste ist gekennzeichnet als „early-onset“ (<12 Jahre), Allergensensibilisiertes Asthma, gleichzeitig mit erhöhter Sputum-Eosinophilie (> 1% - 3%) (Walford und Doherty, 2014) und erhöhtem Serum-Immunglobulin E (IgE) (Kuruvilla et al., 2019; Walford und Doherty, 2014; Trivedi und Denton, 2019).

Der zweite Typ-2-Phänotyp mit starkem Asthma wird typischerweise charakterisiert als late-onset (>12 Jahre), nicht-allergisches, eosinophiles Asthma, ohne erhöhte Serum- IgE-Spiegel (Gerday et al., 2021). Beide Typ-2-High Asthmaphänotypen haben ein gutes Ansprechen auf inhalative und orale Kortikosteroidtherapie oder bestimmten Anti-Interleukin-Biologika im Vergleich zum Typ-2-Low Phänotyp (Gerday et al., 2021).

1.2.2.3 Eosinophiles versus Nicht-Eosinophiles Asthma

Asthma kann anhand des Vorliegens einer eosinophilen Atemwegsentzündung in eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma unterteilt werden (Berry et al., 2007). Nichteosinophiles Asthma kann weiter in neutrophile oder paucigranulozytäre (kein Nachweis einer Granulozyten-Vermehrung) Subtypen unterschieden werden. Dabei werden Sputum und Differentialblutbild untersucht (Pavord et al., 2012). Es wird geschätzt, dass 50% aller Patienten mit mildem bis moderatem Asthma ein Nichteosinophiles Asthma haben (McGrath et al., 2012). Der Grenzwert einer „Bluteosinophilie“ ist noch nicht abschließend geklärt. Der Wert schwankt zwischen 150 und 300 Eosinophilen/ μl (Berry et al., 2007).

1.2.2.4 Cough-variant Asthma ("Husten als Asthma-Äquivalent")

"Cough-variant Asthma" (Cough Type Asthma, Husten als Asthma-Äquivalent) ist eine okkulte Form von Asthma, dessen einziges Anzeichen oder Symptom chronischer Husten ist (Morice et al., 2014; Dicpinigaitis, 2006).

Häufig fehlen weitere typische Symptome eines Asthmas (z. B. Atemnot, Giemen und Brummen). Lungenfunktion und Röntgen-aufnahme der Thoraxorgane zeigten sich normal. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind davon Husten bei Behandlung mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Inhibitoren), Husten bei Patienten mit gastroösophagealem Reflux (GERD) oder Erkrankungen der oberen Atemwege (z.B. chronische Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis) und chronischer idiopathischer Husten mit Erhöhung der Sensitivität des Hustenreflexes (Kardos et al., 2010). Patienten könnten im weiteren Verlauf ein klassisches Asthma entwickeln (Dicpinigaitis, 2006).

1.2.2.5 Sonstige Asthmaformen

Asthma bei Aspirin-Intoleranz ("Aspirin-exacerbated airway disease: AERD"):

AERD ist eine klinische Tetrade aus Nasenpolypen, chronischer hypertropher eosinophiler Sinusitis, Asthma und Empfindlichkeit gegenüber Medikamenten, die Cyclooxygenase-1 (COX-1)-Enzyme hemmen, nämlich Acetylsalicylsäure (ASS) und andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) (Stevenson, 2009). Die Prävalenz liegt zwischen 5,5% und 12,4% bei Asthma-Patienten. Bei schwereren Asthmaformen ist die AERD-Prävalenz höher (14,9%) (Rajan et al., 2015). Eine Dauertherapie mit ASS ("Adaptive Desaktivierung") kann sowohl die Polyposis und Sinusitis als auch das Asthma deutlich bessern (Kowalski et al., 2011).

-Asthma und körperliche Belastung:

Tritt in der Literatur auch unter dem Begriff "Anstrengungs-induzierte Bronchokonstriktion" ("Exercise-induced bronchoconstriction, EIB") auf. Dabei kann eine intensive körperliche Aktivität bei Menschen mit erhöhter Atemwegsreaktivität eine akute Atemwegsverengung auslösen (Randolph, 2009).

-Asthma bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten (>65 Jahre) wird die Diagnose eines Asthmas sowie die Abgrenzung von einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) schwierig. Da mit zunehmendem Alter die Lungenfunktion natürlicherweise abnimmt, die Perzeption der Beschwerden im Vergleich zu jüngeren Patienten häufig inadäquat ist und die Mitarbeit bei Lungenfunktionsprüfungen reduziert ist. Im höheren Alter kann erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel, Blut-Eosinophilie und nächtliche Exazerbationen bei der Abgrenzung von der COPD hilfreich sein. Diese Unterscheidung ist therapeutisch relevant, da eine Monotherapie mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika als Dauertherapie (die bei der COPD sicher und effektiv ist) bei Asthma die Symptomatik und Mortalität sogar steigern können (Lommatzsch et al., 2009; Reed, 2010).

-Asthma und Sensibilisierung gegen Pilzantigene:

Eine Sensibilisierung gegen Pilzantigene kann eine der Ursachen für schweres Asthma sein (Fairs et al., 2010). Dies gilt insbesondere für die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), die neben einer Sensibilisierung gegen *Aspergillus fumigatus* durch hohe Gesamt-IgE-Spiegel (>1000 I.E./ml), pulmonale Infiltrate, zentrale Bronchiektasien und gute Ansprechen auf hochdosierte Glukokortikosteroidtherapie gekennzeichnet ist (Knutsen et al., 2012).

1.2.3 Klassifikation

Die Klassifikation des Asthmas wird durch die Graduierung der Asthmakontrolle abgebildet. Der Grad der Asthmakontrolle definiert sich über die Symptomatik am Tag bzw. in der Nacht, Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens und den Bedarf an Notfallmedikation. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung und die Frequenz von Exazerbationen helfen bei der Einschätzung der künftigen Entwicklung der Asthmakontrolle. Entsprechend des aktuellen Beschwerdebildes werden drei Grade der Asthmakontrolle definiert:

- kontrolliertes Asthma;
- teilweise kontrolliertes Asthma;
- unkontrolliertes Asthma.

Asthmakontrolle kann auf verschiedene Arten definiert werden. Im Allgemeinen kann der Begriff „Kontrolle“ auf die Vorbeugung oder sogar Heilung von Krankheiten hinweisen. Asthmakontrolle bedeutet, dass Patienten keine oder nur minimale Symptome (auch

nachts), keine Einschränkungen in ihren Aktivitäten (einschließlich Bewegung), keinen (oder minimalen) Bedarf an Notfallmedikamenten, eine nahezu normale Lungenfunktion und nur sehr selten Exazerbationen haben sollten (Koshak, 2007).

1.2.4 Epidemiologie

Die 12-Monats-Prävalenz für Erwachsene reicht zwischen 4,6% und 6,34% (Virchow, 2010; Juniper et al., 2005; Robert Koch-Institut, 2018). In jüngeren Jahren tritt Asthma häufiger bei Jungen als bei Mädchen auf (5,0% vs. 3,0%). Im Erwachsenenalter sind mehr Frauen als Männer betroffen (7,5% vs. 5,0%) (Virchow, 2010; Juniper et al., 2005; Robert Koch-Institut, 2018). Die direkten Gesundheitskosten bei Asthma in Deutschland liegen zwischen 690,4 Mio.€ und 1,36 Mrd.€. Ungefähr 5-15% der Asthmapatienten in Deutschland leidet an schwerem Asthma. Und ca. 2,5-5% der Asthmapatienten in Deutschland leiden an schwerem unkontrolliertem Asthma (Virchow, 2010; Bergmann et al., 2022).

1.2.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Faktoren, die die Entwicklung und den Schweregrad eines Asthmas oder beides beeinflussen können, werden in endogene und exogene Faktoren unterschieden werden (Murphy und O'Byrne, 2010).

1.2.5.1 Endogene Faktoren

- Genetische Prädisposition

Asthma ist eine häufige und heterogene chronisch entzündliche Atemwegserkrankung, bei der genetische und epigenetische Mechanismen in der Pathogenese eine Rolle spielen und genutzt werden können, um die verschiedenen Formen der Erkrankung besser zu klassifizieren und therapieren. Zum Beispiel Punktmutationen in Genen auf Chromosom 17 (ORMDL3, GSDMB), aber auch verschiedene Gene des klassischen immunregulatorischen Signalwegs wie IL4, IL5, IL13 und IL33. Nicht nur Variationen in der DNA (Desoxyribonukleinsäure) selbst, sondern auch durch Umweltfaktoren beeinflusste epigenetische Veränderungen, wie die Methylierung von ZFPM1 und IL5RA, tragen zur Entstehung von Asthma bei.

Genetik und Epigenetik beeinflussen auch die Wirkung bestimmter Therapien. Ein Polymorphismus in FCER2 steht mit dem schlechten Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide in Zusammenhang, und die Hyposensibilisierung kann zur Demethylierung von FOXP3 führen, was wiederum regulatorische T-Zellen beeinflusst (Borchers et al., 2021).

- Körpergewicht

Gewichtsverlust bei übergewichtigen Erwachsenen mit Asthma kann den Schweregrad von Asthma, Hyperreagibilität, Asthmakontrolle, Lungenfunktion und Lebensqualität verbessern. Diese Ergebnisse stützen die Notwendigkeit, in dieser Bevölkerungsgruppe aktiv gesunde Maßnahmen zur Gewichtsabnahme zu verfolgen (Pakhale et al., 2015).

- Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechtes auf die Entwicklung von Asthma ist komplex und scheint sich im Laufe des Lebens zu wandeln. So ist im Kindesalter die Asthma-Prävalenz beim männlichen Geschlecht höher, dies verändert sich ab der Pubertät bis zum Erwachsenenalter zu Lasten des weiblichen Geschlechts (Bisgaard und Bønnelykke, 2010).

- Psychische Faktoren

Asthma ist eine chronische Erkrankung, die zu psychosozialen Stress führen kann. Wiederum kann der psychosoziale Stress das Risiko an Asthma zu erkranken erhöhen (Hasler et al., 2005; Scott et al., 2008). Psychische Faktoren und emotionaler Ausdruck beeinflussen Entzündungsprozesse, Lungenfunktion und Anfallshäufigkeit (Ritz et al., 2010; Kullowatz et al., 2008). Gerade bei Patienten mit unzureichend kontrollierten und multifaktoriell bedingten schweren Asthmaformen spielen häufig psychische Faktoren eine Rolle (Vázquez et al., 2010).

1.2.5.2 Exogene Faktoren

- Allergene

Allergene im Freien und in Innenräumen können Asthma-Exazerbationen bei allergischem Asthma auslösen. Einerseits wird die Hypothese aufgestellt, dass Allergene direkt Asthma auslösen können (Sears et al., 2003), andererseits wird vermutet, dass vorbestehende Atemwegsläsionen („airway remodeling“) nur durch Allergene und allergische Entzündungen aggraviert werden (Holt und Sly, 2012). Der

Zeitpunkt und das Ausmaß der Exposition gegenüber einem Allergen können sich darauf auswirken, ob das Allergen schädlich oder schützend wirkt (Lau et al., 2005). Frühe allergische Sensibilisierung und Allergenexposition sind Risikofaktoren für die Entwicklung von persistierendem Asthma (Illi et al., 2006). Der genaue Grund, warum bestimmte Antigene häufig zu Allergenen werden und andere nicht, ist unbekannt (Deiftl S, 2011).

- Infektionen und Umweltbedingungen

Ob Infektionen ein Asthma auslösen, oder entsprechende der „Hygiene-Hypothese“ einer Asthma-Entstehung entgegenwirken, ist bis heute nicht geklärt. Das Aufwachsen auf einem traditionellen Bauernhof schützt durch Tierkontakte, das Trinken von unpasteurisierter Milch und die Exposition gegenüber Endotoxinen oder anderen Pathogen-assoziierten Molekülen vor der Entwicklung eines Asthmas (Mutius und Vercelli, 2010). Respiratorische Virusinfektionen im jungen Alter konnten mit höherem Risiko assoziiert sein, ein Asthma im späteren Leben zu entwickeln (Bønnelykke et al., 2015).

- Berufliche Expositionen

Asthmasymptome bei Erwachsenen sollten Anlass für eine ausführliche Arbeitsanamnese sein, da berufliche Auslöser in 9-25% der Fälle vorliegen und deren Identifizierung für die Behandlung und Prävention wichtig ist. Bei erhöhtem Risiko (vorbestehende Atemwegsallergien, unspezifische bronchiale Überempfindlichkeit) und Exposition gegenüber berufsbedingten Asthmaauslösern sollte regelmäßig eine arbeitsmedizinische Vorsorge (Monitoring) durchgeführt werden. Beim Berufsasthma ist die strikte Abstinenz vom Erreger (dh. ggf. Arbeitsplatzwechsel oder gar Umschulung) die einzig aussichtsreiche (interventionelle) Therapiemaßnahme (Baur et al., 2012; Burge et al., 2012).

- Sonnenlicht

Es wird einen Zusammenhang zwischen der Schwere von Asthma und einem Vitamin-D-Mangel (definiert als $<30\text{ng } 25(\text{OH})\text{D}_3/\text{ml Serum}$) vermutet (Sutherland et al., 2010). Die Pathogenese ist noch unklar, klinische Studien konnten bisher nicht belegen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung die Asthmakontrolle verbessert (Castro et al., 2014a) oder die Entstehung von Asthma verhindert (Mutius und Martinez, 2016).

- Tabakrauch

Rauchen verringert die Wahrscheinlichkeit einer Asthmakontrolle und führt zu Exazerbationen und reduzierter Reaktion auf inhalative oder systemische Kortikosteroide bei Patienten mit Asthma (Lazarus et al., 2007). Passive Exposition gegenüber Zigarettenrauch wirkt sich ebenfalls negativ auf die Lungenfunktion aus, insbesondere in der frühen Kindheit und bei Müttern während der Schwangerschaft (Dezateaux et al., 1999).

- Ernährung und Medikamente

Eine Vitaminzufuhr, eine mediterrane Ernährung und eine Ernährung, die reich an Obst und Gemüse ist, werden mit einer verringerten Asthmainzidenz bzw. einer besseren Asthmakontrolle in Verbindung gebracht (Ma et al., 2016). Bei Aspirin-intoleranten Patienten kann die Einnahme von Cyclooxygenase-1 (COX-1)-Hemmern zu einer Verschlechterung der Asthmasymptome bis hin zu schwersten Exazerbationen führen (Kowalski et al., 2011).

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnose von Asthma ist in erster Linie eine klinische Diagnose (James und Lyttle, 2016). Sie basiert auf charakteristischen Anzeichen und Symptomen und Hinweisen auf eine variable, oft reversible Atemwegsobstruktion und/oder bronchiale Hyperreagibilität.

Die Diagnose von Asthma basiert auf vier Säulen:

- Anamnese, Symptome und Befunde der körperlichen Untersuchung
- variable und reversible Obstruktion der Atemwege in Lungenfunktionstests, Ganzkörperplethysmographie oder Spirometrie mit den Messwerten von FVC, FEV₁, Tiffeneau-Index, einschließlich der Reversibilitätstests und Provokationstest
- chronische Entzündung der Atemwege
- Überempfindlichkeit der Atemwege (bronchiale Überempfindlichkeit) (Buhl et al., 2017).

Die Reversibilität ist gekennzeichnet durch die Zunahme der FEV₁ um >12% bzw. um >200 ml (Nathan et al., 2004; Licari et al., 2017; Hankin, et al., 2013). Eine fehlende Reversibilität in einem einzigen Reversibilitätstest schließt ein Asthma jedoch nicht aus (Deutsche Atemwegsliga, 2015).

1.2.7 Therapie

Zur Asthma Therapie stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung, die sich in Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten unterscheiden.

Asthma bronchiale wird nach unterschiedlicher Stufe mit unterschiedlicher Dosierung therapiert. Die grundlegenden primären Asthmamedikamente sind:

- Langzeittherapeutika (sogenannte „Controller“ oder Dauermedikamente)
- Bedarfsmedikamente (sogenannte „Reliever“)
- Glukokortikosteroide: intermittierend oder dauerhaft in der niedrigsten noch effektiven Dosis

1.2.7.1 Bedarfstherapie

Bei erwachsenen Patienten sollten Bedarfsmedikamente (SABA oder Fixkombination aus ICS und Formoterol) in jeder Therapiestufe zur Behandlung akuter Symptome eingesetzt werden (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma-Langfassung, 4. Auflage, 2020).

1.2.7.2 Langzeittherapie

Wird die Bedarfsmedikation bei Erwachsenen mehr als zweimal wöchentlich angewandt, wird eine antientzündliche Therapie empfohlen. In Stufe 2 als Langzeittherapie wird ein niedrigdosiertes ICS als Langzeittherapie oder die Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol als Bedarfstherapie empfohlen. In Stufe 3 als Langzeittherapie wird eine Kombination aus einem niedrigdosierten ICS und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) bevorzugen. Alternativ kann ein ICS in mittlerer Dosis eingesetzt werden. In Stufe 4 als Langzeittherapie wird die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA empfohlen. Und in Stufe 5 soll die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern erst nach dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium), wenn keiner Asthmakontrolle erreicht werden kann (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma-Langfassung, 4. Auflage, 2020).

1.3 Antikörper

Hier werden Antikörpern, die zur Therapie bei Patienten mit schwerem Asthma zugelassen sind und daher in dieser Dissertation berücksichtigt wurden, vorgestellt und die wichtigsten Aspekte der Antikörper wie z.B: Wirkungsweise, Indikation, Dosierung, Darreichungsform, Therapie-Monitoring, Nebenwirkungen und Effektivität zusammengefasst. Tezepelumab wurde erst Ende 2022 zugelassen, Reslizumab spielt durch seine intravenöse Applikation eine untergeordnete Rolle; beide Antikörper werden daher in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

1.3.1 Benralizumab

Benralizumab ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (FitzGerald et al., 2016). Benralizumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die Alpha-Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors (IL-5R α), der spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert wird. Dies führt durch eine verstärkte antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) zur Apoptose von Eosinophilen und Basophilen, wodurch die eosinophile Entzündung reduziert wird. Die Behandlung mit Benralizumab führt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Dosis zu einer nahezu vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut, welche über die gesamte Behandlung erhalten bleibt (Martínez-Rivera et al., 2021; Busse et al., 2019).

Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30mg als subkutane Injektion. Die ersten drei Dosen werden in einem Abstand von 4 Wochen und anschließend alle 8 Wochen verabreicht (Castro et al., 2014b). Benralizumab wird als subkutane Injektion in einer Fertigspritze (Injektion) oder in Fertigpen (Injektion) verabreicht. Die am häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (8%) und Pharyngitis (3%). Anaphylaktische Reaktionen sind selten.

1.3.2 Mepolizumab

Eine Therapieversuch mit Mepolizumab ist für mindestens vier Monate bei Erwachsenen mit schwerem Asthma, wenn folgende Kriterien vorliegen, zu erwägen:

- schweres eosinophiles Asthma und
- zweimaliger Nachweis einer Konzentration von >300 Eosinophilen pro μl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren (Katz et al., 2014).

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, Kappa), der mit hoher Affinität und Spezifität an humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet. IL-5 ist das wichtigste Zytokin für Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5, indem es die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptor-Komplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen verhindert. Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert (Pavord et al., 2012).

Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100mg, subkutan verabreicht einmal alle 4 Wochen (Ortega et al., 2014). In klinischen Studien bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma waren die häufigsten während der Behandlung berichteten Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und Rückenschmerzen. Aber es können auch gravierende Nebenwirkungen wie ein anaphylaktischer Schock auftreten (Ortega et al., 2014).

1.3.3 Dupilumab

Dupilumab wurde im Jahr 2019 als add-on Therapie bei schwerem Asthma bronchiale in Deutschland zugelassen (Wenzel et al., 2013). Es ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. IL4 und IL13 sind wichtige Typ-2-Zytokine (einschließlich Th2) bei Asthma bronchiale und atopischer Dermatitis (Robinson, 2010).

Die Typ-2-Inflammation wird durch Entzündungszellen und -mediatoren sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems unterhalten. Sie sind u.a. verantwortlich für:

- die IgE-Produktion

- die Atemwegsobstruktion und die bronchiale Hyperreaktivität
- die Wanderung von Eosinophilen in das Lungengewebe (Gandhi et al., 2016).

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab beträgt bei erwachsenen Patienten 600mg als Anfangsdosis (zwei Injektionen zu je 300mg), gefolgt von 300mg alle zwei Wochen als subkutane Injektion. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Reaktionen an der Injektionsstelle, Konjunktivitis, Blepharitis und oraler Herpes.

1.3.4 Omalizumab

Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den FcRI (hochaffiner IgE-Rezeptor), wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist (Mankad und Burks, 2005).

Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate wird bei Erwachsenen in Stufe 5, wenn folgende Kriterien vorliegen, empfohlen (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma-Langfassung, 4. Auflage, 2020):

- schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma
- positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen perennialen Aeroallergen
- IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts
- erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen.

Die Dosierung wird anhand des Gewichts und des IgE-Werts umgestellt. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Erythem und Pruritus. Selten treten anaphylaktische Reaktionen auf (European Medicines Agency (EMA), 2016).

1.4 Prädiktoren

Hier werden kontrollierbare Prädiktoren hinsichtlich eines Therapieansprechens auf monoklonale Antikörpertherapie, die gegebenenfalls auch zur Verlaufskontrolle in dieser Dissertation genutzt werden können, betrachtet.

1.4.1 Komorbiditäten

Die Asthmakontrolle wird durch Komorbiditäten negativ beeinflusst. Relevante Komorbiditäten mit Asthma bronchiale sind Erkrankungen der oberen Atemwege,

pathologischer gastroösophagealer Reflux, Adipositas, Rhinitis und Sinusitis, dysfunktionale Atmung, COPD oder psychische Erkrankungen. Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma aus dem Jahr 2020 empfiehlt, in der Anamnese neben atopischen Erkrankungen auch komorbide Erkrankungen der oberen Atemwege zu erheben (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma-Langfassung, 4. Auflage, 2020). Die chronische Rhinosinusitis ist als Risikofaktor für schwere Verlaufsformen und rezidivierende Exazerbationen bei Erwachsenen mit bestimmten Phänotypen des Asthmas anerkannt (Chung et al., 2014).

1.4.1.1 COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

Die globale Strategie für Diagnose, Management und Prävention von COPD (GOLD) definiert COPD auf der Grundlage von chronischen respiratorischen Symptomen, Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Rauchen und FEV1/FVC nach Bronchodilatation $<0,7$ (Global Initiative for chronic obstructive lung disease, 2023). Klinisch bedeutsame Reversibilität des Bronchodilatators ($>12\%$ und $>200\text{ml}$) wird häufig bei COPD gefunden (Hanania et al., 2011). Eine niedrige Diffusionskapazität ist häufiger bei COPD als bei Asthma. Die Anamnese zu Symptommuster und frühere Aufzeichnungen können dabei helfen, diese Patienten von Patienten mit langjährigem Asthma zu unterscheiden (GINA Main Report, 2022).

Die Pharmakotherapie beginnt mit einer symptomatischen Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren (LABA und/oder LAMA). ICS kann gemäß GOLD 2023 bei Patienten mit Hospitalisierungen, ≥ 2 Exazerbationen/Jahr oder Eosinophile im Blut $\geq 300/\mu\text{l}$ hinzugefügt werden, wird nicht als Monotherapie ohne LABA und/oder LAMA verwendet (Global Initiative for chronic obstructive lung disease, 2023). Die Inhalationstherapie sollte optimiert werden, um den Bedarf an OCS zu reduzieren. Bei Patienten mit Merkmalen der COPD sollten hochdosierte ICS wegen des Lungenentzündungsrisikos vermieden werden (Kew und Seniukovich, 2014).

1.4.1.2 ACO (Asthma-COPD-Overlap)

Asthma-COPD-Overlap ist an sich keine einzelne Krankheitsentität, sondern die Kombination der beiden Erkrankungen Asthma und COPD. Der Begriff Syndrom wird nicht mehr empfohlen. Charakteristisch ist eine Obstruktion der Atemwege, die mit

Merkmale von Asthma und COPD einhergeht (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma-Langfassung, 4. Auflage, 2020). Die Unterscheidung zwischen Asthma und COPD und die Überschneidung zwischen den beiden Erkrankungen bleibt jedoch ein versorgungsrelevantes Problem. Patienten mit ACO haben oft schlechtere Ergebnisse als diejenigen mit Asthma oder COPD allein (Alshabanat et al., 2015). Basierend auf 13 Beobachtungsstudien wurde die Prävalenz des Asthma-COPD-Overlaps (ACO) bei COPD-Patienten auf 27% geschätzt (Alshabanat et al., 2015). ACO-Patienten waren im Vergleich zu COPD-Patienten jünger (Alshabanat et al., 2015). Bei Erwachsenen mit langjährigem Asthma in der Vorgeschichte kann eine anhaltende Einschränkung des Luftstroms festgestellt werden (Shirtcliffe et al., 2012). Die Unterscheidung von COPD ist dadurch erschwert (Silva et al., 2004). Patienten mit Symptomen von Asthma und COPD sollen gemäß GINA 2022 wie Asthma behandelt werden. Wichtig ist eine ICS-haltige Therapie, um das Risiko schwerer Exazerbationen und Todesfälle zu verringern. LABA und/oder LAMA soll nicht allein ohne ICS gegeben werden. (GINA Main Report, 2022).

Tabelle 2: Abgrenzung von Asthma und COPD gemäß Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Typische Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	häufig: Kindheit, Jugend	Meist nicht vor der 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauch möglich	typisch
Hauptbeschwerden	anfallartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
Verlauf	variabel, episodisch	meist progredient
Allergie	häufig	kein direkter Kausalzusammenhang
Atemwegsobstruktion	variabel, reversibel, oft aktuell nicht vorhanden	immer nachweisbar
FeNO	oft erhöht	normal bis niedrig
Bluteosinophilie	häufig erhöht	meist normal
Reversibilität der Obstruktion	oft voll reversibel	nie voll reversibel
Typische Merkmale	Asthma	COPD
Bronchiale Hyperreagibilität	meist vorhanden	selten
Ansprechen der Obstruktion auf Corticosteroide	regelmäßig vorhanden	selten

Tabelle 2: Abgrenzung von Asthma und COPD (Buhl R et al.).

1.4.2 Raucherstatus

Eine Möglichkeit, die Menge zu messen, die eine Person über einen langen Zeitraum geraucht hat, ist die Berechnung der Packungsjahre. Sie wird berechnet, indem die Anzahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen mit der Anzahl der Jahre, in denen die Person geraucht hat, multipliziert wird. Zum Beispiel entspricht 1 Packungsjahr dem Rauchen von 1 Packung pro Tag für 1 Jahr oder 2 Packungen pro Tag für ein halbes Jahr und so weiter. In unserer Studie wurden die Probanden basierend auf den Packungsjahren des Rauchens als Nicht-Raucher (0-10 Packyears) und Ex-Raucher (≥ 10 Packyears) klassifiziert.

1.4.3 BMI

BMI (kg / m^2) wird als Maß für das Übergewicht verwendet. Adipositas erschwert die Asthmakontrolle bei Patienten mit Asthma (Lavoie et al., 2006) und vermindert den Effekt der inhalativen Glukokortikosteroide (Sutherland et al., 2008). Eine Gewichtsreduktion kann die Asthmakontrolle, die Lungenfunktion sowie den Allgemeinzustand verbessern, außerdem wird die Anzahl der Medikamente reduziert (Adeniyi und Young, 2012). Signifikante Verbesserungen wurden nach bariatrischen Operationen beschrieben (Boulet et al., 2012). Sogar eine Gewichtsabnahme von 5- 10% durch eine Diät, mit oder ohne Bewegung, kann die Asthmakontrolle und die Lebensqualität verbessern (Scott et al., 2013).

1.5 Ziele und Fragestellungen

Ein primäres Ziel dieser Dissertation ist die Bewertung in einem realen klinischen Umfeld, wie sich eine frühere Raucherexposition und eine COPD-Komorbidität auf die Behandlungsergebnisse bei Asthmapatienten auswirken, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden. Neben weiteren Fragestellungen wird versucht, das Kollektiv der schweren Asthmatiker am Universitätsklinikum Bonn zu beschreiben. Wie sprechen Patienten mit Asthma basierend auf der Raucherhistorie auf die Behandlung an? Und wie verändern sich die klinischen Parameter (Lungenfunktion, Entzündungsparameter, Lebensqualitätsfragebogen etc.) unter verschiedenen monoklonalen Antikörpern? Welche anderen Faktoren können den Behandlungserfolg

beeinflussen (COPD-Komorbidität, Risikofaktoren, Allergien, Raucherstatus, BMI, systemische Steroide)? Natürlich gibt es für jeder Antikörper spezifische Indikationen, wann und wo er eingesetzt werden sollte. Aber gibt es Prädiktoren, die Patientengruppen weiter identifizieren könnten, die primär von bestimmten Therapien profitieren?

Nach sechs Monaten wurde das Therapieansprechen evaluiert. Es wurden die routinemäßig erfassten Parameter dokumentiert. Bei der Nachuntersuchung wurden die Parameter wie bei der Erstuntersuchung nochmals bestimmt: Laborwerte (IgE, Eosinophile), FeNO, Lungenfunktion, Bedarf an oralen Steroiden, Exazerbationsfrequenz. Lebensqualität wurde erfragt.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Profitieren Patienten mit Asthma und Patienten mit ACO gleichermaßen von einer Antikörpertherapie?
- Welche gemessenen Parameter konnten sich unter Behandlung verbessern und welche nicht?
- Inwieweit beeinflusst eine frühere Rauchexposition den Erfolg einer Antikörpertherapie?
- Wie haben sich die subjektive Lebensqualität und objektive Parameter wie FEV1- Werte, orale Kortikosteroideinnahme und halbjährliche Exazerbationshäufigkeit unter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern verändert?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Anstieg im ACT nach der Verabreichung von Antikörpern?

2. Material und Methoden

In einer prospektiven Längsschnittstudie untersuchten wir eine Kohorte von Patienten mit schwerem Asthma bevor (Zeitpunkt 0) und nach (Zeitpunkt 1) der Einleitung von monoklonalem Antikörper. In den folgenden Kapiteln werden zunächst das Studiendesign und Patientenkollektiv (2.1) und Durchführung der Studie (2.2) und Datenerfassung und Verarbeitung (2.3) beschrieben.

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Patientengruppe dieser Studie bestand aus 158 Patienten. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war bei allen Patienten die Diagnose schweres Asthma gemäß der GINA-Guidelines 2022 vor (GINA Main Report, 2022) bekannt und die Probanden wurden gemäß der aktuellen Leitlinien medikamentös der Stufe 5 behandelt.

Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an unserer Studie waren:

- 1) Älter > 18 Jahre alt
- 2) ambulante und/oder stationäre Patienten
- 3) diagnostizierte schweres Asthma nach oben beschriebener Definition in Abschnitt 1.2.1.1

Es wurden alle eingewilligten Patienten, die zwischen November 2017 und April 2020 einen in der EU zugelassenen monoklonalen Antikörper als Add-on-Medikament für schweres Asthma bronchiale erhielten eingeschlossen. Die verwendeten Antikörper waren Anti-IgE-Omalizumab, Anti-Interleukin-5: Benralizumab oder Mepolizumab und Anti-IL-4/-13 Dupilumab.

Die Behandlung wurde in der pneumologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universitätsklinikum Bonn eingeleitet und verlaufskontrolliert. In der Regel wurden die Patienten alle 3 Monate untersucht, um ihre Behandlung und die Weiterverordnung der Antikörpertherapie zu evaluieren. Die erste Nachuntersuchung im Rahmen der Studie fand 6 Monate nach Beginn der Antikörpertherapie statt.

2.2 Durchführung der Studie

Die Durchführung dieser prospektiven klinischen Studie erfolgte von November 2017 bis April 2020 nach Einverständniserklärung der Patienten und Zustimmung der Ethikkommission. Das Aktenzeichen lautet 134/19. Um unsere Forschungsfragen zu klären und die Entwicklung der Lebensqualität unter Behandlung mit monoklonalen Antikörpern zu untersuchen, wurden zunächst die Baseline-Daten der Probanden entnommen. Danach sucht der Patient circa sechs Monate später in regelmäßigen Abständen den Arzt auf und es konnten Nachsorgedaten erhoben werden. Ausgangsdaten sind beispielsweise: Geschlecht, BMI, Rauchen, Indikationen zur Antikörpertherapie, verschriebene Antikörper, Krankheitsdauer, Exazerbationsrate pro 6 Monate vor Behandlungsbeginn, Laborwerte (IgE, eosinophiler Granulozyten), erforderliche Einnahme von OCS, FeNO, Lungenfunktionsparametern und Lebensqualitätsfragebogen ACT. Alle Daten werden standardmäßig von Ärzten und medizinischen Fachangestellten der Klinik erhoben. Zusätzlich wurden den unten genannte Fragebogen ACT in Abschnitt 2.2.3 verteilt. Die Fragebögen wurden von den Patienten zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn, der sogenannten „Baseline“ (Zeitpunkt 0), und bei einer Nachuntersuchung sechs Monate nach Behandlungsbeginn (Zeitpunkt 1) ausgefüllt. Die Lungenfunktionsuntersuchung wurde von Arzthelferinnen der pneumologische Ambulanz der Uniklinik Bonn durchgeführt und dokumentiert.

2.2.1 Lungenfunktionsuntersuchung

Mit Hilfe der Spirometrie wird das partiell und maximal mobilisierbare Lungenvolumen und die Atemflussgeschwindigkeit gemessen. Obwohl die Untersuchung einfach und kostengünstig ist, erfordert die Spirometrie die aktive Mitarbeit des Patienten. Die Ganzkörperplethysmographie ist eine Spirometrie, die in einem geschlossenen Raum durchgeführt wird und berechnete Werte wie Residualvolumen und Gesamtlungenvolumen liefert. Bei Verdacht auf eine Gasaustauschstörung, wie z. B. eine Lungenfibrose oder bei mangelhafter Mitarbeit bei den spirometrischen Untersuchungen wie z. B. bei schwerem Asthma oder bei Kindern ist sie hilfreich.

Die Lungenfunktionsuntersuchung korreliert nicht stark mit Asthmasymptomen bei Erwachsenen (Kerstjens et al., 1994). Ein niedriges FEV1 ist ein starker unabhängiger

Prädiktor für das Exazerbationsrisiko (Jenkins et al., 2005). Wenn die Lungenfunktionsuntersuchung nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, sollte die Diagnose durch den Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität erhärtet werden (Nationale Versorgungsleitlinie Asthma- Langfassung, 4. Auflage, 2020). In dieser Dissertation wird Lungenfunktionsuntersuchung vor Behandlungsbeginn mit Biologikum und nach sechs Monaten zur Behandlungskontrolle durchgeführt.

2.2.2 Exazerbationsrate

Gemäß den S2k-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit Asthma ist eine Exazerbation definiert als ein Stadium, in dem sich die Asthmasymptome fortschreitend verschlimmern und/oder die Lungenfunktion über die übliche Patientenvariabilität hinaus abnimmt und eine Änderung oder Intensivierung der Behandlung über einen längeren Zeitraum erforderlich macht (Buhl R et al.). Symptome im Zusammenhang mit Exazerbationen können von leicht bis schwer reichen und können zum Tod führen, wenn sie nicht richtig behandelt werden. In dieser Dissertation wurden die Patienten Exazerbationsfrequenz in der letzte 6 Monate vor bzw. nach der Einleitung der Antikörperbehandlung gefragt und dokumentiert.

2.2.3 Lebensqualitätsfragebogen

Es wird die Lebensqualität unter dem Aspekt der Qualität des individuellen Alltags von Patienten bezogen auf ihre asthmatische Krankheit anhand ACT (Asthma Control Test) evaluiert. Dabei suchten wir einen Fragebogen, der eine aussagekräftige und reproduzierbare Untersuchung der Lebensqualität ermöglicht. Darüber hinaus sollte der Aufbau des Fragebogens einfach zu verstehen und zu verarbeiten sein. Eine gültige deutsche Fassung ist hierfür Grundvoraussetzung. Diese Anforderungen waren durch dem standardisierten Fragebogen Asthma Control Test (ACT) erfüllt.

Der ACT-Fragebogen ist wissenschaftlich etabliert, zuverlässig, valide und reagiert auf Änderungen der Asthmakontrolle im Laufe der Zeit bei Patienten mit Asthma bronchiale. Dies bietet Asthmapatienten und ihren Ärzten ein nützliches Instrument zur Bestimmung des erforderlichen Behandlungsumfangs. Deshalb wird er häufig in der klinischen Forschung zur Beurteilung des Patientenfortschritts verwendet (O'Byrne et al., 2010).

Die ACT besteht aus fünf Fragen, die sich auf die letzten 4 Wochen beziehen, nämlich wie gut das Asthma in den letzten 4 Wochen unter Kontrolle war (Nathan et al., 2004). ACT bewertet Asthmasymptome (Tag und Nacht), die Verwendung von Notfallmedikamenten und die Auswirkungen von Asthma auf die tägliche Aktivität. Die Gesamtpunktzahl wird durch Summieren der Punktzahlen für jeden Punkt erhalten und reicht von 5 (schlechte Asthmakontrolle) bis 25 (vollständige Asthmakontrolle). Werte von 20-25 werden als gut kontrolliert eingestuft; 16-19 als nicht gut kontrolliert; und 5-15 als sehr schlecht kontrolliertes Asthma (Thomas et al., 2009). Die ACT hat vier Symptom/Reliever-Fragen plus selbsteingeschätzte Kontrolle des Patienten (Nathan et al., 2004). Der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (MCID) beträgt 3 Punkte (Schatz et al., 2009).

2.2.4 Orale Glukokortikosteroide

Eine dauerhafte additive Therapie mit niedrigen bis hohen Dosen oraler Glucocorticosteroide haben viele Patienten mit schwerem Asthma nach erfolglosem Einsatz der anderen in Stufe 5 empfohlenen Therapieoptionen, wobei das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen besteht (Walsh et al., 2001). OCS wird als sekundäre Behandlungsoption für die Langzeitbehandlung und die niedrigste effektive Dosis empfohlen, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren (Chung et al., 2014). In dieser Dissertation wurde die tägliche eingenommene orale Kortikosteroiddosen in Milligramm vor und nach der Therapieeinleitung vom monoklonalen Antikörper dokumentiert und ausgewertet.

2.3 Datenerfassung und Verarbeitung

Die Datensammlung der Patientendaten erfolgte anonymisiert in einer Tabelle mit Microsoft Excel, Version Microsoft Office 2016. Alle Patienten wurden durch persönliche Kontaktaufnahme in der pneumologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn mit Hilfe spezifischer Fragebögen befragt. Für Follow-up-Daten kamen die Probanden zu ihren regelmäßigen Arztterminen und konnten während der Wartezeit diese Fragebögen ausfüllen. Es wurden keine spezifischen Kontrollen durchgeführt, sondern nur routinemäßig dokumentierte Parameter.

2.3.1 Statistische Durchführung

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Die Unabhängigkeit der Variablen wurde mit dem χ^2 -Test (Chi-Quadrat nach Pearson) bewertet. Das statistische Signifikanzniveau wurde als $p \leq 0,05$ definiert. Veränderungen im ACT-Fragebogen zur Lebensqualität, Verringerung der OCS-Dosis, Verbesserung der FEV1-Wert und Reduktion der jährlichen Exazerbationsraten werden ebenfalls durch deskriptive Analyse dargestellt, unter den obigen Angaben zu Mittelwert und Standardabweichung, Median, Maximum und Minimum sowie 25% und 75%-Quartil können sowohl tabellarisch als auch grafisch als Boxplots vor und nach der Behandlung dargestellt werden. Ausreißer werden in den Diagrammen als Punkte dargestellt (Abbildung 2-5 und Abbildung 6-9). Standardabweichung wurde auf maximal vier Dezimalstellen gerundet, alle anderen werden auf maximal zwei Dezimalstellen gerundet. Kreisdiagramm veranschaulicht die Verteilung jedes Antikörpers auf unsere Patientenpopulation. Einige der Ergebnisse wurden grafisch und tabellarisch durch Boxplots illustriert.

Die Gesamtergebnisse der Fragebögen zur Lebensqualität, die Lungenfunktionswerte, die oralen Glukokortikoiddosen und die jährlichen Exazerbationsraten wurden disaggregiert und mittels deskriptiver Statistik präsentiert. Die Vergleiche erfolgten zwischen den Zahlen vor Behandlungsbeginn und sechs Monate nach Therapiebeginn. Ergänzend wurden Korrelationsanalysen und weitere statistische Tests durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurde unsere Studie mit nichtparametrischen Tests ausgewertet. Zum einen wurde der Fisher-Exact-Test (auch „Exakter Test nach Fisher“ genannt) verwendet. Er ist ein Signifikanztest für die Unabhängigkeit von Kontingenztafeln, der auch bei einer kleinen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Ergebnisse liefert. Er entspricht dem Chi-Quadrat-Test. Der Mann-Whitney-U-Test wurde für unabhängige Stichproben angewendet. Es wird verwendet, um die Übereinstimmung zwischen zwei unabhängigen Verteilungen zu überprüfen. Zusätzlich wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt, bei der Signifikanz p und Korrelationskoeffizient angegeben werden. Der Korrelationskoeffizient, nach Pearson

mit r und nach Spearman mit dem griechischen Buchstaben ρ (rho) bezeichnet, bestimmt den Grad der Assoziation zwischen zwei Zufallsvariablen. Sein Wert liegt im Bereich $-1 \leq r \leq +1$. Für alle Analysen wurden die Signifikanzniveaus auf $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung werden im nächsten Abschnitt dargestellt. Abschnitt 3.1 beschreibt die grundlegenden Charakteristika der untersuchten Patientengruppen in Tabellen, Grafiken und Text. In Abschnitt 3.2 werden die Anzahl der untersuchten Probanden und die Abbrecherquote in Text und Tabellen festgehalten. Außerdem werden die Untersuchungsergebnisse der ersten Nachsorgeuntersuchung nach Behandlungsbeginn vorgelegt. Abschnitt 3.3 befasst sich mit der Auswirkung einer früheren Rauchexposition auf das Ansprechen auf eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale. Die Ergebnisse zum Einfluss von COPD-Komorbiditäten auf die Anti-Asthma-Therapie mit monoklonalen Antikörpern sind in Abschnitt 3.4 dargestellt. Die Zahlenwerte der statistischen Ergebnisse werden anhand von Tabellen und Grafiken präsentiert. Am Ende jedes Abschnitts findet sich eine kurze Zusammenfassung der Kernaussagen der Ergebnisse.

3.1 anthropometrischer Charakteristika

3.1.1 Charakteristik des Gesamtkollektivs

Insgesamt waren von den 158 Patienten 102 Frauen (65%) und 56 Männer (35%). Die Patienten hatten einen BMI von 16 kg/m² bis 50 kg/m² (Mittelwert 28,6 kg/m² ± 6,4 kg/m²) und ein Alter von 20 bis 87 Jahren (Mittelwert 53,4 Jahren ± 14,7 Jahren). Das Gesamt-IgE im Serum schwankte vor Beginn der Behandlung stark. Das Minimum war 0 IE/ml, aber bei einem Patienten wurden auch 5719 IE/ml IgE gefunden. Das mittlere Gesamtserum-IgE betrug 551,4 IE/ml. Die Grundcharakteristika der Studienpopulation ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristik des Gesamtkollektivs (158 Patienten)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
Alter (Jahre)	158	20	87	53,4	±14,7
BMI (kg/m ²)	158	4	72	28,6	±6,4
Krankheitsdauer (Jahren)	157	0	74	26,5	±16,3
Exazerbation Baseline (pro 6 Monate)	158	0	20	4,1	±4,2

Tabelle 3 zeigt Maximum, Minimum, Mittelwert und Standardabweichung von Alter, body mass index, asthmatische Krankheitsdauer, halbjährliche Exazerbationsfrequenz zu Beginn der Behandlung.

3.1.2 Grundlegende Merkmale der untersuchten Patientengruppe

Tabelle 4: Grundlegende Charakterisierung der eingeschlossene Studienteilnehmern

	Gesamt (n=158)	Ex-Raucher (n=48) (30%)	Nicht-Raucher (n=110) (70%)	p-wert
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	102 (65%)	21 (44%)	81 (74%)	0,010*
Alter (Jahre)	53,4 ± 14,7	58,9 ± 11,4	51,07 ± 15,3	0,002*
BMI (kg/m²)	28,6 ± 6,4	29,0 ± 4,9	28,41 ± 7,0	0,060
Krankheitsdauer (Jahre)	26,5 ± 16,3	24,4 ± 18,7	26,94 ± 15,3	0,045*
Packyears (Py)	21,7 ± 18,1	28,0 ± 17,4	4,9 ± 1,8	0,000*
Prädiktoren				
FeNO (ppb)	45,3 ± 48,4	54,8 ± 53,2	41,3 ± 46,0	0,157
Eosinophile (/mL)	492,2 ± 382,9	448,7 ± 329,1	511,3 ± 404,2	0,347
IgE IU (/mL)	57,3 ± 828,2	661,0 ± 833,9	511,6 ± 825,4	0,299
pO ₂ (mmHg)	74,7 ± 11,3	71,4 ± 10,2	76,3 ± 11,4	0,011*
orale Kortikosteroiddosen (mg)	16,6 ± 19,1	18,6 ± 17,4	15,6 ± 19,8	0,059
Komorbiditäten				
COPD, n(%)	36 (23)	24 (50)	12 (11)	<0,001*
Allergie, n(%)	92 (84)	27 (56)	66 (60)	0,331

Tabelle 4: Grundlegende Charakterisierung der eingeschlossene Studienteilnehmern

Medikamenten				
Inhalative Kortikosteroide, n(%)	156(99)	47 (99)	109 (99)	0,544
LAMA, n(%)	156(99)	47 (99)	109 (99)	0,544
LABA, n(%)	156(99)	47 (99)	109 (99)	0,544
orale Kortikosteroide, n(%)	102(65)	37 (77)	65 (59)	0,030*

Tabelle 4 zeigte die Baseline Charakterisierung der eingeschlossene 158 Patienten. 48 Ex-Raucher und 110 Nicht-Raucher. Die klinischen Ausgangsdaten der Patienten (n=158) sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Zur Antikörpertherapie stellten sich 48 Exraucher und 110 Nichtraucher mit Symptomen, die einem schweren Asthma entsprachen. Alle Patienten erhielten hochdosierte inhalative Kortikosteroide (Mittelwert \pm SD: 1918 ± 163 vs. 1890 ± 176 μ g in Nichtraucher- versus Ex-Raucher-Gruppen), langwirksame Muskarin-Antagonisten und langwirksame Beta2-Agonisten, während 65% der Patienten erhielten behandlungsbedürftige orale Kortikosteroide (OCS) (Mittelwert \pm SD: $18,6 \pm 17,4$ vs. $15,6 \pm 19,8$ mg in in Nichtraucher- versus Ex-Raucher-Gruppen). Ausgeatmetes FeNO (Mittelwert \pm SD $45,3 \pm 48,4$ ppb), Eosinophile im Blut (Mittelwert \pm SD $492,2 \pm 382,9$ Zellen/ μ l) und Immunglobulin E (Mittelwert \pm SD $557,3 \pm 828,2$ IE/ml) und andere klinische und Laborparameter wurden auch zu Studienbeginn erhoben. Die Datensätze in Nichtraucher- und Ex-Raucher-Gruppen waren ähnlich. Die Gruppen unterschieden sich signifikant in Bezug auf Geschlecht (74% vs. 44% Frauen in der Nichtrauchergruppe vs. Ex-Rauchergruppe; $p=0,010$), Alter (51 ± 15 Jahre vs. 59 ± 11 Jahre; $p = 0,002$), Krankheitsdauer ($26,9 \pm 15,3$ vs. $24,4 \pm 18,7$; $p = 0,045$),

Packungsjahre (5 ± 2 vs. 28 ± 17 ; $p < 0,001$) und pO_2 ($76,3 \pm 11,4$ vs. $71,4 \pm 10,2$; $p = 0,011$).

Zusätzlich zur Diagnose schweres Asthma wurde bei 50% der Patienten in der Ex-Rauchergruppe COPD diagnostiziert (ACO), verglichen mit 11% der Patienten in der Nichtrauchergruppe ($p < 0,001$). Etwa 23% (36 von 158) aller Patienten hatten mindestens einmal eine Umstellung in Antikörpertherapie. Dies war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Patientengruppen. Alle Patienten erhielten eine Antikörpertherapie (29% Omalizumab, 32% Benralizumab, 25% Dupilumab, 14% Mepolizumab, 1% Reslizumab), die sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht unterschied.

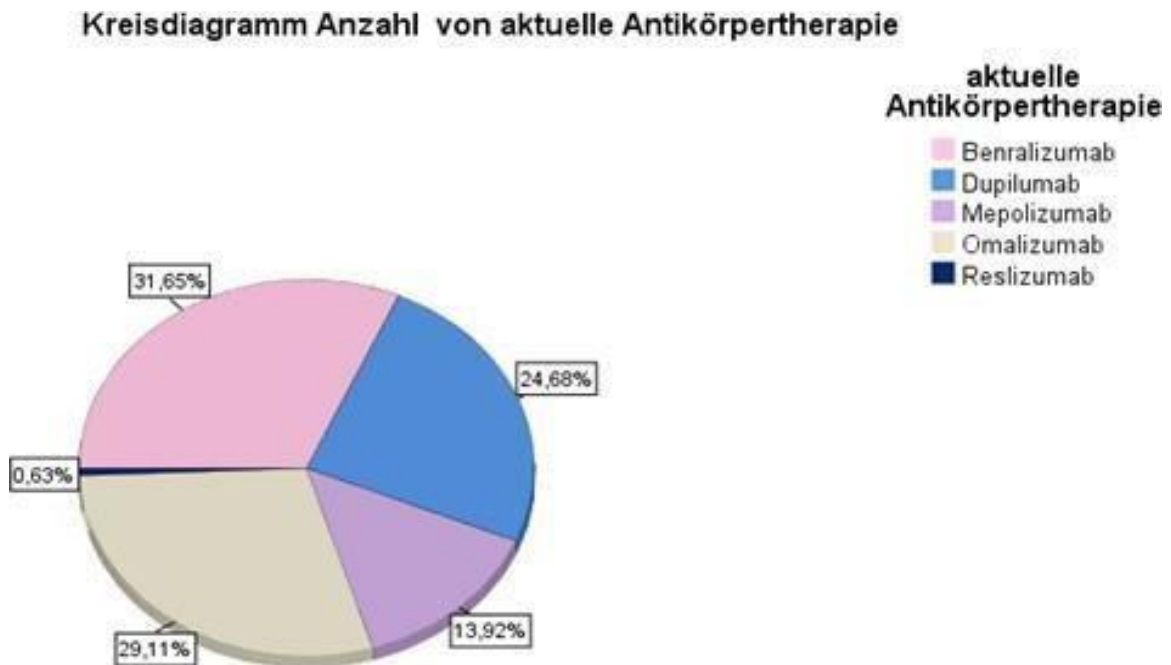


Abbildung 1: Kreisdiagramm der prozentualen Verteilung unter den Patienten für die fünf zugelassenen Antikörpertherapien in dieser Studie .

3.2 Abbruchrate

18 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie die Behandlung vor Erreichen von sechs Monaten abbrachen (12 in der Nichtrauchergruppe und 6 in der Ex-Rauchergruppe). Von diesen brachen 12 Patienten die Behandlung wegen fehlender klinischer Besserung ab (9 in der Nichtrauchergruppe und 3 in der Ex-Rauchergruppe), 4 Patienten wegen schlechter Verträglichkeit (2 in jeder Gruppe) und 2 Patienten konnten klinisch nicht weiterverfolgt werden (eine für jede Gruppe).

Tabelle 5: Abbruchgrund für Ex-Raucher und Nichtraucher Patientengruppe

Abbruchgrund	Ex-Raucher	Nichtraucher
Fehlende Verbesserung	3	9
Unverträglichkeit	2	2
Drop-outs	1	1
Gesamt	6	12

3.3 Auswirkungen früherer Rauchexposition

Tabelle 6: Vergleich des Behandlungsansprechens zwischen Ex-Raucher und Nicht-Raucher Patientengruppe

	Gesamt (n=158)	Ex-Raucher (n=48) (30%)	Nicht-Raucher (n=110) (70%)	p-Wert
ACT-Punktzahl				
baseline	12,9 ± 5,5	10,8 ± 4,0	12,1 ± 4,8	0,353
follow-up	16,5 ± 5,9	16,1 ± 6,0	16,7 ± 5,8	0,568
Δ prä- im Vgl. zu post-Antikörpertherapie	4,1 ± 5,7	4,6 ± 6,1	3,8 ± 5,6	0,423
FEV1 (L)				
baseline	2,0 ± 0,8	1,7 ± 0,6	2,1 ± 0,8	0,007*
follow-up	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,7	2,2 ± 0,8	0,263
Δ prä- im Vgl. zu post-Antikörpertherapie	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,4	0,1 ± 0,5	0,538
Exazerbationsrate pro 6 Monate				
baseline	4,1 ± 4,2	4,9 ± 4,1	3,7 ± 4,2	0,598
follow-up	0,2 ± 0,6	0,3 ± 0,9	0,2 ± 0,4	0,240
Δ prä- im Vgl. zu post-Antikörpertherapie	-3,9 ± 4,1	-4,8 ± 4,1	-3,5 ± 4,1	0,518
regelmäßige orale Kortikosteroiddosen (mg/Tag)				
baseline	16,8 ± 20,0	17,4 ± 15,5	16,5 ± 62,0	0,058

	Gesamt (n=158)	Ex-Raucher (n=48) (30%)	Nicht-Raucher (n=110) (70%)	p-Wert
follow-up	2,6 ± 5,6	3,4 ± 5,5	2,2 ± 5,7	0,264
Δ prä- im Vgl. zu post- Antikörpertherapie	-10,8 ± 18,0	-11,3 ± 19,1	-10,6 ± 17,7	0,515

In Tabelle 6 sind die Daten, sofern nicht anders angegeben als n, n(%) oder Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. BMI steht für Body-Mass-Index; ACT für Asthma Control Test; FEV1 für forced expiratory volume in 1 s; *: Signifikanter p-Wert, $p < 0,05$.

Vor der Antikörperbehandlung hatte die Ex-Raucher-Gruppe eine klinisch signifikante Verringerung des FEV1 von $1,7 \pm 0,6$ L gegenüber $2,1 \pm 0,8$ L im Vergleich zu Nichtrauchern (Tabelle 6). Nach Beginn der Antikörpertherapie verbesserte sich der Asthma Control Test (ACT)-Gesamtwert signifikant, wobei 71% der Patienten ihren ACT-Wert um ≥ 4 Punkte erhöhten. Darüber hinaus kam es zu einer Verringerung der Exazerbationsrate um 89% und in 38% der Fälle eine Verbesserung der Lungenfunktion. Der OCS-Verbrauch ging um 67% zurück und 68% der Patienten benötigten kein orale Glukokortikosteroide mehr. Auch diese Parameter waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich (Abbildung 2-4). Mindestens eines der vier Ansprechkriterien war in allen 158 Fällen (100%) vorhanden, und alle Kriterien waren in 42 Fällen (27%) erfüllt.

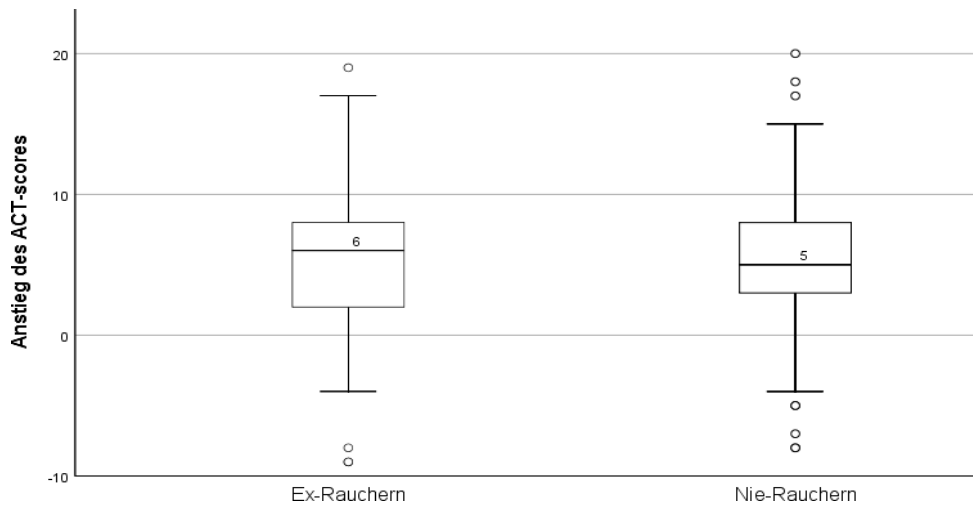


Abbildung 2: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Anstieg des ACT-Scores zwischen Ex-Rauchern und Nichtrauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie.

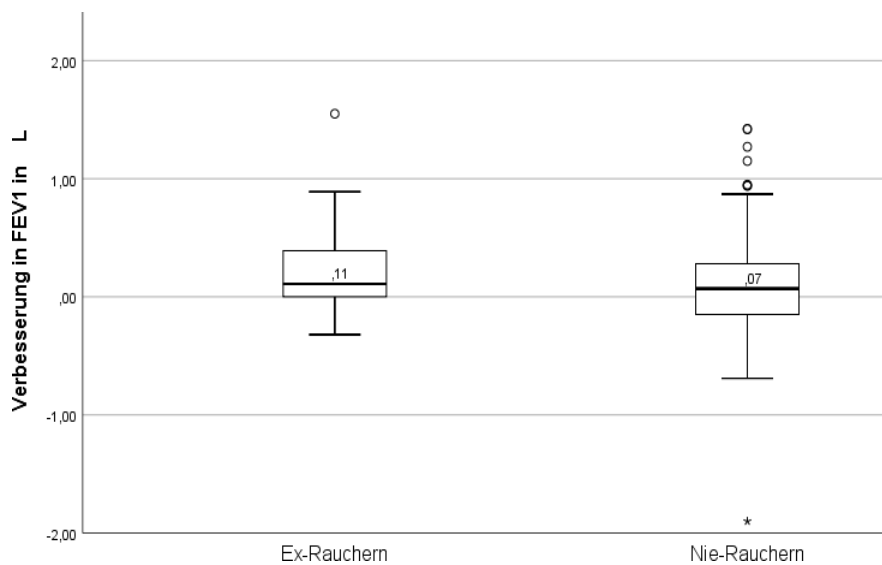


Abbildung 3: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Verbesserung des FEV1-Werts in L zwischen Ex-Rauchern und Nichtrauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie.

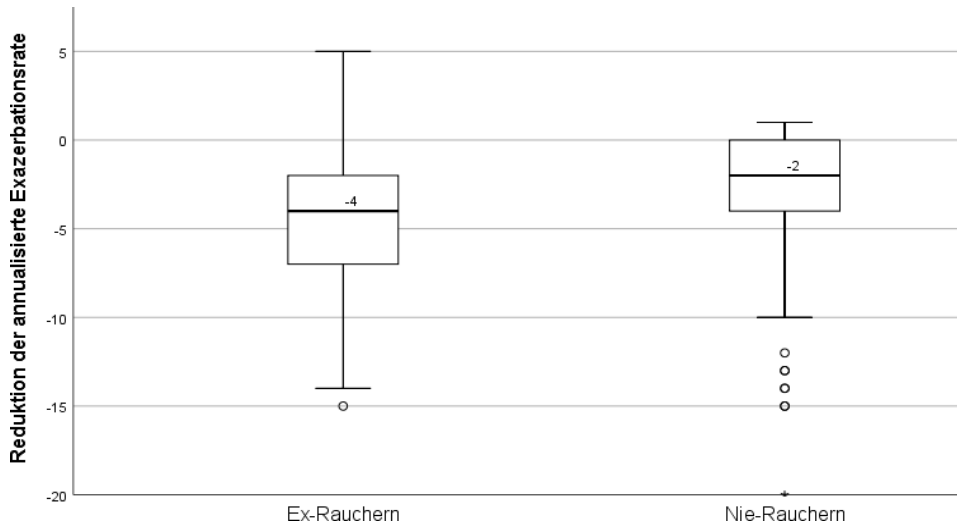


Abbildung 4: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Exazerbationsrate zwischen Ex-Rauchern und Nie-Rauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie.

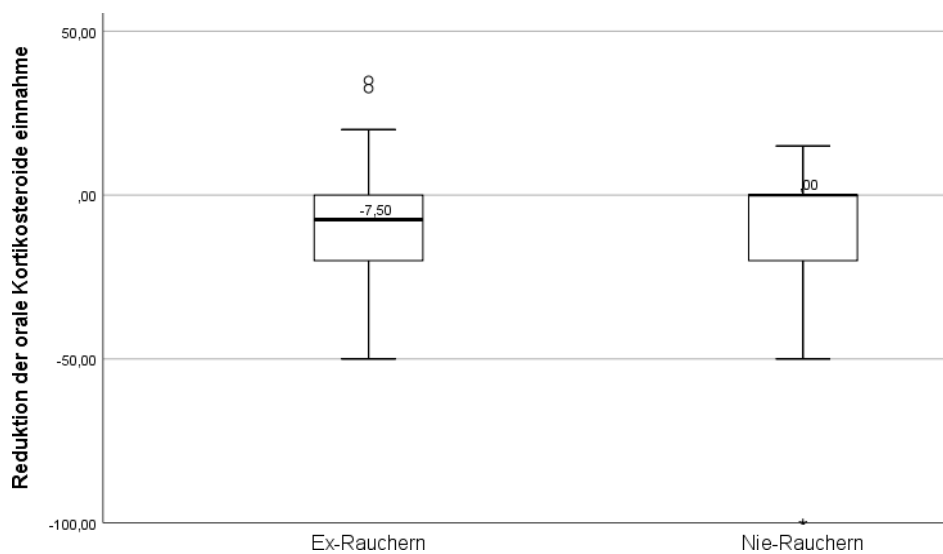


Abbildung 5: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Reduktion der Einnahme von oralen Kortikosteroiden zwischen Ex-Rauchern und Nie-Rauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie.

3.4 COPD-Komorbidität Auswirkung

Tabelle 7: Vergleich des Behandlungsansprechens zwischen Patientengruppe mit COPD-Komorbidität und ohne COPD-Komorbidität.

	Gesamt (n=158)	COPD (n=36) (23%)	ohne COPD (n=122) (77%)	p-Wert
ACT score				
baseline	12,9 ± 5,5	11,1±4,5	12,1 ±4,8	0,383
follow-up Δprä- im Vgl. zu post- Antikörpertherapie	16,5 ± 5,9 4,1 ± 5,7	16,8 ± 5,6 5,5 ± 6,0	17,3 ± 5,8 5,2 ± 5,4	0,927 0,574
FEV1 (L)				
baseline	2,0 ± 0,8	1,5 ± 0,5	2,2 ± 0,8	0,003*
follow-up Δprä- im Vgl. zu post- Antikörpertherapie	2,1 ± 0,8 0,1 ± 0,4	1,7 ± 0,5 0,2 ± 0,3	2,2 ± 0,8 0,1 ± 0,5	0,009* 0,036*
Exazerbationsrate pro 6 Monate				
baseline	4,1 ± 4,2	4,9 ± 3,8	5,5 ± 4,2	0,766
follow-up Δ prä- im Vgl. zu post- Antikörpertherapie	0,2 ± 0,6 -3,9 ± 4,1	0,3 ± 0,9 -3,7 ± 3,9	0,2 ± 0,4 -3,5 ± 4,3	0,240 0,841
regelmäßige orale Kortikosteroiddosen (mg/Tag)				
baseline	16,8 ± 20,0	18,0± 18,3	16,1± 19,4	0,633
follow-up Δ prä- im Vgl. zu post- Antikörpertherapie	2,6 ± 5,6 -10,8± 18,0	3,5 ± 6,0 -9,5 ± 18,3	2,3 ± 5,5 -11,1± 18,0	0,208 0,864

In Tabelle 7 sind die Daten, sofern nicht anders angegeben als n, n(%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. BMI: Body-Mass-Index; ACT: Asthma Control Test; FEV1: forced expiratory volume in 1 s; *: Signifikanter p-Wert, $p < 0,05$.

Das Vorhandensein von COPD-Komorbiditäten hatte keine signifikante Auswirkung auf den Gesamtanstieg der Asthma Control Test (ACT)-Ergebnisse, die Verringerung der Exazerbationsrate und die Verringerung der regelmäßige orale Kortikosteroiddosen nach Beginn der Antikörpertherapie (siehe Tabelle 7 und Abbildungen 6-9). Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied in der FEV1-Verbesserung ($0,1 \pm 0,4$ L; $p = 0,036$). Darüber hinaus war der Emphysem-Score mit ACT ($r=0,070$; $p=0,640$), Exazerbationsrate ($r = -0,041$; $p = 0,782$), OCS-Einsatz ($r = 0,075$; $p = 0,615$) oder FEV1-Anstieg ($r = -0,212$; $p = 0,153$) nicht assoziiert.

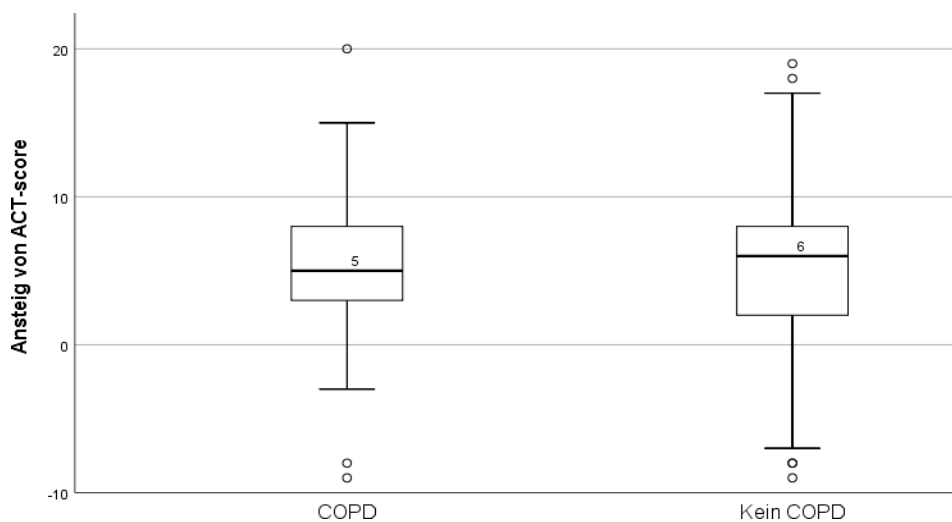


Abbildung 6: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Anstieg des ACT-Scores zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidität bzw. ohne COPD-Komorbidität nach Beginn einer Antikörpertherapie.

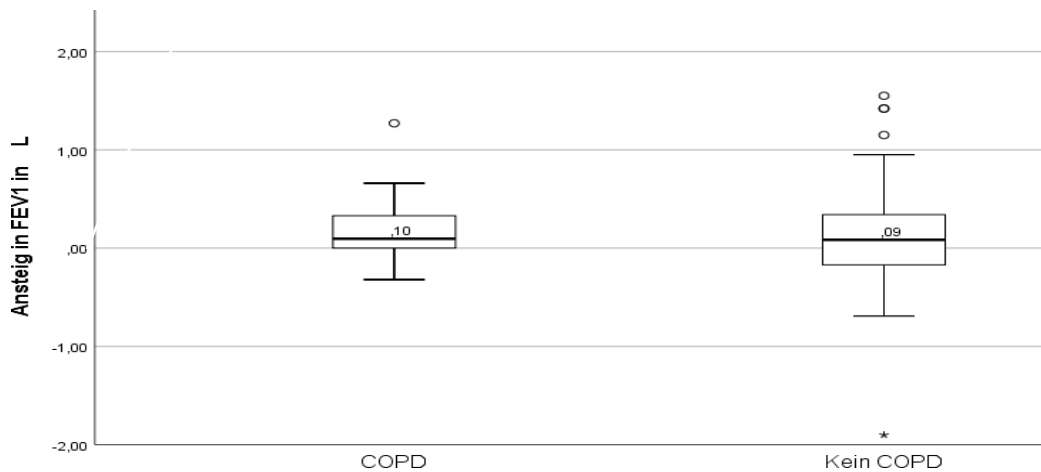


Abbildung 7: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Anstieg des FEV1-Werts in L zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidität bzw. ohne COPD-Komorbidität nach Beginn einer Antikörpertherapie.

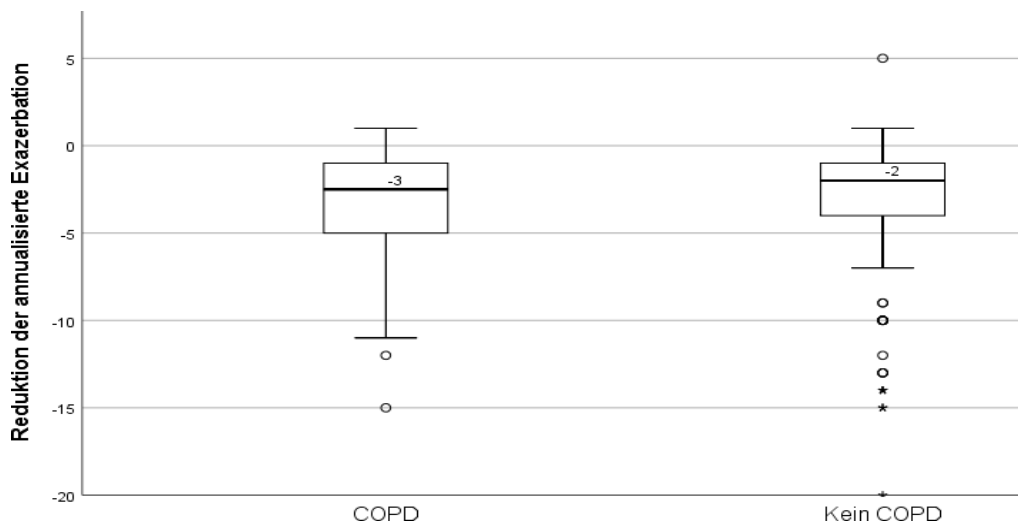


Abbildung 8: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Reduktion der Exazerbationen zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidität bzw. ohne COPD-Komorbidität nach Beginn einer Antikörpertherapie.

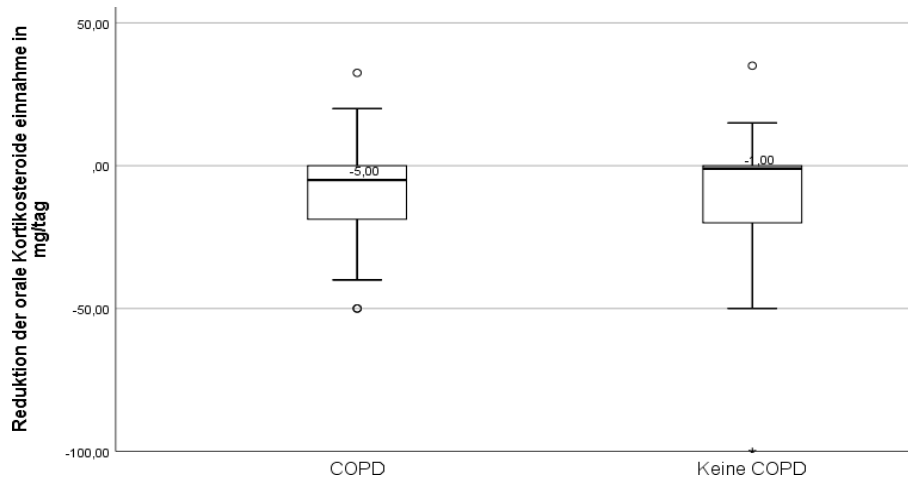


Abbildung 9: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Reduktion der Einnahmen von oralen Glukokortikoide zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidity bzw. ohne COPD-Komorbidity nach Beginn einer Antikörpertherapie.

4. Diskussion

In den nachfolgenden Unterkapiteln werden die Ergebnisse dieser Arbeit interpretiert und im Hinblick auf den aktuellen Stand der Wissenschaft beurteilt evaluiert (4.1). Nach Diskussion der Methoden (4.2) erfolgt die Diskussion der Ergebnisse (4.3).

4.1 Studienlage

Unseres Wissens ist dies die erste klinische Beobachtungsstudie zum Zusammenhang zwischen Raucheranamnese und Ansprechen auf eine zusätzliche Antikörpertherapie bei Patienten mit schwerem Asthma (Chung et al., 2014). Es ist bekannt, dass Rauchen bei Erwachsenen mit Asthma weit verbreitet ist und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden ist (Thomson, 2017).

In dieser Studie waren 48 von 158 Patienten (30%) Ex-Rauchern. Diese Prävalenz vereint sich mit der Findung von der aktuellen SHARP-Studie (Severe Heterogeneous Asthma Research Collaboration, Patient-centered) an Patienten mit schwerem Asthma dokumentierte eine Raucheranamnese bei 10,8% bis 41,3% in Europa (van Bragt et al., 2020). In Deutschland waren 2,4% dieser Patienten aktuelle Raucher und 37,8% Ex-Raucher, mit einem Mittelwert von 12,5 Packungsjahren (van Bragt et al., 2020). Die SHARP-Studie analysierte jedoch keine Behandlungseffekte (van Bragt et al., 2020). Das in unserer Studie beobachtete Ansprechen auf die Behandlung ist vergleichbar mit Daten aus der realen Welt (Bousquet et al., 2021; Harrison et al., 2020; Kavanagh et al., 2021), die gezeigt haben, dass die Wirkung in der realen Welt ähnlich wie in den randomisierten kontrollierten Studien war (obwohl unsere Studie eine strengere Patientenauswahl hatte).

4.2 Methodendiskussion

Unsere Studie hat sowohl Stärken als auch Grenzen. Zu den Stärken gehören die detaillierten klinischen Charakteristika der prospektiv aufgenommenen Patienten mit schwerem Asthma, das gut dokumentierte Ansprechen auf eine neu verschriebene Antikörpertherapie, die geringe Anzahl von Patienten, die für die Nachbeobachtung verloren gingen, sowie das „real life setting“ der Studie. Zu den Einschränkungen gehören die kleine Stichprobengröße und die Daten-Qualität eines Registers, das naturgemäß nicht die gleiche Qualität wie randomisierte klinische Studien liefern kann.

Außerdem die Nachbeobachtungszeit betrug nur 6 Monate, was einen eher kurzen Nachbeobachtungszeitraum darstellt, z. B. jährliche Exazerbationen nicht vollständig abdeckt. Die Unterschiede in den Behandlungseffekten von verschiedenen Antikörpertherapien (29% Omalizumab, 32% Benralizumab, 25% Dupilumab, 14% Mepolizumab, 1% Reslizumab) bei der untersuchten Patientengruppe können nicht ausgeschlossen werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Ex-Rauchern mit schwerem Asthma ähnliche Patientenmerkmale und ähnliche Therapieantworten wie Nichtrauchern mit schwerem Asthma bei allen ausgewählten Endpunkten aufweisen. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse von Crimi et. al., wonach Anti-IL5 und Anti-IL5R-Therapie wirksam sind, unabhängig vom Rauchstatus (Crimi et al., 2020). Sie bestätigen auch die Ergebnisse von Schreiber et. al., wonach Anti-IgE-Therapie bei Rauchern und Ex-Rauchern wirksam ist (Schreiber et al., 2020). Es ist jedoch noch nicht untersucht worden, ob Anti-IL4 bei Ex-Rauchern mit über 10 Packungsjahren wirksam ist (Brusselle und Koppelman, 2022). Trotz des höheren Anteils von Frauen in klinischen Studien und Registern von Patienten mit Asthma deutet der höhere Anteil von Männern in der Rauchergruppe daraufhin (Tabelle 3 und Abbildungen 2-5), dass das Rauchen unter Männern immer noch häufiger vorkommt (Lampert und Burger, 2004). Auch war die Gruppe der Ex-Raucher im Vergleich zur Gruppe der Nichtraucher signifikant älter. Laut Talreja und Baptist (Talreja und Baptist, 2011) haben Asthma-Patienten im Alter im Vergleich zu dem jungen erwachsenen Patienten eine schlechtere kurz- und langfristige Asthmakontrolle (Talreja und Baptist, 2011).

Die Limitationen stellen die fehlende Darstellung von Korrelation zwischen die Dauer des Rauchstopps in Jahren und das Ansprechen auf monoklonale Antikörpertherapie, und inwiefern die Dauer des Rauchstopps den Endpunkten beeinflussen kann.

Rauchen ist ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung von COPD, und die Unterscheidung von Patienten mit Asthma und COPD kann schwierig sein, insbesondere bei älteren Patienten mit schwerem oder langanhaltendem Asthma. Asthma ist durch variable und reversible Atemwegsobstruktion gekennzeichnet, aber insbesondere bei Patienten mit langjährigem Asthma kann auch eine starre

Luftstrombegrenzung, wie sie bei COPD typisch ist, gefunden werden (Contoli et al., 2010). Andererseits lässt sich bei einigen COPD-Patienten auch eine gewisse bronchodilatatorische Reversibilität der Atemwegsobstruktion nachweisen (Janson et al., 2019). Zur Sicherung der COPD-Komorbidität wurde die neue Leitlinie von GOLD 2023 (Global Initiative for chronic obstructive lung disease, 2023) verwendet. Somit erfüllen 50% der Ex-Raucher-Gruppe mit schwerem Asthma die klinischen Kriterien für die Diagnose von ACO. Viele derzeit verfügbaren Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit ACO mehr Symptome, Exazerbationen und Hospitalizationen im Vergleich zu Patienten mit Asthma- oder COPD-Diagnosen allein haben (Ch R und Ravindranath M, 2022; Hardin et al., 2011). Allerdings bei diesen Studien wurden die Behandlungsaspekte und das Ansprechen auf etablierte Therapiemöglichkeiten nicht untersucht. Außerdem wurden in der MENSA-, SIRIUS- und DREAM-Studien, die zur Zulassung von Mepolizumab bei schwerem Asthma führten, Patienten mit einer Raucheranamnese mehr als zehn Packyears (und damit die meisten Patienten mit Komorbidität COPD) ausgeschlossen (Pavord et al., 2012; Ortega et al., 2014). Auch in den ZONDA-, CALIMA- und SIROCCO-Zulassungsstudien für Benralizumab wurden Patienten mit der Diagnose COPD ausgeschlossen (Nair et al., 2017; Bleecker et al., 2016; FitzGerald et al., 2016). In unsere Studie konnten wir zeigen, dass das Vorhandensein von COPD-Komorbiditäten keine signifikante Auswirkung auf den Gesamtanstieg der Asthma Control Test (ACT)-Ergebnisse, die Verringerung der Exazerbationsrate und die Verringerung der regelmäßige orale Kortikosteroiddosen nach Beginn der Antikörpertherapie hatte (siehe Tabelle 6 und Abbildungen 6-9). Es lag ein Mittelwert von 27,4 pack years bei ACO-Patienten. Unsere Studienergebnisse sind vereinbar mit den Erkenntnissen von Barton et al. bei der Analyse von ACO-Patienten, die erstmalig mit Omalizumab oder Mepolizumab für mindestens 6 Monate behandelt wurden (Barton et al., 2019). Dabei konnte auch eine Reduktion der Exazerbationsrate, der oralen Steroiddosis, sowie eine Verbesserung der Symptome erreicht werden (Barton et al., 2019). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die monoklonale Antikörper Behandlung von Patienten mit ACO genauso gut anspricht wie bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiales allein. Eine Limitation stellte hier die fehlende zusätzliche Phänotypisierung von COPD-Patienten.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war zu beurteilen, wie Raucheranamnese und komorbide COPD die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit schwerem Asthma, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt werden, beeinflussen.

Diese Real-World-Studie erweitert zuvor veröffentlichte Berichte über das Ansprechen auf eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern bei Patienten mit schwerem Asthma, insbesondere bei Patienten mit Raucherhistorie. Wir teilten die Patienten basierend auf ihrer Rauchergeschichte in zwei Gruppen ein: >10 Packungsjahre (Ex-Raucher) oder weniger (Nichtraucher). Wir bewerteten das klinische Ansprechen der Patienten auf eine neu eingeleitete Antikörpertherapie von der Baseline bis zur Nachbeobachtung sechs Monaten nach der Behandlung. Alle Patienten erhielten hochdosierte inhalative Kortikosteroide (Mittelwert \pm SD 1918 ± 163 vs. $1890 \pm 176 \mu\text{g}$ Beclomethasondipropionat, die in Nichtraucher- versus Ex-Raucher-Gruppen als vergleichbar angesehen wurden) und langwirksame Beta2-Agonisten, 95% nahmen langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten, und 65% der Patienten benötigten eine orale Kortikosteroidtherapie (OCS).

Die Baseline von ausgeatmete FeNO (Mittelwert \pm SD $45,3 \pm 48,4$ ppb), Eosinophile im Blut (Mittelwert \pm SD $492,2 \pm 382,9$ Zellen/ μl) und Immunglobulin E (Mittelwert \pm SD $557,3 \pm 828,2$ IE pro ml) waren in beiden Gruppen von Nichtraucher und Ex-Raucher ähnlich. Diese Gruppen unterschieden sich signifikant in Geschlecht (74% Frauen vs. 44% Frauen in Nichtrauchergruppe versus Ex-Rauchergruppe; $p=0,010$), Alter (51 ± 15 vs. 59 ± 11 Jahre; $p=0,002$) und Packungsjahren (5 ± 2 Jahre vs. 28 ± 17 Jahre, $p < 0,001$). Alle Patienten erhielten Antikörpertherapie (29% Omalizumab, 32% Benralizumab, 25% Dupilumab, 14% Mepolizumab, 1% Reslizumab), die sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht unterschied. Um den Behandlungserfolg zu messen, fokussierten wir bei diesen Patienten auf den ACT-Score, die Exazerbationshäufigkeit und die Verbesserung der Lungenfunktion.

Patienten mit schwerem Asthma können von einer Antikörpertherapie profitieren, unabhängig von ihrer Raucherhistorie. Nach Beginn der Antikörpertherapie verbesserte

sich die Asthmakontrolle insgesamt signifikant, wobei 71% der Patienten eine Steigerung des ACT-Scores um ≥ 4 Punkte erreichten. Darüber hinaus wurde die halbjährliche Exazerbationsrate um 89% reduziert und eine damit verbundene Verbesserung der Lungenfunktion in 38% der Fälle beobachtet. Der OCS-Verbrauch wurde um 67% reduziert und 68% der Patienten benötigten kein OCS mehr. Auch diese Parameter waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich (Tabelle 6).

Wir fanden heraus, dass die Antikörpertherapie, wenn sie zu einer Standard-Asthmathherapie hinzugefügt wurde, bei Ex-Rauchern mit schwerem Asthma genauso wirksam war wie bei Nichtrauchern. Allerdings sind weitere Placebo-kontrollierte Studien in dieser Patientenpopulation notwendig.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kreisdiagramm der prozentualen Verteilung unter den Patienten für die fünf zugelassenen Antikörpertherapien in dieser Studie	40
Abbildung 2: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Anstieg des ACT-Scores zwischen Ex-Rauchern und Nichtrauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie	44
Abbildung 3: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Verbesserung des FEV1-Werts in L zwischen Ex-Rauchern und Nichtrauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie	44
Abbildung 4: Einfacher Boxplot zur Darstellung der annualisierten Exazerbationsrate zwischen Ex-Rauchern und Nichtrauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie	45
Abbildung 5: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Reduktion der Einnahme von oralen Kortikosteroiden zwischen Ex-Rauchern und Nichtrauchern mit schwerem Asthma nach Beginn einer Antikörpertherapie	45
Abbildung 6: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Anstieg des ACT-Scores zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidity bzw. ohne COPD- Komorbidity nach Beginn einer Antikörpertherapie	47
Abbildung 7: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Anstieg des FEV1-Werts in zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidity bzw. ohne COPD- Komorbidity nach Beginn einer Antikörpertherapie	48
Abbildung 8: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Reduktion der annualisierten Exazerbationen zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidity bzw. ohne COPD-Komorbidity nach Beginn einer Antikörpertherapie.....	48
Abbildung 9: Einfacher Boxplot zur Darstellung der Reduktion der Einnahmen von oralen Glukokortikoide zwischen Patienten mit schwerem Asthma und COPD-Komorbidity bzw. ohne COPD-Komorbidity nach Beginn einer Antikörpertherapie.....	49

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inhalative Glukokortikoide Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas.....	12
Tabelle 2: Abgrenzung von Asthma und COPD gemäß Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).....	27
Tabelle 3: Charakteristik des Gesamtkollektivs (158 Patienten).....	37
Tabelle 4: Grundlegende Charakterisierung der eingeschlossene Studienteilnehmern .	38
Tabelle 5: Abbruchgrund für Ex-Raucher und Nichtraucher Patientengruppe	41
Tabelle 6: Vergleich des Behandlungsansprechens zwischen Ex-Raucher und Nicht-Raucher Patientengruppe	42
Tabelle 7: Vergleich des Behandlungsansprechens zwischen Patientengruppe mit COPD-Komorbidität und ohne COPD-Komorbidität	46

8. Literaturverzeichnis

Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2012; 7: 1-33

Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, Dairi M, FitzGerald JM. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. PloS one 2015; 10: 1-15

Bachert C, Jorissen M, Bertrand B, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. B-ENT 2008: 253-257

Barton J, Vogt J, Arnold P, Ceelen F, Barnikel M, Schmitzer M, Sisic A, Kneidinger N, Behr J, Neurohr C. Omalizumab und Mepolizumab bei ACO. Pneumologie 2019; 73: 358-357

Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace - an evidence-based approach. journal of occupational medicine and toxicology 2012; 7(1): 19

Bergmann K, Skowasch D, Timmermann H, Lindner R, Virchow JC, Schmidt O, Koschel D, Neurohr C, Heck S, Milger K. Prevalence of Patients with Uncontrolled Asthma Despite NVL/GINA Step 4/5 Treatment in Germany. Journal of asthma and allergy 2022; 15: 897-906

Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. Thorax 2007; 62: 1043-1049

Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. The Journal of allergy and clinical immunology 2010; 126: 187-197

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet (London, England) 2016; 388: 2115-2127

Bønnelykke K, Vissing NH, Sevelsted A, Johnston SL, Bisgaard H. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015; 136: 81-86

Borchers NS, Santos-Valente E, Kabesch M. Genetik und personalisierte Medizin bei Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2021; 18: 218-225

Boulet L, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respiratory medicine* 2012; 106: 651- 660

Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pépin J, Eyindanga LSZ, Arnavielhe S, Ayache J, Basagana X, Benveniste S, Venturos NC, Chan HK, Cheraitia M, Dauvilliers Y, Garcia-Aymerich J, Jullian-Desayes I, Dinesh C, Laune D, Dac JL, Nujurally I, Pau G, Picard R, Rodo X, Tamisier R, Bewick M, Billo NE, Czarlewski W, Fonseca J, Klimek L, Pfaar O, Bourez J. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clinical and translational allergy* 2018; 8: 36

Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, Nissen F. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2021; 9: 2702-2714

Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2022; 386: 157-171

Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel P, Criée C P, 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 K F, Riedler J, Ritz T, Schultz K, Schuster A, Spindle T, Taube R C, Taube K, Vogelmeier C, von Leupold A, Wantke F, Weise S, Wildhaber J, Worth H, Zachararasiewicz A. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma 2017. Verfügbar unter <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-119504>(Zugriffsdatum: 22.12.2022)

Burge PS, Moore VC, Robertson AS. Sensitization and irritant-induced occupational asthma with latency are clinically indistinguishable. *Occupational medicine (Oxford, England)* 2012; 62(2): 129-133

Burrows B, Fernando M. D., Marilyn H, Robert BA, Martha CG. Association of Asthma with Serum IgE Levels and Skin-Test Reactivity to Allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277

Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, Olsson RF, Martin UJ, Goldman M. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1): 46-59

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, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378: 2486-2496

Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, Kazani SD, Moore WC, Moy J, Sorkness CA, Avila P, Bacharier LB, Bleecker E, Boushey HA, Chmiel J, Fitzpatrick AM, Gentile D, Hundal M, Israel E, Kraft M, Krishnan JA, LaForce C, Lazarus SC, Lemanske R, Lugogo N, Martin RJ, Mauger DT, Naureckas E, Peters SP, Phipatanakul W, Que LG, Sheshadri A, Smith L, Solway J, Sullivan-Vedder L, Sumino K, Wechsler ME, Wenzel S, White SR, Sutherland ER. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014a; 311(20): 2083-2091

Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma : a phase 2b randomised dose-ranging study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014b; 2: 879-890

Ch R, Ravindranath M. Characteristic features and percentage of asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap among patients with obstructive airway diseases. *journal of cardiovascular disease research* 2022: 1318-1325

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet L, Brightling C, Chanez P, Dahlen S, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014; 43: 343-373

Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, Romagnoli M, Caramori G, Saetta M, Fabbri LM, Papi A. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: 5-year follow-up. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010; 125: 830-837

Crimi C, Campisi R, Cacopardo G, Intravaia R, Nolasco S, Porto M, Pelaia C, Crimi N. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *The World Allergy Organization journal* 2020; 13: 100462

Deiftl S BB. Factors influencing the allergenicity and adjuvanticity of allergens. *review* 2011; 3: 881-893

Dezateaux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired Airway Function and Wheezing in Infancy. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1999; 159:403-410

Dicpinigaitis PV. Chronic Cough Due to Asthma. *Chest* 2006: 75-79

European Medicines Agency (EMA). 2016. Xolair, INN-omalizumab. Verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf

Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Mutalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010; 182: 1362- 1368

FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M. 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 (London, England)* 2016; 388: 2128-2141

Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews. Drug discovery* 2016; 15: 35-50

Gerday S, Schleich F, Henket M, Guissard F, Paulus V, Louis R. Asthmatics with concordant eosinophilic disease classified according to their serum IgE status. *Respiratory medicine and research* 2021; 79: 1-8

GINA Main Report 2022. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Update 2022. Verfügbar unter <https://ginasthma.org/gina-reports/> (Zugriffdatum 01.07.2022)

Global Initiative for chronic obstructive lung disease. 2023. Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. Verfügbar unter <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (Zugriffdatum 22.12.2023)

Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. *Chest* 2011; 140: 1055-1063

Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh H, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013; 187: 804-811

Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, Hersh CP. COPD Gene Investigators The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respiratory Research* 2011: 112:127

- Harju T, Keistinen T, Tuuponen T, Kivela S. Seasonal variation in childhood asthma hospitalisations in Finland,. Springer 1972-1992: 436-439
- Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, Valero A, Gemzoe K, Maxwell A, Joksaite S, Yang S, Howarth P, van Dyke MK. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *The European respiratory journal* 2020; 56
- Hasler G, Gergen PJ, Kleinbaum DG, Ajdacic V, Gamma A, Eich D, Rössler W, Angst J. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005; 171: 1224-1230
- Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nature medicine* 2012; 18: 726-735
- Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, Kay AB. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. review 1999: 528-533
- Illi S, Mutius E von, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet (London, England)* 2006; 368: 763-770
- Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 130: 829-844
- James DR, Lyttle MD. British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline 141, 2014. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition* 2016; 101: 319-322
- Janson C, Malinowski A, Amaral AFS, Accordini S, Bousquet J, Buist AS, Canonica GW, Dahlén B, Garcia-Aymerich J, Gnatiuc L, Kowalski ML, Patel J, Tan W, Torén K, Zuberbier T, Burney P, Jarvis D. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: findings from three large population studies. *The European respiratory journal* 2019; 54

Jenkins CR, Thien FCK, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *The European respiratory journal* 2005; 26: 36-44

Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine* 2005; 99: 553-558

Kardos P, Berck H, Fuchs K-H, Gillissen A, Klimek L, Morr H, Pfeiffer-Kascha D, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Voshaar T, Worth H. 2010. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough

Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11: 531-536

Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, Fernandes M, Green L, Thomson L, Nanzer AM, Kent BD, Jackson DJ. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* 2021; 159: 496-506

Kerstjens HA, Brand PL, Jong PM de, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994; 49: 1109-1115

Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014

Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, Greenberger PA, Kariuki B, Kita H, Kurup VP, Moss RB, Niven RM, Pashley CH, Slavin RG, Vijay HM, Wardlaw AJ. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 129: 280-293

Koshak EA. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: Evolution from severity to control 2007: 45-46

Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez- Borges M, Sanz M, Torres MJ, Weck A de, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66: 818-829

Kullowatz A, Rosenfield D, Dahme B, Magnussen H, Kannies F, Ritz T. Stress effects on lung function in asthma are mediated by changes in airway inflammation. *Psychosomatic medicine* 2008; 70: 468-475

Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2019; 56: 219-233

Lampert T, Burger M. Rauchgewohnheiten in Deutschland - Ergebnisse des telefonischen Bundes-Gesundheitssurveys 2003. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 2004; 66: 511-517

Lau S, Illi S, Platts-Mills TAE, Riposo D, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60: 766-773

Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory medicine* 2006; 100: 648-657

Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, DiMango E, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lemanske RF, Leone FT, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szeffler SJ, Wechsler ME, Fahy JV. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007; 175: 783-790

Lommatzsch M, Lindner Y, Edner A, Bratke K, Kuepper M, Virchow JC. Adverse effects of salmeterol in asthma: a neuronal perspective. *Thorax* 2009; 64: 763-769

Ma J, Strub P, Lv N, Xiao L, Camargo CA, Buist AS, Lavori PW, Wilson SR, Nadeau KC, Rosas LG. Pilot randomised trial of a healthy eating behavioural intervention in uncontrolled asthma. *The European respiratory journal* 2016; 47: 122-132

Mankad VS, Burks WA. Omalizumab. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2005: 17-30

Martínez-Rivera C, Garcia-Olivé I, Urrutia-Royo B, Basagaña-Torrento M, Rosell A, Abad-Capa J. Rasche Wirkung von Benralizumab bei einer Exazerbation von schwerem eosinophilen Asthma im Zusammenhang mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis 2021; 9: 215-218

McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, Fahy JV. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 185: 612-619

Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W, Marks GB. Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2000; 30: 1733-1739

Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, Porcel-Carreño SL, Jimenez-Timon S, Hernandez-Arbeiza FJ. Do all asthmatics with atopy have atopic asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012; 130: 1200-1202

Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, Dal Negro RW, Diczpinigaitis P, Kantar A, McGarvey LP, Pacheco A, Sakalauskas R, Smith JA. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *The European respiratory journal* 2014; 44: 1132-1148

Morobeid H, Pizarro C, Biener L, Ulrich-Merzenich G, Kütting D, Nickenig G, Skowasch D. Impact of prior smoking exposure and COPD comorbidity on treatment response to monoclonal antibodies in patients with severe asthma. *ERJ open research* 2021; 7

Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. *Chest* 2010; 137: 1417-1426

Mutius E von, Martinez FD. Inconclusive Results of Randomized Trials of Prenatal Vitamin D for Asthma Prevention in Offspring. *JAMA* 2016; 315: 353-362

Mutius E von, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature reviews. Immunology* 2010; 10: 861-868

Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2017; 376: 2448-2458

Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004; 113: 59-65

Nationale Versorgungsleitlinie Asthma-Langfassung, 4. Auflage. 2020. Verfügbar unter <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>(Zugriffdatum 09.12.2022)

O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, Jenkins C, Humbert M, Buhl R, Harrison TW, Quirce S, Bateman ED. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. *The European respiratory journal* 2010; 36: 269-276

O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI. Exposure to an Aeroallergen as a Possible Precipitating Factor in Respiratory Arrest in Young Patients with Asthma. *The New England journal of medicine* 1991: 359-363

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 1198- 1207

Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest* 2015; 147: 1582-1590

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 (London, England)* 2012; 380: 651-659

Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015; 135: 676-681

Randolph C. An Update on Exercise-Induced Bronchoconstriction With and Without Asthma 2009; 2009: 433-438

Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010; 126: 681-689

Richards LB, van Bragt, J. J. M. H., Aarab R, Longo C, Neerincx AH, Sont JK, Weersink EJM, Braunstahl G, Brinke AT, Bel EHD, Maitland-van der Zee A. Treatment Eligibility of Real-Life Mepolizumab-Treated Severe Asthma Patients. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2020; 8: 2999-3008

Ritz T, Kullowatz A, Goldman MD, Smith HJ, Kannies F, Dahme B, Magnussen H. Airway response to emotional stimuli in asthma: the role of the cholinergic pathway. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 2010; 108: 1542-1549

Robert Koch-Institut. 2018. *Journal of Health Monitoring KiGGS Welle 2 - Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen*. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf?_blob=publicationFile (Zugriffdatum 01.11.2021)

Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010; 126: 1081-1093

Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009; 124: 719-723

Schreiber J, Schwab Sauerbeck I, Mailänder C. The Long-Term Effectiveness and Safety of Omalizumab on Patient- and Physician-Reported Asthma Control: A Three- Year, Real-Life Observational Study. *Advances in therapy* 2020; 37: 353-363

Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, Wood LG. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2013; 43: 36-49

Scott KM, Korff Mv, Alonso J, Angermeyer MC, Benjet C, Bruffaerts R, Girolamo Gd, Haro JM, Kessler RC, Kovess V, Ono Y, Ormel J, Posada-Villa J. Childhood adversity, early-onset depressive/anxiety disorders, and adult-onset asthma. *Psychosomatic medicine* 2008; 70: 1035-1043

Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *The New England journal of medicine* 2003: 1414-1422

Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Internal medicine journal* 2012; 42: 83-88

Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59-65

Stevenson DD. Aspirin Sensitivity and Desensitization for Asthma and Sinusitis 2009: 155-163

Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010; 181: 699-704

Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DYM. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008; 178: 682-687

Talreja N, Baptist AP. Effect of age on asthma control: results from the National Asthma Survey. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2011; 106: 24-29

Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2009; 18: 41-49

Thomson NC. Asthma and smoking-induced airway disease without spirometric COPD. *The European respiratory journal* 2017; 49

Tomassen P, Jarvis D, Newson R, van Ree R, Forsberg B, Howarth P, Janson C, Kowalski ML, Krämer U, Matricardi PM, Middelveld RJM, Todo-Bom A, Toskala E, Thilising T, Brożek G, van Drunen C, Burney P, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin-specific IgE is associated with asthma in the general population: a GA(2)LEN study. *Allergy* 2013; 68: 1289-1297

Trivedi M, Denton E. Asthma in Children and Adults-What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? *Frontiers in pediatrics* 2019; 7: 256

van Bragt JJMH, Adcock IM, Bel EHD, Braunstahl G-J, Brinke AT, Busby J, Canonica GW, Cao H, Chung KF, Csoma Z, Dahlén B, Davin E, Hansen S, Heffler E, Horvath I, Korn S, Kots M, Kuna P, Kwon N, Louis R, Plaza V, Porsbjerg C, Ramos-Barbon D, Richards LB, Škr gat S, Sont JK, Vijverberg SJH, Weersink EJM, Yasinska V, Wagers SS, Djukanovic R, Maitland-van der Zee AH. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *The European respiratory journal* 2020; 55

Vázquez I, Romero-Frais E, Blanco-Aparicio M, Seoane G, Otero I, Rodríguez-Valcarcel ML, Pérttega-Díaz S, Pita-Fernández S, Vera-Hernando H. Psychological and self-

management factors in near-fatal asthma. *Journal of psychosomatic research* 2010; 68: 175-181

Virchow JC. Asthma - Geschichtliche Entwicklung, Status quo und Ausblick. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2010; 64: 541-549

Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, Blay F. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1715-1725

Walford HH, Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *Journal of asthma and allergy* 2014; 7: 53-65

Walsh L, Wong C, Osborne J, Cooper S, Lewis S, Pringle M, Hubbard R, Tattersfield A. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose inpatients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279

Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Bock B, Hamilton J, Ming JE, Radin A, Stahl N, Yancopoulos GD, Graham N, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 2455-2466

Wenzel SW. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet (London, England)* 2006: 804-813

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich von der Planung über die Durchführung der Forschungsarbeit bis hin zur Fertigstellung der Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Skowasch für die Überlassung des interessanten Themas dieser klinischen Studie. Die intensive, zuverlässige und angenehme Betreuung auf „Augenhöhe“ von Professor zu Doktorandin hat es mir erleichtert, auch in schwierigen Situationen meine Ziele nicht aus den Augen zu verlieren.

Vielen Dank an alle Studienteilnehmern, die trotz der außergewöhnlichen Umstände der Corona-Pandemie an der Studie teilgenommen haben.

Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dieses Prozesses begleitet haben, die geduldig waren, mitfühlend zugehört und ein gutes Wort zur rechten Zeit für mich hatten.

Ebenso danke ich den Medizinisch-Technischen Assistentinnen Frau Dick, Frau Obliers und Frau Wölk für ihre zielorientierte Ausbildung und wertvollen Tipps, sowie die stets zuverlässige und freundliche Zusammenarbeit bei der Organisation und Koordination der Untersuchungen.