

Aus der III. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Stellenwert des Stickstoffmonoxid (NO)-Wertes im Rahmen der Asthma-Erkrankung und
Beziehung zwischen dem NO-Wert und weiteren Asthma-Parametern

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

Vorgelegt von

Lucia Lanz
aus Mainz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
1 Einleitung und Ziel der Dissertation	8
2 Literaturdiskussion	10
2.1 Asthma.....	10
2.1.1 Definition und Ätiologie	10
2.1.2 Asthma-Phänotypen	10
2.1.3 Diagnose und diagnostische Parameter (bei Erwachsenen)	12
2.1.4 Verlaufsbeurteilung und Verlaufparameter (bei Erwachsenen).....	17
2.1.4.1 Historischer Hintergrund	17
2.1.4.2 Asthmakontrolle	18
2.1.4.3 Asthmaschwere	23
2.1.5 Therapie (bei Erwachsenen)	24
2.2 NO-Messung in der Ausatemluft und Interpretation der NO-Werte.....	27
2.3 Stellenwert der NO-Messung im Rahmen der Asthma-Erkrankung	28
2.4 Beziehung zwischen dem NO-Wert und weiteren (Asthma-) Parametern.....	31
3 Material und Methoden.....	38
3.1 Probandenkollektiv.....	38
3.2 Untersuchungsablauf	38
3.3 Untersuchungsmethoden zur Erhebung der Asthma-Parameter	39
3.3.1 NO-Messung in der Ausatemluft.....	39
3.3.2 Lungenfunktionsprüfung: Bodyplethysmographie	41
3.3.3 Erhebung der Asthmakontrolle	44
3.3.4 Allergieanamnese	46
3.4 Statistische Analyse	47

4 Ergebnisse	50
4.1 Patientenkollektiv und -charakteristik	50
4.2 NO-Wert und weitere (Asthma-) Parameter	51
4.2.1 NO-Wert und Alter, BMI, Pack Years, Asthmadauer, ACQ5-Score, ACT-Score, FEV1, ICS-Dosis, OCS-Dosis (in der Langzeittherapie)	51
4.2.2 NO-Wert und Geschlecht, Raucherstatus, Asthmakontrolle, FEV1, fest angesetzte OCS-Medikation in der Langzeittherapie und ICS-Medikation	52
4.2.2.1 NO-Wert und Geschlecht.....	52
4.2.2.2 NO-Wert und Raucherstatus	52
4.2.2.3 NO-Wert und Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien	52
4.2.2.4 NO-Wert und Asthmakontrolle nach ACQ-5-Fragebogen	53
4.2.2.5 NO-Wert und FEV1.....	53
4.2.2.6 NO-Werte und fest angesetzte OCS in der Langzeittherapie	53
4.2.2.7 NO-Wert und ICS	53
5 Diskussion	54
6 Zusammenfassung	61
7 Literaturverzeichnis	63
8 Anhang	73
9 Danksagung	77
10 Lebenslauf.....	78

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthma Control Test
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body mass index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
ERS	European Respiratory Society
FeNO	Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids
FEV1	Einsekundenkapazität, Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalative Corticosteroide
IgE	Immunglobulin E
LABA	Long-acting beta2-agonist, langwirkendes Beta-2- Sympathomimetikum
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist, langwirkendes Anticholinergikum

NO	Stickstoffmonoxid
OCS	Orale Corticosteroide
o.D.	Ohne Datum
PEF	Peak expiratory flow, expiratorischer Spitzenfluss
ppb	Parts per billion
SABA	Short-acting beta2-agonist, kurzwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum
TGV	Thorakales Gasvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Algorithmus für die Diagnostik des Asthmas“	12
Abbildung 2: Stufenschema zur medikamentösen Asthmathherapie von Erwachsenen	24
Abbildung 3: Fotos des NO-Geräts "Niox Mino®" der Firma Aerocrine, rechts zusammen mit Spiegel	40
Abbildung 4: Foto des Bodyplethysmographen "MasterScreen Body" der Firma Jaeger in der Abteilung Klinische Forschung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz	42
Abbildung 5: „Fragebogen zur Asthmakontrolle“ (ACQ-5), Deckblatt	73
Abbildung 6: „Fragebogen zur Asthmakontrolle" (ACQ-5), Seite 1	74
Abbildung 7: „Fragebogen zur Asthmakontrolle“ (ACQ-5), Seite 2	75
Abbildung 8: Asthma Control Test (ACT), deutsche Version	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Asthmakontrolle	19
Tabelle 2: Patientenkollektiv und -charakteristik	51

1 Einleitung und Ziel der Dissertation

Asthma zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit (Lungeninformationsdienst 2018a). Schätzungsweise sind weltweit 300 Millionen Menschen von Asthma betroffen (Global Initiative for Asthma (GINA) 2016) und die Zahl der Asthmatiker nimmt seit hundert Jahren stetig zu (Lungeninformationsdienst 2018a). Jährlich sterben weltweit etwa 400.000 Menschen an Asthma (Lungeninformationsdienst 2018a). Die Erkrankung betrifft alle Altersgruppen (GINA 2016). Asthma ist also „ein schwerwiegendes, globales Gesundheitsproblem“ (GINA 2016).

„Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Symptome der Erkrankung sind Atemnot, Husten, Brustenge und Giemen; die zeitlich und in ihrer Intensität variieren (Bundesärztekammer et al. 2018). Kennzeichen der Erkrankung ist außerdem eine bronchiale Hyperreagibilität (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die Diagnose des Asthmas ist in erster Linie eine klinische Diagnose (Dweik et al. 2011, Bundesärztekammer et al. 2018). Sie stützt sich vor allem auf eine Asthmatische Anamnese und klinische Symptomatik und auf den „Nachweis einer variablen, häufig reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die Verlaufsbeurteilung erfolgt seit 2006 vor allem über die Beurteilung der Asthmakontrolle (GINA 2006, zitiert nach Korn 2012). Die Asthmakontrolle kann mithilfe der GINA-Kriterien bestimmt werden (GINA 2007, GINA 2016, GINA 2017). Alternativ stehen auch verschiedene Patienten-Fragebögen wie beispielweise der ACT (Asthma Control Test) (Nathan et al. 2004) oder der ACQ (Asthma Control Questionnaire) (Juniper et al. 1999) zur Verfügung (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die medikamentöse Asthmatherapie orientiert sich an einem Stufenschema (siehe Kapitel 2.1.5, Bundesärztekammer et al. 2018). Es existiert eine Bedarfs- und Langzeittherapie (Bundesärztekammer et al. 2018). Die Grundlage der Bedarfstherapie stellt vor allem die Therapie mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA, short-acting beta2-agonist) dar und die Grundlage der Langzeittherapie die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) (siehe Kapitel 2.1.5, Bundesärztekammer et al. 2018).

Die Stickstoffmonoxid (NO)-Messung in der Ausatemluft ist eine nicht-invasive und einfach durchzuführende Untersuchung, die im Rahmen der Asthma-Erkrankung die Diagnose unterstützen, die Wahrscheinlichkeit für ein Steroid-Therapie-Ansprechen abschätzen und eine schlechte Steroid-Therapie-Adhärenz aufdecken kann (Dweik et al. 2011). Hohe NO-Werte machen die Diagnose Asthma und das Ansprechen des Patienten auf inhalative Corticosteroide (ICS) wahrscheinlicher (Bundesärztekammer et al. 2018).

Dennoch wird die NO-Messung derzeit von den gesetzlichen Krankenkassen noch nicht übernommen (Deutsche Atemwegsliga e.V. 2018) und es besteht bezüglich deren Nutzen noch weiterer Forschungsbedarf. In Bezug auf die genaue Beziehung zwischen dem NO-Wert und weiteren wichtigen Asthma-Parametern, insbesondere der Asthmakontrolle, der Lungenfunktion und der Schwere des Asthmas, ist bisher in der Literatur nur wenig und zum Teil Widersprüchliches beschrieben.

In der vorliegenden Studie, die 200 volljährige Probanden mit diagnostiziertem Asthma ohne chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) untersuchte, sollte deshalb ermittelt werden, welcher Stellenwert der NO-Messung im Rahmen der Asthma-Erkrankung zukommt und ob zwischen dem NO-Wert und den genannten Parametern ein Zusammenhang besteht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Asthma

2.1.1 Definition und Ätiologie

„Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Symptome der Erkrankung sind Atemnot, Husten, Brustenge und Giemen; die zeitlich und in ihrer Intensität variieren (Bundesärztekammer et al. 2018). Kennzeichen der Erkrankung ist außerdem eine bronchiale Hyperreagibilität (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher noch nicht vollständig geklärt (Lungeninformationsdienst 2018b). Wahrscheinlich ist sie multifaktoriell und setzt sich aus „eine[r] genetische[n] Disposition und exogene[n] Faktoren, die durch psychosoziale Faktoren verstärkt werden“, zusammen (Bundesärztekammer et al. 2018).

2.1.2 Asthma-Phänotypen

Asthma kann anhand der Pathophysiologie und Klinik in verschiedene Phänotypen eingeteilt werden (Bundesärztekammer et al. 2018).

Klassischerweise unterteilt man in allergisches und nicht-allergisches Asthma (Bundesärztekammer et al. 2018).

Allergisches Asthma geht oft mit weiteren allergischen Krankheiten und/oder mit Krankheiten des atopischen Formenkreises einher (Bundesärztekammer et al. 2018). Oft zeigt sich in der Sputumanalyse eine eosinophile Atemwegsentzündung (GINA 2017, Bundesärztekammer et al. 2018) und das Asthma spricht meist gut auf eine ICS-Therapie an (GINA 2017).

Nicht-allergisches Asthma kann durch Atemwegsinfekte hervorgerufen werden, außerdem kann eine Unverträglichkeit gegenüber Medikamenten wie

Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antiphlogistika vorliegen (Bundesärztekammer et al. 2018). Zudem ist es möglich, dass eigentlich ein allergisches Asthma besteht, dass das Allergen aber nicht gefunden werden konnte (Bundesärztekammer et al. 2018). Die Sputumanalyse kann eine Neutrophilie oder Eosinophilie zeigen, manchmal enthält das Sputum auch nur sehr wenige Entzündungszellen („paucigranulocytic“) (GINA 2017). Auf eine ICS-Therapie spricht nicht-allergisches Asthma oft schlechter an (GINA 2017).

Weitere Phänotypen sind das Late-onset-Asthma, das Asthma mit fixierter Atemflusslimitation, das Asthma mit Adipositas (GINA 2017) sowie das eosinophile versus das nicht-eosinophile Asthma (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. et al. 2017).

Late-onset-Asthma beschreibt den Asthmatyp, welcher sich erst im Erwachsenenalter manifestiert (GINA 2017). Meist sind die Patienten Frauen, keine Allergiker und oft sprechen sie schlecht auf Steroide an oder erfordern höhere ICS-Dosen (GINA 2017).

Asthma mit fixierter Atemflusslimitation kommt bei Patienten mit langanhaltendem Asthma vor, die fixierte Atemflusslimitation kommt vermutlich durch Umbauprozesse der Atemwege zustande („airway wall remodeling“) (GINA 2017).

Liegt ein Asthma mit Adipositas vor, können die Atemwegssymptome sehr stark sein und es kann wenig eosinophile Atemwegsentzündung vorliegen (GINA 2017).

Anhand des Vorliegens einer eosinophilen Atemwegsentzündung kann in eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma unterteilt werden (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. et al. 2017). Ein eosinophiles Asthma liegt laut Herold (2018) vor, wenn eine Eosinophilie $\geq 300/\mu\text{l}$ Blut nachgewiesen wurde. Die Einteilung in eosinophiles und nicht-eosinophiles Asthma ist vor allem für die Asthma-Therapie von Bedeutung: Patienten mit eosinophilem und nicht-eosinophilem Asthma sprechen unterschiedlich auf ICS an und die Eosinophilenvermehrung stellt für den Einsatz bestimmter Biologika eine Voraussetzung dar (z.B. Mepolizumab) oder macht deren Ansprechen wahrscheinlicher (z.B. Omalizumab) (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. et al. 2017) (siehe auch Kapitel 2.1.5).

2.1.3 Diagnose und diagnostische Parameter (bei Erwachsenen)

Die Diagnose des Asthmas ist in erster Linie eine klinische Diagnose (Dweik et al. 2011, Bundesärztekammer et al. 2018). Die Diagnose stützt sich vor allem auf eine Asthma-typische Anamnese und klinische Symptomatik und auf den „Nachweis einer variablen, häufig reversiblen Atemwegobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Abbildung 1 (Bundesärztekammer et al. 2018) bietet einen guten Überblick über die Diagnostik der Asthma-Erkrankung:

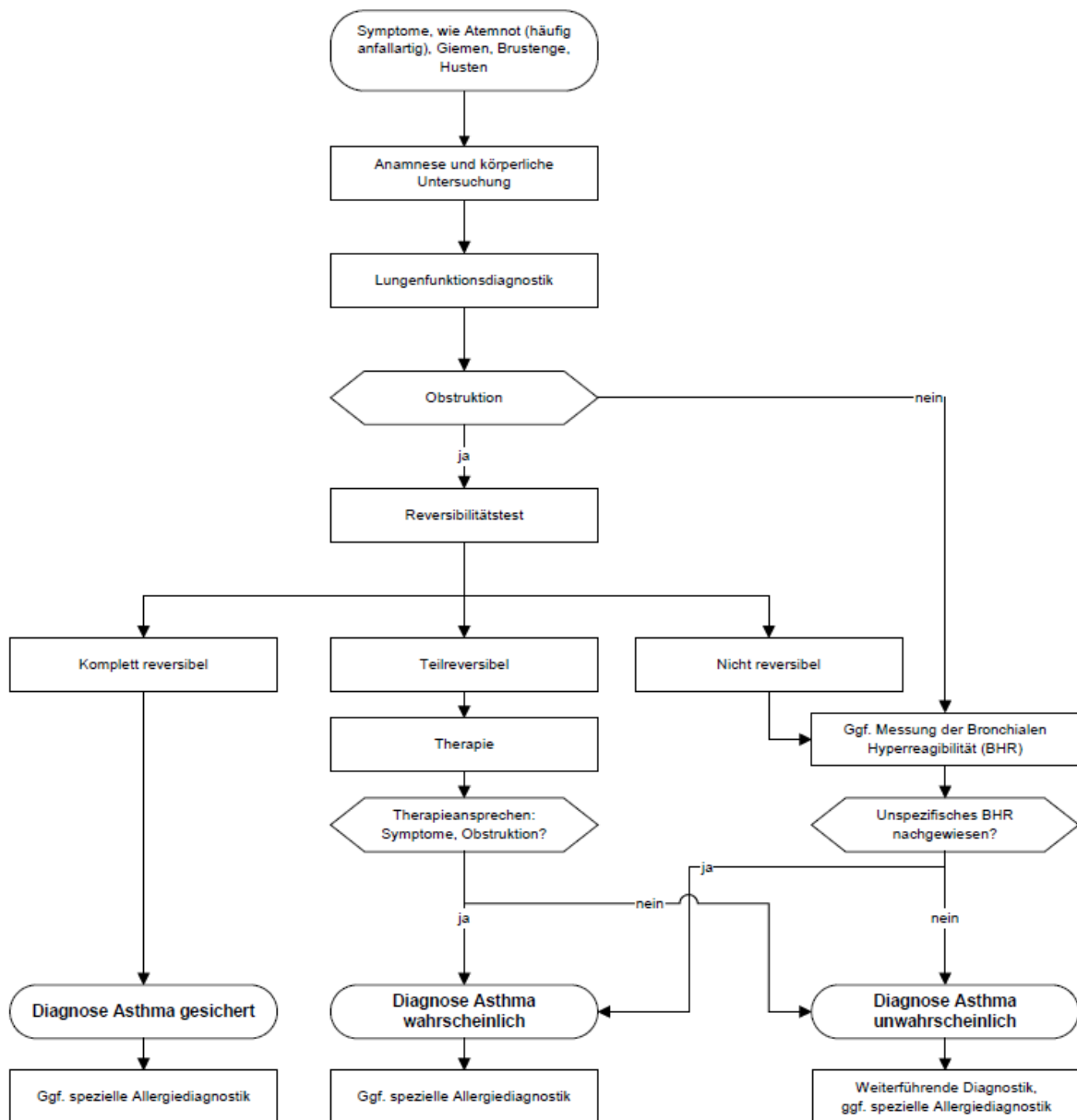


Abbildung 1: „Algorithmus für die Diagnostik des Asthmas“ (Bundesärztekammer et al. 2018)

In Abbildung 1 (Bundesärztekammer et al. 2018) ist zu sehen, dass zu Beginn der Diagnostik des Asthmas die Anamnese und die Frage nach den Asthma-typischen Symptomen im Vordergrund steht. Asthma-typische Symptome sind „anfallartige[], oftmals nächtlich auftretende[] Atemnot“ (Bundesärztekammer et al. 2018), „pfeifende Atemgeräusche („Giemen““ (Bundesärztekammer et al. 2018), „Brustenge“ (Bundesärztekammer et al. 2018) und „Husten mit und ohne Auswurf“ (Bundesärztekammer et al. 2018) (siehe auch Abbildung 1). Die Symptome variieren zeitlich und in ihrer Intensität (Bundesärztekammer et al. 2018). Sie werden getriggert durch virale Infektionen, körperliche Anstrengung, Allergenexposition, einem Wetterwechsel, Lachen oder durch Exposition gegenüber Autoabgasen, Zigarettenrauch oder starken Gerüchen (GINA 2017). Weitere Auslösefaktoren sind pathologischer gastro-ösophagealer Reflux, Medikamente wie nicht-steroidale Antiphlogistika, Acetylsalicylsäure und Betablocker sowie emotionale Belastung (Bundesärztekammer et al. 2018). Das Vorliegen von mehr als einem asthma-typischen Symptom macht ein Asthma wahrscheinlicher, isolierter Husten ohne weitere Atemwegsbeschwerden ist eher untypisch (GINA 2017). Außerdem ist ein Asthma weniger wahrscheinlich, wenn eine chronische Sputum-Produktion, Brustschmerzen oder eine Anstrengungs-induzierte Atemnot mit inspiratorischem Stridor vorliegen oder wenn eine Kurzatmigkeit mit Schwindel, Benommenheit oder mit peripheren Parästhesien assoziiert ist (GINA 2017).

Neben den Asthma-typischen Symptomen und deren auslösenden Faktoren sollte im Rahmen der Anamnese ebenfalls nach typischen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Asthma-Erkrankung gefragt werden (Bundesärztekammer et al. 2018). Risikofaktoren sind andere atopische Erkrankungen wie Ekzeme oder Rhinitis, eine positive Familienanamnese bezüglich Allergien oder Asthma und psychosoziale Faktoren (Bundesärztekammer et al. 2018). Als typische Begleiterkrankungen gelten Krankheiten der oberen Atemwege, die gastro-ösophageale Refluxkrankheit, Rhinitis, Sinusitis, Adipositas, die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und psychische Erkrankungen (Bundesärztekammer et al. 2018).

Zur Diagnostik der Asthma-Erkrankung gehört außerdem die körperliche Untersuchung (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Im Rahmen einer Obstruktion können folgende Befunde erhoben werden:

„• trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation, ggf.

durch eine forcierte Expiration zu provozieren;

- verlängertes Expirium;
- bei schwerer Atemnot (v. a. im Kindesalter): thorakale Einziehungen (v. a. jugulär, intercostal, epigastrisch);
- bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

Allerdings ist die Asthma-Erkrankung charakterisiert durch die Variabilität der Atemwegsobstruktion und so können diese Zeichen der Atemwegsobstruktion in den beschwerdefreien Phasen fehlen (Bundesärztekammer et al. 2018). Auch die GINA (2016) schreibt, dass die körperliche Untersuchung bei Asthma häufig normal ist. Am häufigsten wird als pathologischer Befund ein pfeifendes Atemgeräusch bei der Auskultation gefunden, das vor allem bei forcierter Ausatmung zu hören sei (GINA 2016).

Bei Asthma-typischer Anamnese und Symptomatik schließt sich in dem Algorithmus zur Asthma-Diagnostik (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018) als nächstes diagnostisches Mittel die Lungenfunktionsmessung an. Die neue nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) empfiehlt als Grundlage der Lungenfunktionsdiagnostik die Spirometrie mit Darstellung der vollständigen Fluss-Volumen-Kurve. Eventuell ist auch eine Bodyplethysmographie sinnvoll, da sie im Gegensatz zur Spirometrie weniger mit arbeitsabhängig ist (Bundesärztekammer et al. 2018).

Mit der Lungenfunktionsmessung kann eine Atemwegsobstruktion nachgewiesen werden (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Eine Obstruktion liegt bei Erwachsenen vor, wenn in der Lungenfunktion der Quotient aus FEV1 (Einsekundenkapazität) und Vitalkapazität $< 70\%$ ist (Bundesärztekammer et al. 2009).

Kann eine Obstruktion nachgewiesen werden, sollte ein Reversibilitätstest durchgeführt werden (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Dazu wird dem Patienten nach dem Obstruktionsnachweis ein kurzwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum verabreicht (Bundesärztekammer et al. 2018). Laut der alten nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2009) gilt die Obstruktion als reversibel, wenn nach Inhalation von < 4 Hüben eines kurzwirkenden Beta- 2-

Sympathomimetikums (SABA, short-acting beta2-agonist) eine FEV1 Zunahme > 15% (mind. 200 ml) nachgewiesen werden konnte. Bei reversibler Obstruktion nach dieser Definition war nach der alten Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2009) bei Vorhandensein einer Asthma-typischen Klinik die Diagnose gesichert. Der Algorithmus der neuen nationalen Versorgungsleitlinie (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018) unterscheidet zwischen kompletter Reversibilität und Teilreversibilität. Bei typischer Anamnese und Klinik gilt die Diagnose bei komplett reversibler Obstruktion als gesichert (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Bei typischer Klinik und teilreversibler Obstruktion sollte ein Therapieversuch unternommen werden (Bundesärztekammer et al. 2018, Abbildung 1). Sprechen die Symptome und die Obstruktion auf die Therapie an, ist die Diagnose Asthma wahrscheinlich; spricht die Therapie nicht an, so ist die Diagnose Asthma unwahrscheinlich (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Der Therapieversuch sollte zeitlich begrenzt sein und kann mit oralen Corticosteroiden (OCS) oder ICS durchgeführt werden (Bundesärztekammer et al. 2018). In der neuen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) werden der kompletten Reversibilität und der Teilreversibilität keine differenzierten Grenzwerte zugeordnet. Es findet sich die allgemein gehaltene Aussage: „Eine Zunahme der FEV1 um > 12% bzw. um > 200 ml macht die Diagnose eines Asthmas wahrscheinlich.“ (Bundesärztekammer et al. 2018)

In Abbildung 1 (Bundesärztekammer et al. 2018) wird deutlich, dass bei Asthma-typischer Anamnese und Symptomatik eine fehlende Obstruktion oder eine fehlende Reversibilität einer festgestellten Obstruktion die Diagnose Asthma nicht direkt ausschließt. Falls bei Asthma-typischer Anamnese und Symptomatik keine Obstruktion oder keine Reversibilität einer festgestellten Obstruktion in der Lungenfunktionsmessung nachweisbar ist, so kann als nächstes geprüft werden, ob eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität festgestellt werden kann (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Wird eine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen, ist die Diagnose Asthma bei typischer Anamnese trotz irreversibler Obstruktion oder fehlender Obstruktion wahrscheinlich (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018). Wird in diesem Fall keine unspezifische bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen, so ist die Diagnose Asthma unwahrscheinlich (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018).

Zum Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität stehen mehrere Bronchoprovokationstests zur Verfügung (Bundesärztekammer et al. 2009, Bundesärztekammer et al. 2018), „deren Aussagekraft aus Erfahrung der Leitliniengruppe [der neuen Versorgungsleitlinie] nicht völlig übereinstimmt“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Beispiele sind der Methacholin-Inhalations-Test oder der Laufbelastungs-Test (Bundesärztekammer et al. 2009, Bundesärztekammer et al. 2018).

An dieser Stelle in dem Algorithmus (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018) wird deutlich, dass die Provokationstests wie auch die Lungenfunktionsmessung die Asthma-Diagnose nie komplett ausschließen oder beweisen können (abgesehen von der Situation, dass eine Asthma-typische Anamnese mit einer komplett reversiblen Obstruktion vorliegt). Die Ergebnisse der beiden Messungen machen die Diagnose zwar wahrscheinlicher oder unwahrscheinlicher und haben ihren festen Platz in der Asthma-Diagnostik (Abbildung 1, Bundesärztekammer et al. 2018), aber der wichtigste Parameter im Rahmen der Asthma-Diagnostik bleibt die Klinik des Patienten (Dweik et al. 2011, Bundesärztekammer et al. 2018).

Im Rahmen der Asthma-Diagnostik ist auch die Allergiediagnostik von Bedeutung: „Bei Patienten mit Asthma und positiver Anamnese [...] soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Diese umfasst:

- „1. Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese (ggf. Fragebogen);
2. Nachweis der allergenspezifischen, Immunglobulin E (IgE) vermittelten

Sensibilisierung mittels:

- Prick-Hauttest und/oder
- Bestimmung des spezifischen IgE;
- ggf. allergenspezifischen Organprovokationstests“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

Im Vergleich zur alten nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2009) sieht die neue Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) keinen relevanten Stellenwert mehr für die Messung des expiratorische Spitzenflusses (PEF, peak expiratory flow) in der Primärdiagnostik.

In der neuen nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) wird zuletzt stark empfohlen, die Diagnose Asthma bei Zweifeln zu überprüfen, „insbesondere:

- bei unzureichender Kontrolle trotz leitliniengerechter Therapie oder
- nach einem mehrmonatigen Auslassversuch unter Berücksichtigung saisonaler Triggerfaktoren“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

Auf den Stellenwert der NO-Messung im Rahmen der Asthma-Diagnostik wird in Kapitel 2.3 näher eingegangen.

2.1.4 Verlaufsbeurteilung und Verlaufsparemeter (bei Erwachsenen)

2.1.4.1 Historischer Hintergrund

Früher wurde die Asthma-Erkrankung zur Verlaufsbeurteilung „anhand von Symptomen, des Ausmaßes der Atemwegsobstruktion sowie der Variabilität der Lungenfunktion in vier Schweregrade eingeteilt“ (Bundesärztekammer et al. 2009). 2006 vollzog die GINA allerdings einen Paradigmenwechsel, seitdem werden als Maßstab der Verlaufsbeurteilung und Therapie nicht mehr die definierten Asthmaschweregrade empfohlen, sondern anstatt dessen der Grad der Asthmakontrolle (GINA 2006, zitiert nach Korn 2012, siehe Kapitel auch 2.1.4.2).

„Die[] Einteilung [des Asthmas in die beschriebenen Schweregrade] hat sich für die Verlaufsbeurteilung nicht bewährt, da neben dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung auch das Ansprechen auf die Therapie in die Schwere eines Asthmas eingeht“ (Bundesärztekammer et al. 2009). Die Schwere des Asthmas wird heute retrospektiv durch den Behandlungsumfang bestimmt, der zur Symptom- und Exazerbationskontrolle nötig war (GINA 2016, GINA 2017, siehe Kapitel 2.1.4.3).

2.1.4.2 Asthmakontrolle

„Asthmakontrolle beschreibt, in welchem Umfang die Effekte des Asthmas beim Patienten zu beobachten sind oder diese Effekte durch die Behandlung reduziert oder eliminiert wurden“ (GINA 2016). Die Erhebung der Asthmakontrolle stellt die Basis der Asthma-Therapie(-anpassung) dar (Bundesärztekammer et al. 2018). „Der Grad der Asthmakontrolle soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie (Intensivierung/Reduktion) indiziert ist“ (Bundesärztekammer et al. 2018) (siehe auch Kapitel 2.1.5).

2.1.4.2.1 Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien

In der klinischen Praxis werden zur Einschätzung der Asthmakontrolle häufig die folgenden Kriterien, die in Form einer Tabelle dargestellt werden, genutzt (siehe Tabelle 1). Die Tabelle stammt inhaltlich ursprünglich aus dem GINA-Dokument von 2007 (GINA 2007), die hier zu sehende modifizierte Form aus der nationalen Versorgungsleitlinie von 2009 (Bundesärztekammer et al. 2009). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden zur Einschätzung der Asthmakontrolle u.a. diese GINA-Kriterien genutzt (siehe Kapitel 3.3.3).

Kriterium	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	keine ($\leq 2x$ pro Woche)	$> 2x$ pro Woche	Drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
	keine	irgendein	
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	keine	irgendeine	
Nächtliche/s Symptome/Erwachen	kein/e	irgendein/e	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	kein/e ($\leq 2x$ pro Woche)	$> 2x$ pro Woche	
	keine	irgendein/e	
Lungenfunktion (PEF oder FEV1)	normal	$< 80\%$ des Sollwertes (FEV1) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation ¹	keine	eine oder mehrere pro Jahr	eine pro Woche

¹ Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV1 einhergeht.

Tabelle 1: Asthmakontrolle (Bundesärztekammer et al. 2009 (modifiziert nach GINA 2007))

„Die Angaben [in der Tabelle] beziehen sich auf eine beliebige Woche innerhalb der letzten vier Wochen“ (Bundesärztekammer et al. 2009). Es wird in der Tabelle (Tabelle 1, Bundesärztekammer et al. 2009) abgefragt, ob Symptome tagsüber \leq/\geq 2-mal pro Woche, keine oder irgendeine Aktivitätseinschränkung im Alltag, keine oder irgendwelche nächtlichen Symptome bestehen und ob die Bedarfsmedikation \leq/\geq 2-mal pro Woche eingesetzt wird. Außerdem wird die FEV1 in der Lungenfunktion ($\geq 80\%/< 80\%$ des Sollwertes) bestimmt und die Anzahl der Exazerbationen (keine, eine oder mehrere pro Jahr, eine pro Woche) abgefragt (Tabelle 1, Bundesärztekammer et al. 2009). Ein kontrolliertes Asthma liegt vor, wenn alle Kriterien aus Spalte 2 erfüllt sind (Tabelle 1, Bundesärztekammer et al. 2009). Ein teilweise kontrolliertes Asthma liegt vor, wenn ein oder zwei der Kriterien aus Spalte 3 erfüllt sind (Tabelle 1, Bundesärztekammer et al. 2009). Ein unkontrolliertes Asthma liegt vor, wenn drei oder mehr Kriterien aus Spalte 3 erfüllt sind oder/und bei einer Exazerbation pro Woche (Tabelle 1, Bundesärztekammer et al. 2009). „Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma““ (Bundesärztekammer et al. 2009, Tabelle 1).

Die neuen GINA-Dokumente (GINA 2016, GINA 2017) beschäftigen sich nochmalig detaillierter mit der Erhebung der Asthmakontrolle. Die neuen Dokumente (GINA 2016, GINA 2017) unterteilen die Kriterien grob in zwei Domänen und es wurden weitere Kriterien ergänzt.

Unter der Domäne „Symptomkontrolle“ finden sich die ersten vier Kriterien aus Tabelle 1 (GINA 2016). Außerdem gibt das GINA-Dokument von 2017 (GINA 2017) noch weitere alternative GINA-unabhängige Instrumente zur Bestimmung der „Symptomkontrolle“ an, beispielsweise numerische Instrumente wie den Fragebogen Asthma Control Questionnaire (ACQ) (Juniper et al. 1999) oder den Fragebogen Asthma Control Test (ACT) (Nathan et al. 2004). (Auf die Fragebögen wird im Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3 gesondert eingegangen.)

Die zweite Domäne „Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bei Asthma“ (GINA 2016) wird nochmals in drei Teilbereiche unterteilt (GINA 2016): „Risikofaktoren für Exazerbationen“ (GINA 2016), „Risikofaktoren für die Entwicklung einer fixierten Einschränkung des Atemflusses“ (GINA 2016) und „Risikofaktoren für medikamentöse Nebenwirkungen“ (GINA 2016).

Unter dem Teilbereich „Risikofaktoren für Exazerbationen“ sind unter anderen die leicht abgewandelten letzten beiden Kriterien aus Tabelle 1 zu finden: Eine niedrige FEV1 in der Lungenfunktion und das Vorhandensein von ≥ 1 schweren Exazerbation im letzten Jahr (GINA 2016). Im GINA-Dokument wird vor allem eine FEV1 $<60\%$ als besonders kritisch gesehen (GINA 2016).

Neben der niedrigen FEV1 und dem Vorhandensein von ≥ 1 schweren Exazerbation im letzten Jahr, nennt das GINA-Dokument (GINA 2016) an weiteren Risikofaktoren für Exazerbationen eine schlechte Symptomkontrolle, eine „schlechte ICS-Adhärenz“ (GINA 2016), eine „falsche Inhalationstechnik“ (GINA 2016), das Nicht-Verordnen einer ICS-Medikation, die „häufige Anwendung von SABA“ (GINA 2016), „größere psychologische oder sozioökonomische Probleme“ (GINA 2016), die Exposition gegenüber Rauch oder Allergenen (wenn eine Sensibilisierung besteht); Begleiterkrankungen wie „Adipositas; Rhinosinusitis; nachgewiesene Lebensmittelallergie“ (GINA 2016); eine „Sputum- oder Bluteosinophilie“ (GINA 2016); eine bestehende Schwangerschaft sowie eine „vorherige Intubation oder intensivmedizinische Behandlung wegen Asthma“ (GINA 2016).

Als „Risikofaktoren für die Entwicklung einer fixierten Einschränkung des Atemflusses“ werden eine „fehlende ICS-Behandlung; [eine] Exposition gegenüber Tabakrauch oder schädlichen Chemikalien oder berufsbedingte Expositionen; [eine] niedrige FEV1; [eine] chronische Hypersekretion von Schleim; und [eine] Sputum- oder Bluteosinophilie“ (GINA 2016) genannt (GINA 2016).

Zu den „Risikofaktoren für medikamentöse Nebenwirkungen“ zählen eine „häufige OCS-Anwendung: langfristige, hoch dosierte und/oder starke ICS; außerdem die Gabe von P450-Inhibitoren“ (GINA 2016) und „eine schlechte Inhalationstechnik“ (GINA 2016).

Die Aussagen der GINA (GINA 2017) dienen unter anderem auch als Grundlage für den Inhalt der neuen nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) bezüglich des Themas Asthmakontrolle (Bundesärztekammer et al. 2018).

2.1.4.2 Fragebögen zur Asthmakontrolle

Der ACQ (Juniper et al. 1999) und der ACT (Nathan et al. 2004) ermöglichen ebenfalls die Erhebung der Asthmakontrolle (Bundesärztekammer et al. 2018). Allerdings seien die Fragebögen bei der Identifizierung von unkontrolliertem Asthma aber ungeeignet (Jia et al. 2013 zitiert nach Bundesärztekammer et al. 2018).

Juniper et al. (2006) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass der ACQ-Score-Wert (bezogen auf den ACQ mit 7 Fragen) für den Übergang zwischen gut kontrolliertem und nicht gut kontrolliertem Asthma nahe 1,0 beträgt. Laut Juniper et al. (2006) liegt der optimale Cut-off Wert für gut kontrolliertes Asthma bei 0,75 und für inadäquat kontrolliertes Asthma bei 1,5. Korn et al. (2011) wählten in ihrer Studie für den ACQ-7 einen Cut-off Wert von ≥ 1.5 für unkontrolliertes Asthma und stellten fest, dass der ACQ-7 mit diesem gewählten Cut-off Wert unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, bei 71,3% der Patienten korrekt einstuft. Die Sensitivität war mit 88% hoch (Korn et al. 2011). Die Spezifität lag bei 57%, der positiv prädiktive Wert bei 63% und der negativ prädiktive Wert bei 86% (Korn et al. 2011). Der ACQ-7 stuft signifikant mehr Patienten in die Kategorie unkontrolliertes Asthma ein als die GINA-Kriterien (Korn et al. 2011). Der ACQ-5 mit einem Cut-off Wert von ≥ 1.5 für unkontrolliertes Asthma schätzte unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, bei 76,8% der Patienten korrekt ein (Korn et al. 2011). Die Sensitivität lag bei 88%, die Spezifität bei

67%, der positiv prädiktive Wert bei 69% und der negativ prädiktive Wert bei 87% (Korn et al. 2011). Laut Korn et al. (2011) sind ACQ-Scores ≥ 1.5 geeignet, ein unkontrolliertes Asthma anzuzeigen. Zumindest bei erwachsenen Asthmatikern in Situationen des realen Lebens sollte aber für den ACQ-5 ein Cut-off Wert von ≥ 1.9 gewählt werden, um unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, zu identifizieren (Korn et al. 2011).

Bezüglich des ACT fanden Schatz et al. (2006) heraus, dass ein Cut-off Score ≤ 19 Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma identifiziert. Thomas et al. (2009) stellten in ihrer Studie fest, dass ein ACT-Score < 19 teilweise kontrolliertes/unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, zu 94% richtig einstuft. Ein ACT Score > 20 schätzte kontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, zu 51% richtig ein (Thomas et al. 2009). Thomas et al. (2009) schlussfolgerten, dass ein ACT Score < 19 genutzt werden kann, um Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma, definiert nach GINA, zu identifizieren. Korn et al. (2011) wählten in ihrer Studie für den ACT einen Cut-off Wert von ≤ 19 für unkontrolliertes Asthma gewählt und stellten fest, dass der ACT unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, bei 80,7% der Patienten richtig einstuft. Die Sensitivität war mit 94% hoch (Korn et al. 2011). Die Spezifität lag bei 70%, der positiv prädiktive Wert bei 72% und der negativ prädiktive Wert bei 93% (Korn et al. 2011). Der ACT stuft ebenso wie der ACQ-7 (siehe oben) signifikant mehr Patienten in die Kategorie unkontrolliertes Asthma ein als die GINA-Kriterien (Korn et al. 2011). Laut Korn et al. (2011) sind ACT-Scores ≤ 19 geeignet, ein unkontrolliertes Asthma anzuzeigen. Zumindest bei erwachsenen Asthmatikern in Situationen des realen Lebens sollte aber für den ACT ein Cut-off Wert von ≤ 16 gewählt werden, um unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, zu identifizieren (Korn et al. 2011).

Das neue GINA-Dokument erwähnt ebenfalls den ACT und den ACQ (GINA 2017, siehe Kapitel 2.1.4.2.1). Die GINA sieht die Fragebögen als alternative Instrumente zur Erhebung der „Symptomkontrolle“ (GINA 2017, siehe Kapitel 2.1.4.2.1).

Genauere Details zu den Fragebögen und zu den Fragebögen-Scores werden in Kapitel 3.3.3 aufgeführt.

2.1.4.3 Asthmaschwere

Die Schwere des Asthmas wird heute retrospektiv durch den Behandlungsumfang bestimmt, der zur Symptom- und Exazerbationskontrolle nötig war (GINA 2016, GINA 2017, siehe auch Kapitel 2.1.4). Liegt ein schweres Asthma vor, eröffnet sich bei Erfüllung bestimmter Bedingungen die Option der Therapie mit bestimmten monoklonalen Antikörpern (Bundesärztekammer et al. 2018, siehe Kapitel 2.1.5)

Leichtes Asthma wird definiert als Asthma, das mit einer Therapie der Stufe 1 oder 2 kontrolliert werden konnte (GINA 2017). Moderates Asthma ist Asthma, das mit einer Therapie der Stufe 3 behandelt werden musste, um es zu kontrollieren (GINA 2017). Als schweres Asthma wird die Asthma-Erkrankung bezeichnet, die durch eine Behandlung der Stufe 4 oder 5 kontrolliert wird oder trotz dieser Therapie unkontrolliert bleibt (GINA 2017).

Es ist essentiell, schweres Asthma von unkontrolliertem Asthma zu unterscheiden (GINA 2017). Ursachen für unkontrolliertes Asthma sind häufig eine schlechte Inhalationstechnik, eine schlechte Therapieadhärenz oder Begleiterkrankungen (GINA 2017). Die Diagnose des schweren Asthmas soll allerdings nur reserviert sein für Patienten mit refraktärem Asthma und für Patienten, bei denen eine Therapie der Begleiterkrankungen nur inkomplett anspricht (GINA 2017).

Die neue nationale Versorgungsleitlinie definiert schweres Asthma folgendermaßen: „Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis [...] und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) > 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion: $FEV_1 < 80\%$ des Sollwertes [...];
- häufige Exazerbationen: ≥ 2 corticosteroidpflichtige 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“ (Bundesärztekammer et al.

2018).

2.1.5 Therapie (bei Erwachsenen)

Es existiert eine medikamentöse und eine nicht-medikamentöse Therapie des Asthmas (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die bevorzugte Applikationsform der Asthma-Medikamente ist die inhalative Applikationsform (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die medikamentöse Therapie für erwachsene Asthmatiker sollte sich an folgendem Stufenschema (Abbildung 2, Bundesärztekammer et al. 2018) orientieren (Bundesärztekammer et al. 2018):

	Stufe 1		Stufe 2		Stufe 3		Stufe 4		Stufe 5	
Langzeittherapie	– ICS niedrigdosiert		– ICS niedrigdosiert		– ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mitteldosiert		– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA*		– ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA* – Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und – Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)-Antikörper	
	Alternativen in begründeten Fällen:									
	– ICS niedrigdosiert		– LTRA		– ICS niedrigdosiert + LAMA* oder – ICS niedrigdosiert + LTRA		– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA*		– OCS (zusätzlich oder alternativ)	
Bedarfstherapie	– SABA				– SABA oder – Fixkombination aus ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt					

* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2018)

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin 5, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Abbildung 2: Stufenschema zur medikamentösen Asthmatherapie von Erwachsenen (modifiziert nach Bundesärztekammer et al. 2018)

Bei der medikamentösen Asthmatherapie existiert eine Bedarfs- und Langzeittherapie (Bundesärztekammer et al. 2018, Abbildung 2).

Eine Bedarfsmedikation wird in jeder Stufe des Stufenschemas empfohlen, um akute Beschwerden zu therapieren (Bundesärztekammer et al. 2018). In Stufe 1 und 2 sollte die Bedarfsmedikation aus einem kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (SABA, short-acting beta2-agonist) und in Stufe 3 bis 5 aus einem SABA oder einer Kombination aus inhalativen Corticosteroiden (ICS) und Formoterol (wenn diese auch die Langzeittherapie ist) bestehen (Abbildung 2, Bundesärztekammer et al. 2018).

Die Langzeittherapie beginnt im Stufenschema standardmäßig ab Stufe 2 (Abbildung 2, Bundesärztekammer et al. 2018). Die Grundlage der Langzeittherapie sollte bei Erwachsenen die Therapie mit ICS darstellen (Bundesärztekammer et al. 2018). In Stufe 2 sollte ein niedrig dosiertes ICS und in Stufe 3 eine Fixkombination aus einem niedrig dosierten ICS und einem langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (LABA, long-acting beta2-agonist) (alternativ ein mitteldosiertes ICS) eingesetzt werden (Bundesärztekammer et al. 2018, Abbildung 2). In Stufe 4 sollte eine Kombination aus einem mitteldosierten oder hochdosierten ICS und einem LABA (alternativ zusätzlich ein langwirkendes Anticholinergikum (LAMA, long-acting muscarinic antagonist)) zum Einsatz kommen (Bundesärztekammer et al. 2018, Abbildung 2). In Stufe 5 wird ein ICS in Höchstdosis, ein LAMA und ein LABA angewendet (Abbildung 2, Bundesärztekammer et al. 2018). Nur wenn unter dieser Maximal-Therapie über drei Monate keine Asthmakontrolle erzielt wird, ist die Therapie mit monoklonalen Antikörpern indiziert (Bundesärztekammer et al. 2018). Bei Erfüllung bestimmter Bedingungen sollte ein Therapieversuch mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (z.B. bei schwerem IgE-vermitteltem allergischem Asthma) empfohlen oder mit den Anti-Interleukin-5-Antikörpern Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab (z.B. bei schwerem eosinophilem Asthma) erwogen werden (Bundesärztekammer et al. 2018, siehe auch Abbildung 2). Die vollständigen Listen der Bedingungen können der nationalen Versorgungsleitlinie von 2018 (Bundesärztekammer et al. 2018) entnommen werden. Das Veranlassen einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern und deren Indikationsstellung sollte von „in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene[n] pneumologische[n] Fachärzte[n]“ (Bundesärztekammer et al. 2018) vorgenommen werden (Bundesärztekammer et al. 2018, siehe auch Abbildung 2). Eine Langzeittherapie mit OCS wird in Stufe 5 nicht generell empfohlen (Bundesärztekammer et al. 2018). Die Ausnahme bildet eine nicht ausreichende

Asthmakontrolle „trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam)“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

In begründeten Fällen gibt es in jeder Stufe weitere Therapiealternativen (Bundesärztekammer et al. 2018, Abbildung 2). Diese können der Abbildung 2 beziehungsweise der nationalen Versorgungsleitlinie von 2018 (Bundesärztekammer et al. 2018) entnommen werden.

Die Stufentherapie orientiert sich an der Asthmakontrolle (Bundesärztekammer et al. 2018, siehe auch Kapitel 2.1.4.2):

Erhielten die Patienten bisher keine anti-asthmatische Therapie und haben ein teilweise kontrolliertes Asthma, so sollte mit einer Therapie auf Stufe 2 begonnen werden (Bundesärztekammer et al. 2018). Erhielten die Patienten bisher keine anti-asthmatische Therapie und haben ein unkontrolliertes Asthma, so sollte mit einer Therapie auf mindestens Stufe 3 begonnen werden (Bundesärztekammer et al. 2018).

Wenn mit der gewählten Therapie keine Asthmakontrolle erreicht wird, sollten zunächst die Inhalationstechnik, der Schulungsbedarf, die Therapieadhärenz und die Allergie- und Umweltkontrolle des Patienten überprüft werden (Bundesärztekammer et al. 2018). Außerdem sollten Begleiterkrankungen und verschlimmernde Faktoren beachtet werden und die Diagnose Asthma sollte überdacht werden (Bundesärztekammer et al. 2018). Ist das Asthma weiterhin teilweise kontrolliert beziehungsweise unkontrolliert, so sollte eine Therapieintensivierung gemäß des Stufenschemas erwogen (wenn teilweise kontrolliert) beziehungsweise empfohlen werden (wenn unkontrolliert) (Bundesärztekammer et al. 2018). Für den Wechsel von Stufe 1 (nur Bedarfsmedikation) auf Stufe 2 (zusätzlicher Beginn der Langzeittherapie) bietet die neue nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) zusätzlich eine spezielle Empfehlung: „Wird ein Bedarfsmedikament von erwachsenen Patienten mehr als zweimal wöchentlich angewendet, soll eine anti-entzündliche Langzeittherapie begonnen werden“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

Wurde die Therapie nach Stufenschema intensiviert, so sollte die Asthmakontrolle innerhalb von 3 Monaten erneut evaluiert werden (Bundesärztekammer et al. 2018).

Die Möglichkeit der Therapiereduktion von ICS gemäß Stufenschema besteht, wenn das Asthma für mindestens 3 Monate kontrolliert war (Bundesärztekammer et al. 2018). Die Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass das Absetzen einer

Langzeittherapie mit ICS oder OCS mit Gefahren einher gehen kann (Bundesärztekammer et al. 2018). Die Beendigung einer Therapie mit Steroiden oder monoklonalen Antikörpern erfordert eine engmaschige Überwachung des Patienten (Bundesärztekammer et al. 2018).

„Die medikamentöse Therapie des Asthmas soll regelmäßig durch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen ergänzt werden“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Zur nicht-medikamentöse Therapie zählen unter anderem Schulungsprogramme, körperliches Training, Atemphysiotherapie, Allergenkarrenz (bei allergischem Asthma), Raucherentwöhnung und Gewichtskontrolle (Bundesärztekammer et al. 2018). Außerdem sollten psychosoziale Faktoren bei der Asthmatherapie beachtet werden (Bundesärztekammer et al. 2018).

Des Weiteren kommt bei Patienten mit allergischem Asthma unter bestimmten Bedingungen eine spezifische Immuntherapie in Betracht (Bundesärztekammer et al. 2018). Genauere Informationen können diesbezüglich der nationalen Versorgungsleitlinie von 2018 (Bundesärztekammer et al. 2018) entnommen werden.

2.2 NO-Messung in der Ausatemluft und Interpretation der NO-Werte

Die NO-Messung in der Ausatemluft ist ein nicht-invasives und einfach durchzuführendes Verfahren zur Messung der Atemwegsentzündung (Dweik et al. 2011). Ergänzend zu anderen Mitteln kann sie zur Beurteilung von Atemwegserkrankungen (einschließlich der Asthma-Erkrankung) genutzt werden (Dweik et al. 2011).

2011 wurde die American Thoracic Society (ATS) Clinical Practice Guideline (Dweik et al. 2011) veröffentlicht, die Empfehlungen zur Interpretation von NO-Werten beinhaltet. Die American Thoracic Society Clinical Practice Guideline empfiehlt für die Interpretation von NO-Werten eher sogenannte „cut points“ anstatt von Referenzwerten (Dweik et al. 2011). Werte unter 25ppb (parts per billion) (unter 20ppb bei Kindern) machen eine eosinophile Atemwegsentzündung und ein Steroid-Ansprechen unwahrscheinlich (Dweik et al. 2011). Werte über 50ppb (über 35ppb bei Kindern) sprechen für eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine eosinophile

Atemwegsentzündung vorhanden ist und bei Vorliegen von Symptomen auch dafür, dass die Patienten auf Steroide ansprechen (Dweik et al. 2011). Werte zwischen 25ppb und 50ppb (20-35ppb bei Kindern) sollten mit Vorsicht und im Zusammenhang mit der Klinik interpretiert werden (Dweik et al. 2011). Ein signifikanter Anstieg der Werte wird als Anstieg über mehr 20% des Ausgangswertes (für Werte > 50ppb) beziehungsweise als Anstieg über mehr als 10ppb (für Werte <50ppb) definiert (Dweik et al. 2011). Ein Abfall über mehr als 20% (für Werte >50ppb) bzw. über mehr als 10ppb des Ausgangswertes (für Werte <50ppb) spricht umgekehrt für ein signifikantes Ansprechen auf eine antiinflammatorische Therapie (Dweik et al. 2011). Es sollte außerdem beachtet werden, dass das Alter und eine persistierende und/oder hohe Allergenexposition die NO-Werte beeinflussen (Dweik et al. 2011).

2.3 Stellenwert der NO-Messung im Rahmen der Asthma-Erkrankung

Die NO-Messung in der Ausatemluft ist eine nicht-invasive und einfach durchzuführende Untersuchung, die im Rahmen der Asthma-Erkrankung die Diagnose unterstützen, die Wahrscheinlichkeit für ein Steroid-Therapie-Ansprechen abschätzen und eine schlechte Steroid-Therapie-Adhärenz aufdecken kann (Dweik et al. 2011).

Hohe NO-Werte machen die Diagnose Asthma wahrscheinlicher (Bundesärztekammer et al. 2018). Bei der Diagnosestellung der Asthma-Erkrankung hat der NO-Wert keine beweisende, sondern eher eine unterstützende Funktion (Dweik et al. 2011) und wird bei Zweifeln bezüglich der Diagnose hinzugezogen (Worth 2016). Die NO-Werte müssen immer im Zusammenhang mit der Klinik gedeutet werden (Dweik et al. 2011) und sollten im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Mitteln betrachtet werden (Bundesärztekammer et al. 2018). Erhöhte NO-Werte sind nicht beweisend für die Asthma-Diagnose, normale Werte schließen sie nicht aus (Dweik et al. 2011, GINA 2017). Der NO-Wert kann auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise bei einer eosinophilen Bronchitis, bei Atopie, allergischer Rhinitis, oder bei Ekzemen erhöht sein (GINA 2017). Außerdem ist er nicht bei allen Asthmaphänotypen erhöht (beispielsweise nicht bei neutrophilem Asthma) (GINA 2017). Des Weiteren können die NO-Werte aufgrund einer ICS-Therapie erniedrigt sein (Wang et al. 2017). Weitere Störfaktoren, die den NO-Wert beeinflussen, sind

Zigarettenrauch und virale Atemwegsinfekte (GINA 2017). Der Wert kann bei Rauchern niedriger sein, bei einer viralen Atemwegsinfektion erhöht oder erniedrigt sein (GINA 2017). Karrasch et al. (2017) stellten in ihrer Studie fest, dass die Spezifität des NO-Wertes höher als die Sensitivität war. Dies weist darauf hin, dass sich der NO-Wert potenziell eher zur Diagnosebestätigung als zu deren Ausschluss eignet (Karrasch et al. 2017).

Laut der neuen nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) ist „[d]er diagnostische Zusatznutzen von FeNO [Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids] in der Primärdiagnostik [...] Gegenstand aktueller Forschung“ (Bundesärztekammer et al. 2018). „Konfirmatorische Studien liegen noch nicht vor“ (Bundesärztekammer et al. 2018).

Des Weiteren ist bekannt, dass anhand des NO-Wertes die Wahrscheinlichkeit des Steroid-Therapieansprechens abgeschätzt werden kann (Dweik et al. 2011). Hohe NO-Werte machen das Ansprechen auf ICS wahrscheinlicher (Bundesärztekammer et al. 2018). In Bezug auf die Vorhersage des Steroid-Therapieansprechens ist die NO-Messung der Spirometrie, dem Reversibilitätstest, der Peak-Flow-Variabilität und dem Methacholin-Provokationstest überlegen (Dweik et al. 2011). Ein niedriger NO-Wert bei Diagnosestellung macht ein Steroid-Ansprechen eher unwahrscheinlich, ein hoher NO-Wert macht bei symptomatischen Patienten ein Ansprechen eher wahrscheinlich (Dweik et al. 2011).

Der NO-Wert kann im Verlauf der Therapie im Zusammenhang mit der Klinik auch einen Hinweis darauf geben, inwiefern eine ICS-Reduktion oder ICS-Dosiserhöhung sinnvoll sein könnte (Dweik et al. 2011). Dweik et al. (2011) betont, dass die NO-Werte alleine niemals eine Therapieänderung rechtfertigen, sondern immer im klinischen Kontext interpretiert werden müssen.

Bei asymptomatischen Patienten mit guter Asthmakontrolle sprechen geringe NO-Werte (<25ppb) dafür, dass die ICS-Dosis reduziert werden kann (Dweik et al. 2011). Bei asymptomatischen Patienten mit hohen NO-Werten (>50ppb) birgt die ICS-Reduktion die Gefahr eines Rückfalls und folglich sollte keine Änderung der Therapie erfolgen (Dweik et al. 2011).

Bei symptomatischen Patienten mit hohen NO-Werten (>50ppb) kann am ehesten von einer schlechten Therapie-Adhärenz, persistierenden Allergenexposition oder falschen Inhalationstechnik ausgegangen werden (Dweik et al. 2011). Möglich ist auch eine zu niedrige ICS-Dosierung oder eine Steroidresistenz (Dweik et al. 2011). Bei

symptomatischen Patienten mit geringen NO-Werten (<25ppb) sollte an mögliche alternative Diagnosen gedacht werden, eine ICS-Erhöhung scheint nicht erfolgsversprechend und es sollten andere Therapiekonzepte verfolgt werden (Dweik et al. 2011).

Nichtsdestotrotz sprechen Dweik et al. (2011) bezüglich des ICS-Therapie-Managements auf Basis der NO-Werte keine generelle Empfehlung aus, da in randomisierten Studien (Shaw et al. 2007, Szeffler et al. 2008, De Jongste et al. 2009, Petsky et al. 2012) die wesentlichen Asthma-Outcome-Parameter durch die NO-Messung zum Zweck des ICS-Therapie-Managements letztlich nicht verbessert wurden, obwohl in einer Studie (Smith et al. 2005) die ICS-Dosen reduziert werden konnten ohne die Asthmakontrolle zu beeinträchtigen. Gibson (2009) stellte fest, dass randomisierten Studien, die das Asthmatherapie-Management mittels NO-Messung untersuchten (unter anderen Shaw et al. 2007, Szeffler et al. 2008, Smith et al. 2005), gemischte Ergebnisse zeigten und dass dies eventuell auf spezifische Design-Aspekte und methodische Aspekte zurückführbar sein kann. Zukünftige Studien, die die von Gibson (2009) angesprochenen Aspekte berücksichtigen, sollen dabei helfen, den Stellenwert der NO-gesteuerten Asthmatherapie besser einschätzen zu können (Gibson 2009).

Die neue nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt bezüglich des Monitorings mittels NO-Messung Folgendes: „Das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messung kann bei Patienten mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden, um durch Therapieanpassung weitere Exazerbationen zu reduzieren“ (Bundesärztekammer et al. 2018). Diese Empfehlung ist eine offene Empfehlung, da die Qualität der bisherigen Daten zu dieser Thematik nicht gut war und nur einige Outcome-Parameter durch das NO-Monitoring positiv beeinflusst werden konnten (Bundesärztekammer et al. 2018). Die Leitlinie gibt zwei Cochrane-Reviews (Petsky et al. 2016a, Petsky et al. 2016b) an, die die Empfehlung in erster Linie untermauern. Petsky et al. (2016a) untersuchten Studien mit Erwachsenen und kamen zu dem Ergebnis, dass das Therapiemanagement mittels NO-Messung im Vergleich zu dem Therapiemanagement ohne NO-Messung (basierend auf den Symptomen mit oder ohne Spirometrie oder basierend auf Asthma Guidelines oder basierend auf beidem) die Exazerbationsfrequenz reduzierte. Allerdings konnte kein Einfluss auf die FEV₁, Symptomscores oder auf die ICS-Dosis gefunden werden und auch nicht auf Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder OCS erforderten (Petsky et al. 2016a). Petsky et al. (2016b) untersuchten Studien mit Kindern und kamen zu dem Ergebnis,

dass das Therapiemanagement mittels NO-Messung im Vergleich zu dem Therapiemanagement ohne NO-Messung (basierend auf den Symptomen mit oder ohne Spirometrie oder basierend auf Asthma Guidelines oder basierend auf beidem) die Anzahl der Kinder mit ein oder mehreren Exazerbationen im Verlauf der Studie signifikant reduzierte und auch die Anzahl von Kindern, die OCS erhielten, senkte. Allerdings wurde kein Einfluss auf die FEV₁, Symptomscores oder die ICS-Dosis gefunden und auch nicht auf Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten (Petsky et al. 2016b).

Wie schon bereits erwähnt, kann der NO-Wert im Verlauf der Therapie auch eine Aussage über die Therapie-Adhärenz liefern, ein häufiger Grund für anhaltend hohe NO-Werte ist eine schlechte ICS-Therapie-Adhärenz (Dweik et al. 2011).

Des Weiteren beschäftigten sich Wang et al. (2017) mit der Frage, ob der NO-Wert eine Aussage über das Risiko für zukünftige Exazerbationen erlaubt. Wang et al. (2017) kamen zu dem Ergebnis, dass generell nur eine schwache Assoziation zwischen dem NO-Wert und stattgehabten und zukünftigen Exazerbationen besteht. Diese Assoziation ist bei Patienten mit Atopie wahrscheinlich verstärkt (Wang et al. 2017). Außerdem untersuchten Wang et al. (2017) nochmals getrennt davon den Vorhersagewert des NO-Werts für Exazerbationen bei Patienten, bei denen die ICS reduziert oder abgesetzt wurden. Wang et al. (2017) schreiben, dass der NO-Wert bei Patienten, bei denen die ICS abgesetzt oder reduziert wurden, Exazerbationen voraussagt, allerdings ist der NO-Wert alleine vermutlich dazu nicht ausreichend und sein Vorhersagewert kann durch das Hinzuziehen von klinischen Mitteln (z.B. ACT) erheblich gesteigert werden.

2.4 Beziehung zwischen dem NO-Wert und weiteren (Asthma-) Parametern

Zu Beginn dieses Kapitels ist kurz darauf hinzuweisen, dass die Beziehung zwischen Parametern von vielen Faktoren wie beispielsweise dem Studienaufbau und dem Probandenkollektiv beeinflusst werden kann. Ein Zusammenhang kann außerdem auch unterschiedlich dargestellt werden, abhängig von den statistischen Analysen, mit denen er untersucht wurde.

Da sich diese Faktoren in den verschiedenen Studien oft unterscheiden, ist es im Umkehrschluss generell schwierig, die Ergebnisse von Studien, die Zusammenhänge zwischen Parametern untersuchen, zu vergleichen.

Auch bei den Studien, die im vorliegenden Kapitel vorgestellt werden, ist eine Heterogenität bezüglich des Studienaufbaus, des Probandenkollektivs (inklusive des Probandenalters), der statistischen Analysen und weiterer Variablen vorhanden und somit kann die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien untereinander eventuell etwas eingeschränkt sein (siehe auch Kapitel 5).

Der wichtigste Parameter der Asthma-Verlaufsbeurteilung ist die Asthmakontrolle (siehe Kapitel 2.1.4.2, GINA 2016, GINA 2017). Sie kann mithilfe der GINA-Kriterien bestimmt werden (GINA 2007, GINA 2016, GINA 2017). Über die direkte Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien ist bisher nicht viel in der Literatur beschrieben. Khalili et al. (2008) untersuchten Asthmatiker zwischen 6 und 86 Jahren (81% mit ICS-Therapie) und fanden keine signifikante Assoziation zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach GINA. Visitsunthorn et al. (2014) untersuchten Kinder mit Asthma (82% mit ICS-Therapie) und fanden analog dazu ebenfalls keinen signifikanten Unterschied der medianen NO-Werte bei Probanden mit kontrolliertem, teilweise kontrolliertem oder unkontrolliertem Asthma nach GINA-Kriterien. Allerdings konnte bei 20 der Probanden, die nicht mit ICS therapiert wurden, ein signifikanter Unterschied der medianen NO-Werte der kontrollierten, teilweise kontrollierten und unkontrollierten Probanden gezeigt werden (Visitsunthorn et al. 2014).

Neben den GINA-Kriterien existieren verschiedene Patienten- Fragebögen wie beispielsweise der ACQ (Juniper et al. 1999) oder der ACT (Nathan et al. 2004), diese ermöglichen ebenfalls die Erhebung der Asthmakontrolle (Bundesärztekammer et al. 2018, für genauere Details zu den Fragebögen und den Fragebögen-Scores siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3). Die Studienlage bezüglich der Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle entsprechend der verschiedenen Asthmakontrollfragebögen erscheint nicht eindeutig. Hinzu kommt die zu Beginn des Kapitels erwähnte Heterogenität der Studien. Es wurden in den verschiedenen Studien beispielsweise auch unterschiedliche Cut-off Points der Fragebogen-Scores zur Kategorisierung in kontrolliertes/teilweise kontrolliertes/unkontrolliertes Asthma gewählt. Außerdem unterscheiden sich die Studien darin, ob eine ICS-Therapie ein Einschluss-/Ausschlusskriterium darstellte oder nicht.

Die bisherige Literatur spricht eher für einen nur schwachen oder keinen Zusammenhang (vor allem unter ICS-Therapie) zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ:

Ein systematischer Review von Wang et al. (2017) kam zu dem Ergebnis, dass bei Erwachsenen und Kindern zwischen den NO-Werten und der Asthmakontrolle gemessen nach ACQ eine schwache Assoziation besteht. Unter ICS-Therapie, bei Rauchern oder bei Schwangeren ist diese Assoziation nochmals schwächer (Wang et al. 2017). Khalili et al. (2008) konnten in ihrer Studie mit Asthmatikern zwischen 6 und 86 Jahren (81% mit ICS-Therapie) keine signifikante Assoziation zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ nachweisen. Malinovschi et al. (2011) untersuchten erwachsene Asthmatiker (95% mit ICS-Therapie) und konnten ebenfalls keine Beziehung zwischen dem ACQ-Score und dem NO-Wert feststellen. Tibosch et al. (2012) fanden in ihrer Studie mit jugendlichen Asthmatikern (96% mit ICS-Therapie) auch keine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle, ermittelt über eine verkürzte 6-Items-Form des ACQ-Fragebogens.

Bezüglich der Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACT (Nathan et al. 2004) ergab die Literaturrecherche, dass ohne ICS-Therapie eher noch ein Zusammenhang nachweisbar scheint, unter ICS-Therapie sind die Studienergebnisse sehr widersprüchlich.:

Der systematische Review von Wang et al. (2017) kam zu dem Ergebnis, dass bei Erwachsenen und Kindern zwischen den NO-Werten und auch der Asthmakontrolle gemessen nach ACT eine schwache Assoziation besteht und diese Assoziation unter ICS-Therapie, bei Rauchern oder bei Schwangeren nochmals schwächer ist.

Senna et al. (2007) untersuchten Jugendliche und Erwachsene mit neu diagnostiziertem Asthma ohne vorherige adäquate Asthma-Therapie. Es wurde eine starke Korrelation zwischen dem ACT-Score und dem NO-Wert gefunden (Senna et al. 2007). Papakosta et al. (2011) untersuchten neu diagnostizierte Asthmatiker (älter als 12 Jahre) vor Therapiebeginn und 4-12 Wochen nach Therapiebeginn. Es konnte festgestellt werden, dass der ACT-Score vor Therapiebeginn (negativ) mit dem NO-Wert korreliert; Probanden mit unkontrolliertem Asthma laut ACT hatten statistisch höhere NO-Werte als Probanden mit teilweise kontrolliertem Asthma und kontrolliertem Asthma (Papakosta et al. 2011). Nach Therapiebeginn korrelierten der ACT-Score und der NO-Wert allerdings nicht mehr und es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied des NO-Wertes zwischen Probanden mit unterschiedlichen

ACT-Scores (Papakosta et al. 2011). Jedoch korrelierte die Änderung des ACT-Scores zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten (zwischen 4-12 Wochen) signifikant mit den Änderungen des NO-Wertes (Papakosta et al. 2011).

Khalili et al. (2008) und Malinowski et al. (2011) schlossen Probanden mit ICS-Therapie in ihren Studien nicht aus (siehe oben). Khalili et al. (2008) fanden (neben den oben beschriebenen Ergebnissen bezüglich der Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ oder nach GINA) keine signifikante Assoziation zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACT. Malinowski et al. (2011) konnten (neben den oben beschriebenen Ergebnissen bezüglich der Beziehung zwischen dem NO-Wert und dem ACQ) ebenfalls keine Beziehung zwischen dem ACT-Score und dem NO-Wert feststellen. Im Gegensatz dazu fanden Alvarez-Gutiérrez et al. (2010) in ihrer Studie, die Patienten älter als 12 Jahre (79% mit ICS-Therapie) untersuchte, eine Korrelation zwischen dem ACT und NO-Wert. Die NO-Werte bei Probanden mit einem ACT-Score ≥ 21 und einem Score ≤ 18 unterschieden sich signifikant (Alvarez-Gutiérrez et al. 2010). Shirai et al. (2008) fanden bei erwachsenen Asthmatikern (100% mit ICS) ebenfalls eine schwache Korrelation zwischen dem ACT-Score und dem NO-Wert.

Ein weiterer wichtiger Asthma-Parameter ist die FEV₁: Sie spielt einerseits bei der Diagnostik der Asthma-Erkrankung eine Rolle (siehe Kapitel 2.1.3) und ist auch selbst Teil der GINA-Kriterien für die Beurteilung der Asthmakontrolle (siehe Kapitel 2.1.4.2.1, GINA 2007, Bundesärztekammer et al. 2009, GINA 2016). Die Literaturrecherche im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergab, dass vor Beginn einer ICS-Therapie eher noch eine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und der FEV₁ zu bestehen scheint, im Verlauf einer Steroid-Therapie allerdings eher nicht mehr. Jedoch existieren bisher noch nicht viele Studien, diese sind ebenfalls heterogen und die Ergebnisse der Studien zeigen teilweise auch in unterschiedliche Richtungen:

Del Giudice et al. (2004) untersuchten kindliche Asthma-Patienten, die mindestens in den letzten drei Monaten keine asthmatische Therapie erhalten hatten. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und der FEV₁ gefunden (Del Giudice et al. 2004). Rajeev et al. (2015) untersuchten in ihrer Studie die Beziehung zwischen spirometrischen Parametern (FEV₁ und FEV₁/forcierte Vitalkapazität (FVC)) und dem NO-Wert bei kindlichen Asthma-Patienten vor Beginn einer Steroid-Therapie und im Verlauf nach Beginn einer ICS-Therapie. Im Verlauf nach Therapiebeginn lag keine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und der FEV₁ vor (Rajeev et al. 2015).

Vor Beginn einer Steroid-Therapie konnte allerdings eine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und den spirometrischen Parametern festgestellt werden (Rajeev et al. 2015). Kavitha et al. (2017) untersuchten ebenfalls die Korrelation zwischen der FEV1 und dem NO-Wert vor und nach dem Therapie-Beginn mit Steroiden, allerdings bei Jugendlichen und Erwachsenen. Vor Therapie-Beginn fand sich eine starke signifikante Korrelation, im Verlauf der Therapie bleibt die Korrelation zwar signifikant, schwächt sich allerdings ab (Kavitha et al. 2017). Salviano et al. (2018) teilten kindliche und jugendliche Asthmatiker in zwei Gruppen auf: Eine Gruppe mit Probanden, die regulär ICS benutzten und eine Gruppe mit den restlichen Probanden. In beiden Gruppen wurde allerdings keine Assoziation zwischen dem NO-Wert und der FEV1 gefunden (Salviano et al. 2018).

Spergel et al. (2005) schlossen in ihrer Studie mit kindlichen und jugendlichen Asthma-Patienten Patienten mit einer bereits begonnenen ICS-Therapie nicht aus. Es wurde keine Korrelation zwischen dem NO-Wert und der FEV1 gefunden (Spergel et al. 2005). Tibosch et al. (2012) untersuchten jugendliche Asthma-Patienten. Es wurden ebenfalls keine Probanden mit ICS-Therapie ausgeschlossen und es zeigte sich auch keine signifikante Korrelation zwischen der FEV1 und dem NO-Wert (Tibosch et al. 2012). Stănciulescu et al. (2015) schlossen in ihrer Studie mit kindlichen und jugendlichen Asthmatikern ebenfalls keine Patienten mit ICS-Therapie aus und fanden keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern.

Des Weiteren soll auf die Beziehung zwischen dem NO-Wert und dem Gebrauch von ICS eingegangen werden. Diese Beziehung ist bisher in Studien bereits recht gut untersucht worden: Ein systematischer Review von Wang et al. (2017) ergab, dass in 22 Studien die NO-Werte nach 4-8 Wochen (in einer Studie nach 10 Tagen) der Behandlung mit ICS abfallen.

Auch der Gebrauch von OCS kann als eine Art Asthma-Parameter angesehen werden. Die Therapie mit OCS gilt in Therapie-Stufe 5 als Ultima Ratio (Bundesärztekammer et al. 2018, siehe Kapitel 2.1.5) und kann für das Vorliegen eines schweren Asthmas sprechen (GINA 2016, Bundesärztekammer et al. 2018, für die genaue Definition des schweren Asthmas siehe Kapitel 2.1.4.3). Es existieren bisher nur wenige Studien, die die Beziehung zwischen dem OCS-Gebrauch und dem NO-Wert beleuchten:

Nach einer kurzfristigen akuten OCS-Therapie scheint der NO-Wert im Vergleich zu dem Wert vor der Therapie abzufallen: Baraldi et al. (1997) beobachteten in ihrer Studie, dass bei kindlichen Asthma-Patienten mit einer akuten Exazerbation die NO-

Werte nach einer fünftägigen Therapie mit OCS signifikant abfielen. Zanconato et al. (2002) fanden ebenfalls eine signifikante Reduktion der NO-Werte nach einer fünftägigen OCS-Therapie bei kindlichen Asthmatikern mit einer akuten Exazerbation. Zeiger et al. (2011) betrachteten die Beziehung zwischen dem NO-Wert und dem OCS-Gebrauch im letzten Jahr (also nicht im Kontext einer kurzfristigen OCS-Exazerbationstherapie). Es wurden Asthmatiker mit ICS-Therapie im Alter von 12 bis 56 Jahren untersucht und es konnte gezeigt werden, dass höhere NO-Werte signifikant mit mehr OCS-Zyklen (und mehr SABA-Gebrauch) im letzten Jahr korrelieren (Zeiger et al. 2011). Somit könnte die NO-Messung eventuell als zusätzliches Instrument zur Einschätzung der Krankheitslast des Asthmas genutzt werden (Zeiger et al. 2011).

Ein weiterer Asthma-Parameter, dessen Beziehung mit dem NO-Wert in der vorliegenden Arbeit beleuchtet werden soll, ist die Schwere des Asthmas (siehe Kapitel 2.1.4.3). Bisher existieren zu der Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Schwere des Asthmas nur sehr wenige Studien, außerdem wird die Schwere des Asthmas in den Studien unterschiedlich kategorisiert. Dennoch scheint ein Zusammenhang vorzuliegen:

Robroeks et al. (2007) untersuchten die Beziehung zwischen dem NO-Wert und dem Asthmaschweregrad nach GINA (allerdings noch definiert nach der alten Schweregrad-Definition von vor 2006, siehe Kapitel 2.1.4.1) bei kindlichen Asthma-Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass der NO-Wert einen signifikanten Indikator des Asthmaschweregrades darstellt (Robroeks et al. 2007). Delgado-Corcoran et al. (2004) untersuchten in ihrer Studie die Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmaschwere bei kindlichen und jugendlichen Asthmatikern. Die Asthmaschwere wurde in der Studie nach den Leitlinien des National Asthma Education and Prevention Program (National Asthma Education and Prevention Program 1997, zitiert nach Delgado-Corcoran et al. 2004) kategorisiert. Es konnte festgestellt werden, dass sich die mittleren NO-Werte zwischen den Kategorien mildes, moderates und schweres Asthma signifikant unterschieden (Delgado-Corcoran et al. 2004). Außerdem korrelierte der NO-Wert signifikant mit der Asthmaschwere (Delgado-Corcoran et al. 2004). Hanson et al. (2013) stellten in ihrer Studie fest, dass bei 4-7-jährigen Kindern (mit vermutetem Asthma) eine zunehmende Schwere des Asthmas mit höheren NO-Werten assoziiert war. Die Asthmaschwere wurde in der Studie nach den Asthma-

Leitlinien des National Heart, Lung, and Blood Institute (National Asthma Education and Prevention Program 2007, zitiert nach Hanson et al. 2013) kategorisiert.

Ferner untersuchten Zeiger et al. (2011) bei Asthmatikern im Alter von 12 bis 56 Jahren die Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Krankheitslast des Asthmas. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Korrelation zwischen höheren NO-Werten und mehr OCS-Zyklen und mehr SABA-Gebrauch im letzten Jahr sowie mit niedrigeren FEV1-Werten bestand (Zeiger et al. 2011). Somit könnte die NO-Messung eventuell als zusätzliches Instrument zur Einschätzung der Krankheitslast des Asthmas genutzt werden (Zeiger et al. 2011). Die längerfristige Therapie mit OCS und eine niedrige FEV1 zählen außerdem zu den Kriterien für die Definition eines schweren Asthmas (Bundesärztekammer et al. 2018, für die genaue Definition des schweren Asthmas siehe Kapitel 2.1.4.3).

Zuletzt soll noch auf den Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und dem Alter, dem Geschlecht und dem Raucherstatus eingegangen werden: Es ist bekannt, dass Kinder niedrigere NO-Werte aufweisen als Erwachsene (Dweik et al. 2011, Deutsche Atemwegsliga e.V. 2018). Männer haben höhere NO-Werte als Frauen (Deutsche Atemwegsliga e.V. 2018). Außerdem sind die NO-Werte niedriger bei Rauchern (GINA 2017).

3 Material und Methoden

3.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 200 Probanden in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war die sichere Asthma-Diagnose. Von der Studie ausgeschlossen wurden unter 18-Jährige und Patienten mit gleichzeitig diagnostizierter COPD. Der Asthmaphänotyp, die Asthmaschwere, die Asthmakontrolle, die Raucheranamnese und die Asthmatherapie waren unerheblich für den Einschluss in die Studie.

Die Patienten-Rekrutierung und -Untersuchung erfolgte in der Abteilung Klinische Forschung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz sowie in der pneumologischen Gemeinschaftspraxis von ... in

Die Studie wurde strukturiert und begleitend zur klinischen Routine durchgeführt, studienspezifische Maßnahmen erfolgten nicht.

3.2 Untersuchungsablauf

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Probanden wurde eine NO-Messung an dem NO-Gerät „Niox Mino®“ der Firma Aerocrine durchgeführt (Kapitel 3.3.1). Außerdem wurde eine Bodyplethysmographie durchgeführt (Kapitel 3.3.2). Der NO-Wert und die FEV1 prozentual vom Sollwert wurden bei jedem Probanden in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 dokumentiert. Nach den Untersuchungen erhielten die Probanden außerdem zwei Fragebögen zur Erhebung der Asthmakontrolle: Den Asthma Control Questionnaire- 5 (ACQ-5) (siehe Anhang Abbildung 5-7, Juniper et al. 1999, siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3) und den Asthma Control Test (ACT) (siehe Anhang Abbildung 8, Nathan et al. 2004, siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3). Zudem wurde die Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien mithilfe von Tabelle 1 bestimmt (siehe Kapitel 2.1.4.2.1). Weitere Daten wie das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Größe, das Gewicht, die Allergieranamnese, der Raucherstatus, die Pack Years, das Datum der Asthma-Erstdiagnose, die Dosis der fest angesetzten OCS in der Langzeittherapie sowie die ICS-Dosis wurden ebenfalls im Gespräch erfragt oder der Patientenakte entnommen. Die Anzahl der Pack Years

wird errechnet, indem man die Anzahl der Zigarettenpackungen pro Tag mit der Anzahl der Jahre, in denen die Person geraucht hat, multipliziert (National Cancer Institute ohne Datum (o.D.)). Der ACQ-5-Score und der ACT-Score (für genauere Details zu den Fragebögen und den Fragebögen-Scores siehe Kapitel 3.3.3), der nach GINA ermittelte Grad der Asthmakontrolle sowie die anderen aufgezählten Daten wurden ebenfalls bei jedem Probanden in der Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 gesammelt.

3.3 Untersuchungsmethoden zur Erhebung der Asthma-Parameter

3.3.1 NO-Messung in der Ausatemluft

In der vorliegenden Studie wurde zur NO-Messung in der Ausatemluft das Gerät „Niox Mino®“ der Firma Aerocrine verwendet (siehe auch Abbildung 3). Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Elektrochemie (Aerocrine 2014). Es kann NO-Werte zwischen 5 und 300 ppb (parts per billion) erfassen (Aerocrine 2014).

Abbildung 3 zeigt Fotos des verwendeten Geräts. Auf der einen Seite des „Niox Mino®“ befindet sich ein kleiner Bildschirm mit einer Wolke, auf der anderen Seite wird das Einmalmaterial-Mundstück für den Probanden aufgesetzt (Aerocrine 2014, siehe auch Abbildung 3).



Abbildung 3: Fotos des NO-Geräts "Niox Mino®" der Firma Aerocrine, rechts zusammen mit Spiegel (Eigene Darstellung)

Die NO-Messung wurde in der vorliegenden Studie gemäß den Anleitungen in der Bedienungsanleitung des „Niox Mino®“ (Aerocrine 2014), welche im Folgenden ausgeführt werden, durchgeführt:

Als erstes muss der Proband komplett ausatmen, dann soll er direkt über das Mundstück am Gerät tief bis zur totalen Lungenkapazität einatmen (Aerocrine 2014). Die Wolke auf dem Bildschirm bläst sich bei der Inhalation auf (Aerocrine 2014). In der vorliegenden Studie wurde außerdem ein Spiegel verwendet, den man vor den Patienten mit dem Gerät positionierte, damit der Proband auch selbst die Wolke auf dem Bildschirm sehen konnte (Abbildung 3). Sobald die Wolke vollständig aufgeblasen ist, soll der Patient langsam über den Mund ausatmen (Aerocrine 2014). Die Ausatmung erfolgt dabei gegen einen Druck von 10 - 20 cm H₂O, um eine feste Flussrate von 50 ±5 ml/s zu gewährleisten (Aerocrine 2014). Während der Ausatmung erscheint auf dem Bildschirm des „Niox Mino®“ ein dunkler Balken, in dessen Bereich sich die Wolke bei richtig durchgeführter Ausatmung bewegt (Aerocrine 2014). Außerdem ertönt bei richtig durchgeführter Ausatmung ein kontinuierlicher Ton (Aerocrine 2014). Bewegt sich die Wolke über den Balken hinaus und es entsteht ein unterbrochener Ton mit hoher Frequenz, so atmet der Patient zu stark aus (Aerocrine

2014). Fällt die Wolke unter den Balken und es entsteht ein unterbrochener Ton mit niedriger Frequenz, dann ist die Ausatmung zu schwach (Aerocrine 2014).

Nach Ende der Ausatmung muss man dann kurz warten, bis der gemessene NO-Wert auf dem Bildschirm des Geräts angezeigt wird (Aerocrine 2014).

Laut der Bedienungsanweisung des "Niox Mino®" (Aerocrine 2014) folgt das Gerät den Empfehlungen für NO-Messgeräte der ATS (American Thoracic Society) / ERS (European Respiratory Society) (2005). Allerdings basieren die Empfehlungen auf NO-Analysen mithilfe der Chemilumineszenz-Methode, das "Niox Mino®" nutzt aber die Elektrochemie-Methode (Aerocrine 2014). Folglich muss der Untersucher den Sensor des "Niox Mino®" nicht nochmals kalibrieren (Aerocrine 2014).

Außerdem müssen beim "Niox Mino®" nicht, wie es die ATS/ERS (2005) empfiehlt, mehrere NO-Messungen durchgeführt werden, sondern es reicht eine einzige gültige NO-Messung aus (Aerocrine 2014).

Nach der Durchführung der NO-Messung wurde der NO-Wert bei jedem Probanden in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 notiert.

3.3.2 Lungenfunktionsprüfung: Bodyplethysmographie

In der vorliegenden Studie wurde zur Prüfung der Lungenfunktion die Bodyplethysmographie angewendet.

„Die Untersuchung mittels Bodyplethysmographen stellt die ideale Lungenfunktionsprüfungsmethode dar, da sie über die Messgrößen der Spirometrie [...] hinaus im gleichen Untersuchungsgang

- den spezifischen Atemwegswiderstand [...] mit Atemschleife,
- das thorakale Gasvolumen (TGV) sowie
- die jeweils daraus zu errechnenden Parameter

ermitteln kann“ (Bösch et al. 2013). (Auf diese zu errechnenden Parameter wird im folgenden Text an den dazu passenden Passagen eingegangen.)

Somit kann man auch komplexe und kombinierte Ventilationsstörungen exakter erfassen (Bösch et al. 2013). Vorteilhaft an der Bodyplethysmographie ist außerdem

die geringe Arbeitsabhängigkeit, die geringe körperliche Belastung, die große Genauigkeit und Sensitivität sowie der niedrige zeitliche Mehraufwand im Vergleich zur Spirometrie (Bösch et al. 2013).

In der vorliegenden Studie wurde der Bodyplethysmograph „MasterScreen Body“ der Firma Jaeger (Würzburg) in der Abteilung Klinische Forschung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz sowie der Bodyplethysmograph in der pneumologischen Gemeinschaftspraxis von ... in ... (ebenfalls „MasterScreen Body“ der Firma Jaeger) eingesetzt. Abbildung 4 zeigt ein Foto des verwendeten Geräts in der Universitätsmedizin Mainz.



Abbildung 4: Foto des Bodyplethysmographen "MasterScreen Body" der Firma Jaeger in der Abteilung Klinische Forschung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz (Eigene Darstellung)

Die Bodyplethysmographie wurde in der vorliegenden Studie nach dem üblichen Vorgehen, welches im Folgenden beschrieben wird, durchgeführt:

Für die Durchführung der Untersuchung nimmt der Patient in der Kabine des Bodyplethysmographen Platz, erhält eine Nasenklemme und umschließt mit dem

Mund das in der Kabine vorhandene Mundstück (Bösch et al. 2013, siehe auch Abbildung 4). Die Tür der Kammer wird durch den Untersucher über einen elektromagnetischen Schalter im Folgenden luftdicht geschlossen (Bösch et al. 2013). Zunächst atmet der Proband spontan ein und aus, dabei werden die Atemschleifen aufgezeichnet (Bösch et al. 2013). Aus der Atemschleife lässt sich der spezifische Atemwegswiderstand ermitteln, der eigentliche totale Atemwegswiderstand (Resistance) kann allerdings erst später errechnet werden (Bösch et al. 2013).

Anschließend wird die Verschlussdruckmessung durchgeführt (Bösch et al. 2013). Dazu wird das Mundstück nach der Expiration für kurze Zeit automatisch verschlossen, der Proband soll aber versuchen weiter zu atmen (Bösch et al. 2013). Hierbei wird das thorakale Gasvolumen bestimmt, also das Volumen, was nach normaler Expiration noch in der Lunge vorhanden ist (Bösch et al. 2013). Dies geschieht nach dem Gesetz von Boyle und Mariott: $\text{Druck} \times \text{Volumen} = \text{Druck} \times \text{Volumen}$ (Bösch et al. 2013). Das Volumen der Kammer ist bekannt und der Kammerdruck sowie der Druck am Mund können gemessen werden (Bösch et al. 2013). Somit kann nach folgender Gleichung das thorakale Gasvolumen (TGV) errechnet werden: $\text{TGV} = \text{Kammervolumen} \times \frac{\Delta \text{Kammerdruck}}{\Delta \text{Alveolardruck}}$ (Bösch et al. 2013). Außerdem lässt sich mithilfe des nun errechneten thorakalen Gasvolumens jetzt auch der eigentliche totale Atemwegswiderstand/Resistance errechnen (=spezifischer totaler Atemwegswiderstand/TGV) (Bösch et al. 2013).

Nach Ende der Verschlussdruckmessung soll der Proband dann nochmals maximal ausatmen und danach maximal einatmen, dadurch kann die Vitalkapazität bestimmt werden (Bösch et al. 2013).

Anschließend wird dann die Tür geöffnet und die Spirometrie durchgeführt (Bösch et al. 2013). Die Messungen der Bodyplethysmographie und der Spirometrie werden in der Software kombiniert (Bösch et al. 2013). Für die Spirometrie bleibt die Nase weiterhin mit der Nasenklemme verschlossen und der Patient umschließt mit dem Mund das Mundstück (Bösch et al. 2013). Nach einigen Atemzügen in Ruhe soll der Proband dann langsam maximal ausatmen und direkt im Anschluss schnell und vollständig einatmen (Bösch et al. 2013). Direkt nach der maximalen Einatmung soll der Proband dann forciert und maximal ausatmen (Bösch et al. 2013). Während dieses Vorgangs wird eine Fluss-Volumen- und eine Volumen-Zeit-Kurve aufgezeichnet (Bösch et al. 2013). Die wichtigsten Parameter, die bei der Spirometrie ermittelt werden, sind unter anderen die inspiratorische und forcierte Vitalkapazität, die

Einsekundenkapazität (FEV₁), die relative Einsekundenkapazität (FEV₁/forcierte Vitalkapazität in Prozent) und der maximale expiratorische Spitzenfluss (PEF) (Criée et al. 2015). Die inspiratorische Vitalkapazität ist das Volumen, das nach kompletter Ausatmung maximal eingeatmet werden kann (Criée et al. 2015). Die forcierte Vitalkapazität ist das Volumen, das nach kompletter Einatmung forciert maximal ausgeatmet werden kann (Criée et al. 2015). Die FEV₁ ist das Volumen, das nach maximaler Einatmung forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann (Criée et al. 2015). Der PEF ist der „Spitzenfluss bei maximaler expiratorischer Anstrengung“ (Criée et al. 2015).

Außerdem können mithilfe der gemessenen Werte der Bodyplethysmographie auch das Residualvolumen (Lungenvolumen nach maximaler Expiration, TGV-expiratorisches Reservevolumen) und die totale Lungkapazität (Lungenvolumen nach maximaler Inspiration, Residualvolumen + Vitalkapazität) errechnet werden (Bösch et al. 2013). Das expiratorische Reservevolumen ist „das Volumen, das nach normaler Expiration noch zusätzlich maximal ausgeatmet werden kann“ (Bösch et al. 2013).

Nach der Durchführung der Bodyplethysmographie wurde bei jedem in die Studie eingeschlossenen Probanden die FEV₁ prozentual vom Sollwert in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 notiert.

3.3.3 Erhebung der Asthmakontrolle

Zur Bestimmung der Asthmakontrolle nach GINA wurden die Probanden in der vorliegenden Studie zunächst persönlich befragt, anhand der GINA-Kriterien aus Tabelle 1 (siehe Kapitel 2.1.4.2.1, GINA 2007, Bundesärztekammer et al. 2009). Die Probanden wurden nach Tabelle 1 (siehe Kapitel 2.1.4.2.1, GINA 2007, Bundesärztekammer et al. 2009) in die verschiedenen Grade der Asthmakontrolle eingeordnet.

Der Grad der Asthmakontrolle nach GINA wurde bei jedem in die Studie eingeschlossenen Probanden in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 notiert.

Außerdem füllten die Patienten zwei Fragebögen zur Erhebung der Asthmakontrolle aus:

Der ACQ-5-Fragebogen bezieht sich auf die letzte zurückliegende Woche, enthält fünf Fragen und fragt nach Symptomen in der Nacht und morgens beim Aufwachen sowie nach Tätigkeitseinschränkungen, Kurzatmigkeit und Pfeifen in der Brust (siehe Anhang Abbildung 5-7). Jede Frage hat 7 Antwortmöglichkeiten, den Antwortmöglichkeiten sind Punkte von 0 bis 6 zugeordnet (siehe Anhang Abbildung 5-7). Der ursprünglich zuerst entwickelte ACQ-Fragebogen (Juniper et al. 1999) wird heute oftmals ACQ-7 genannt und enthält zwei zusätzliche Fragen zur FEV1 und zum Einsatz der Bedarfsmedikation (Juniper et al. 1999, Korn 2012). Juniper et al. (2005) konnten in ihrer Studie zeigen, dass sich die Messeigenschaften der beiden Testversionen (wie beispielsweise Konstruktvalidität und Reliabilität) nicht wesentlich unterschieden. Die Studienergebnisse veränderten sich, abhängig davon, welche Testversion verwendet wurde, fast nicht (Juniper et al. 2005).

Nach Ausfüllen des ACQ kann ein Score errechnet werden: Der ACQ-Score errechnet sich aus dem Mittelwert der Antwortpunkte der 7 Fragen und kann somit Werte von von 0 (gut kontrolliert) bis 6 (extrem schlecht kontrolliert) annehmen (Juniper et al. 1999, Juniper et al. 2006). In der vorliegenden Studie wurde der Mittelwert der Antwortpunkte der 5 Fragen des ACQ-5 als ACQ-5-Score berechnet, die gleiche Vorgehensweise findet sich bei Korn et al. (2011). Der ACQ-5-Score wurde bei jedem in die Studie eingeschlossenen Probanden in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 notiert.

In der vorliegenden Studie wurde das Asthma ab einem ACQ-5-Score ≥ 1.5 als unkontrolliert eingestuft. Juniper et al. (2006) kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass der ACQ-Score-Wert (bezogen auf den ACQ mit 7 Fragen) für den Übergang zwischen gut kontrolliertem und nicht gut kontrolliertem Asthma nahe 1,0 beträgt. Laut Juniper et al. (2006) liegt der optimale Cut-off Wert für gut kontrolliertes Asthma bei 0,75 und für inadäquat kontrolliertes Asthma bei 1,5. Korn et al. (2011) wählten in ihrer Studie für den ACQ-7 einen Cut-off Wert von ≥ 1.5 für unkontrolliertes Asthma und stellten fest, dass der ACQ-7 mit diesem gewählten Cut-off Wert unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, bei 71,3% der Patienten korrekt einstuft. Die Sensitivität war mit 88% hoch (Korn et al. 2011). Die Spezifität lag bei 57%, der positiv prädiktive Wert bei 63% und der negativ prädiktive Wert bei 86% (Korn et al. 2011). Der ACQ-7 stuft signifikant mehr Patienten in die Kategorie unkontrolliertes Asthma ein als die

GINA-Kriterien (Korn et al. 2011). Der ACQ-5 mit einem Cut-off Wert von ≥ 1.5 für unkontrolliertes Asthma schätzte unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, bei 76,8% der Patienten korrekt ein (Korn et al. 2011). Die Sensitivität lag bei 88%, die Spezifität bei 67%, der positiv prädiktive Wert bei 69% und der negativ prädiktive Wert bei 87% (Korn et al. 2011). Laut Korn et al. (2011) sind ACQ-Scores ≥ 1.5 geeignet, ein unkontrolliertes Asthma anzuzeigen. Zumindest bei erwachsenen Asthmatikern in Situationen des realen Lebens sollte aber für den ACQ-5 ein Cut-off Wert von ≥ 1.9 gewählt werden, um unkontrolliertes Asthma, definiert nach GINA, zu identifizieren (Korn et al. 2011) (siehe auch Kapitel 2.1.4.2.2).

Der ACT-Fragebogen fragt nach Symptomen bei Tag und bei Nacht, nach Aktivitätseinschränkungen, nach Einsatz der Notfallmedikation und nach dem subjektiven Gefühl der Asthmakontrolle des Patienten, bezogen auf die letzten vier Wochen (siehe Anhang Abbildung 8, Nathan et al. 2004). Der ACT beinhaltet 5 Fragen mit jeweils 5 Antwortmöglichkeiten, den Antwortmöglichkeiten sind Punkte von 1 bis 5 zugeordnet (siehe Anhang Abbildung 8, Nathan et al. 2004). Der ACT-Score, so wie er auch in der vorliegenden Studie berechnet wurde, ergibt sich aus der Summe der Antwortpunkte der 5 Fragen und reicht somit von 5 (schlechte Asthmakontrolle) bis 25 (komplette Asthmakontrolle) (Schatz et al 2006, Nathan et al. 2004). Der ACT-Score wurde bei jedem in die Studie eingeschlossenen Probanden in einer Tabelle des Programms Microsoft Office Excel® 2016 notiert.

3.3.4 Allergieanamnese

In der vorliegenden Studie wurden die Probanden nach Allergien gefragt oder die Daten aus der Patientenakte entnommen. Es wurde zwischen perennialen und saisonalen Allergien unterschieden. Unter perennialen Allergien versteht man ganzjährig vorherrschende Allergien wie beispielsweise gegen Tierhaare oder Nahrungsmittel, saisonale Allergien sind beispielsweise Allergien gegen Pollen von Gräsern oder Bäumen (Théa Pharma GmbH o.D.).

Die Daten wurden ebenfalls in der erstellten Tabelle von Microsoft Office Excel® 2016 dokumentiert.

3.4 Statistische Analyse

Die von den Probanden erhobenen Daten wurden in der vorliegenden Studie mithilfe des Programms Microsoft Office Excel® 2016 in einer Tabelle gesammelt. Die Datenauswertung wurde mit dem Statistik-Programm SPSS® Version 19.0 für Windows durchgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Prozentangaben, Mediane und die dazu gehörenden 25./75. Perzentilen sowie Mittelwerte und die entsprechenden Standardabweichungen ermittelt (siehe Kapitel 4.1).

Des Weiteren wurde über verschiedene Methoden untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und weiteren (Asthma-)Parametern vorliegt.

Es wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Der Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson ist ein Maß für die Stärke eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen (Bourier 2018). Er nimmt Werte zwischen -1 und +1 an (Bourier 2018). Wenn der Wert näher bei -1 oder +1 liegt, ist der Zusammenhang stärker, liegt der Wert näher bei 0, dann ist der Zusammenhang schwächer (Bourier 2018). Ist der Wert positiv, so liegt ein positiver beziehungsweise gleichläufiger Zusammenhang vor; ist er negativ, so liegt ein negativer beziehungsweise gegenläufiger Zusammenhang vor (Bourier 2018).

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ist ein Maß für die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen, eines davon mindestens ordinalskaliert und das andere genau ordinalskaliert (Bourier 2018). Die Interpretation des Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman erfolgt analog zur Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson (Bourier 2018). „Im Unterschied zum Korrelationskoeffizienten von Bravais-Pearson misst der Rangkorrelationskoeffizient von Spearman den Zusammenhang zwischen den Merkmalen [...] indirekt, da der Zusammenhang zwischen den Rangziffern gemessen wird“ (Bourier 2018). Mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wird gemessen, inwieweit bei einem höheren Rangplatz für das eine Merkmal auch ein höherer oder niedrigerer Rangplatz für ein zweites Merkmal vorliegt (Bourier 2018). Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman nimmt wie der Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson Werte

zwischen -1 und 1 an (Bourier 2018). Wenn der Wert näher bei -1 oder +1 liegt, ist der Zusammenhang zwischen den Rangziffern stärker, liegt der Wert näher bei 0, dann ist der Zusammenhang schwächer (Bourier 2018). Ist der Wert positiv, so ist mit einer höheren Rangziffer tendenziell auch die andere Rangziffer höher; ist er negativ, so ist mit einer höheren Rangziffer tendenziell die andere Rangziffer niedriger (Bourier 2018).

Mit der Berechnung der oben genannten Koeffizienten wurde überprüft, ob zwischen dem NO-Wert und dem Patientenalter, dem Body mass index (BMI), den Pack Years, der Asthmadauer, dem ACQ-5-Score, dem ACT-Score (für Details zu den Fragebögen und den Fragebögen-Scores siehe Kapitel 3.3.3), der FEV1 prozentual vom Sollwert, der ICS-Dosis und der OCS-Dosis eine Korrelation vorlag (siehe Kapitel 4.2.1).

Der BMI wird errechnet, indem man das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Meter dividiert (World Health Organization Regional Office for Europe o.D.).

Außerdem wurde ein statistischer Test, der Mann-Whitney-U-Test, durchgeführt. Es handelt sich um einen nicht parametrischen Test (Pett 1997). Er wird benutzt, wenn man feststellen möchte, ob zwei unabhängige Stichproben aus derselben Population stammen (Pett 1997). Der Test wird oft benutzt, um zwei Gruppen im Hinblick auf ein vorgegebenes Kriterium, das auf einer mindestens ordinalen Skala gemessen werden kann, zu vergleichen (Pett 1997). Für den Vergleich wird der Median benutzt (Pett 1997). Es wird eine Nullhypothese entworfen, mit dem Inhalt, dass die Gruppen aus der gleichen Population stammen und die Nullhypothese wird verworfen, wenn die Rangsumme für die eine Gruppe ausreichend größer ist als die Rangsumme für die andere Gruppe (Pett 1997).

Als Nullhypothese wurde in der vorliegenden Studie angenommen, dass die Verteilung von NO über die Kategorien der zu untersuchenden Parameter identisch ist. Als Signifikanzniveau wurde 5% gewählt. Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurde anhand der Nullhypothese überprüft, ob sich die Verteilung der NO-Werte unterscheidet

- von weiblichen und männlichen Probanden,
- von Ex-Rauchern und Nie-Rauchern,
- von Probanden mit teilweise kontrollierter/unkontrollierter und kontrollierter Asthmakontrolle nach GINA,

- von Probanden mit unkontrollierter und kontrollierter/ teilweise kontrollierter Asthmakontrolle nach ACQ-5-Score,
- von Probanden mit einer FEV1 vom Sollwert $\leq 70\%$ und mit einer FEV1 vom Sollwert $>70\%$,
- von Probanden mit fest angesetzten OCS in der Langzeittherapie und ohne langfristige OCS-Therapie,
- von Probanden mit ICS-Therapie und ohne ICS-Therapie (siehe Kapitel 4.2.2).

Ein ACQ-5-Score $\geq 1,5$ wurde als unkontrolliertes Asthma und ein ACQ-5-Score $< 1,5$ als kontrolliertes/ teilweise kontrolliertes Asthma gewertet (siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und -charakteristik

Es wurden insgesamt 200 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Einschlusskriterium war die sichere Asthma-Diagnose. Von der Studie ausgeschlossen wurden unter 18-Jährige und Patienten mit gleichzeitig diagnostizierter COPD (siehe auch Kapitel 3.1).

In Tabelle 2 sind die Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten aufgeführt:

	Prozentangaben
Geschlecht	63% weiblich, 37% männlich
Allergianamnese	29,5% keine Allergien, 14,5% perenniale Allergien, 11% saisonale Allergien, 45% beide Allergieformen
Raucherstatus	68% Nie-Raucher, 32% Ex-Raucher, 0% aktive Raucher
Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien (siehe Kapitel 3.3.3)	19% kontrolliert, 34,5% teilweise kontrolliert, 46,5% unkontrolliert
OCS in der Langzeittherapie	29,5% ja, 70,5% nein
ICS	88% ja, 12% nein
	Mittelwert ± Standardabweichung
Alter	53,5 Jahre ± 14,7 Jahre
Dauer des Asthmas	17,8 Jahre ± 14,8 Jahre
Pack Years	4,2 Jahre ± 9,5 Jahre
FEV1 vom Sollwert	73,3% ± 24,9%
ACT-Score (siehe Kapitel 3.3.3)	16,8 ± 6

ACQ-5-Score (siehe Kapitel 3.3.3)	2,2 ± 1,9
	Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)
NO-Werte	27,0 ppb (14 ppb; 51 ppb)

Tabelle 2: Patientenkollektiv und -charakteristik (Eigene Darstellung)

4.2 NO-Wert und weitere (Asthma-) Parameter

4.2.1 NO-Wert und Alter, BMI, Pack Years, Asthmadauer, ACQ5-Score, ACT-Score, FEV1, ICS-Dosis, OCS-Dosis (in der Langzeittherapie)

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation nach Pearson oder Spearman (siehe Kapitel 3.4) zwischen dem NO-Wert und dem Alter (Pearson 0,1; p-Wert 0,3; Spearman 0,0; p-Wert 1,0), dem BMI (Pearson 0,1; p-Wert 0,4; Spearman 0,0; p-Wert 1,0), den Pack Years (Pearson 0,1; p-Wert 0,4; Spearman 0,1; p-Wert 0,5), der Asthmadauer (Pearson 0,1; p-Wert 0,2; Spearman 0,0; p-Wert 0,5), dem ACQ-5-Score (Pearson 0,1; p-Wert 0,1), dem ACT-Score (Pearson 0,1; p-Wert 0,2) (siehe Kapitel 3.3.3), der FEV1 prozentual vom Sollwert (Pearson 0,1; p-Wert 0,1; Spearman 0,2; p-Wert 0,0), der ICS-Dosis (Pearson 0,0; p-Wert 0,6; Spearman 0,1; p-Wert 0,1), der OCS-Dosis (in der Langzeittherapie) (Pearson 0,0; p-Wert 0,5; Spearman 0,2; p-Wert 0,0) gefunden werden.

4.2.2 NO-Wert und Geschlecht, Raucherstatus, Asthmakontrolle, FEV1, fest angesetzte OCS-Medikation in der Langzeittherapie und ICS-Medikation

4.2.2.1 NO-Wert und Geschlecht

In der vorliegenden Studie konnte mittels Mann-Whitney-U-Test (siehe Kapitel 3.4) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem medianen NO-Wert von männlichen und weiblichen Patienten festgestellt werden (männlich 29,0 ppb versus weiblich 25,0 ppb; p-Wert 0,018), das heißt Männer hatten statistisch signifikant höhere NO-Werte.

4.2.2.2 NO-Wert und Raucherstatus

Der Unterschied zwischen dem medianen NO-Wert bei Nie-Rauchern und dem medianen NO-Wert bei Ex-Rauchern war dem Mann-Whitney-U-Test zufolge statistisch nicht signifikant (Nie-Raucher: 26,5 ppb versus Ex-Raucher 34,0 ppb; p-Wert 0,211).

4.2.2.3 NO-Wert und Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien

Die NO-Mediane von kontrollierten, teilweise kontrollierten und unkontrollierten Patienten nach Gina-Kriterien (GINA 2007, Bundesärztekammer et al. 2009, siehe Kapitel 2.1.4.2.1 und 3.3.3) lagen in der vorliegenden Studie bei 19,5 ppb; 28,0 ppb und 28,0 ppb. Die Patientengruppe der teilweise kontrollierten Patienten und der unkontrollierten Patienten wurden zusammengefasst. Patienten mit teilweise kontrolliertem/unkontrolliertem Asthma nach GINA (medianer NO-Wert 28,0 ppb) hatten höhere NO-Werte als Patienten mit kontrolliertem Asthma (medianer NO-Wert 19,5 ppb), allerdings war der Unterschied zwischen den beiden Medianen dem Mann-Whitney-U-Test zufolge statistisch nicht signifikant (p-Wert 0,2).

4.2.2.4 NO-Wert und Asthmakontrolle nach ACQ-5-Fragebogen

In der vorliegenden Studie konnte ein statistisch signifikanter Unterschied mittels Mann-Whitney-U-Test zwischen dem medianen NO-Wert der unkontrollierten Patienten (ACQ-5-Score $\geq 1,5$) (siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3) und dem der übrigen Patienten (ACQ-5-Score $< 1,5$) gezeigt werden (ACQ-5 $\geq 1,5$: 30,5 ppb versus ACQ-5 $< 1,5$: 22,0 ppb; p-Wert 0,016), das heißt Patienten mit unkontrolliertem Asthma hatten statistisch signifikant höhere NO-Werte.

4.2.2.5 NO-Wert und FEV1

Der mediane NO-Wert bei Patienten mit einer FEV1 vom Sollwert $\leq 70\%$ unterschied sich in der vorliegenden Studie laut Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant von dem bei Patienten mit einer FEV1 vom Sollwert $>70\%$ (FEV1 $\leq 70\%$: 35,5 ppb versus FEV1 $> 70\%$: 24,0 ppb; p-Wert 0,012), das heißt Patienten mit niedrigerer FEV1 hatten statistisch signifikant höhere NO-Werte.

4.2.2.6 NO-Werte und fest angesetzte OCS in der Langzeittherapie

Es konnte in der vorliegenden Studie mittels Mann-Whitney-U-Test ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem medianen NO-Wert von Patienten mit fest angesetzten OCS in der Langzeittherapie und von Patienten ohne langfristige OCS-Medikation festgestellt werden (dauerhaft OCS: 38,0 ppb versus 24,0 ppb; p-Wert 0,005), das heißt Patienten, die dauerhaft mit systemischen Steroiden behandelt wurden, hatten statistisch signifikant höhere NO-Werte

4.2.2.7 NO-Wert und ICS

Die medianen NO-Werte von Patienten mit und ohne ICS-Medikation unterschieden sich in der vorliegenden Studie laut Mann-Whitney-U-Test nicht statistisch signifikant (ICS: 28,0 ppb versus keine ICS: 22,0 ppb; p-Wert 0,394).

5 Diskussion

Die NO-Messung in der Ausatemluft ist ein nicht-invasives und einfach durchzuführendes Verfahren, das im Rahmen der Asthma-Erkrankung die Diagnose unterstützen, die Wahrscheinlichkeit für ein Steroid-Therapie-Ansprechen abschätzen und eine schlechte Steroid-Therapie-Adhärenz aufdecken kann (Dweik et al. 2011). Dennoch wird die NO-Messung derzeit von den gesetzlichen Krankenkassen noch nicht übernommen (Deutsche Atemwegsliga e.V. 2018) und es stehen noch einige offene Fragen zum Nutzen und Zweck der NO-Messung im Raum. Es wurde bisher noch nicht eindeutig geklärt, ob anhand des NO-Wertes auch eine Aussage über die aktuelle Asthmakontrolle, die Lungenfunktion oder die Schwere des Asthmas des Patienten möglich ist. In der Literatur ist über die Beziehung zwischen dem NO-Wert und diesen Parametern bisher nur wenig und auch zum Teil Widersprüchliches beschrieben. In der vorliegenden Studie, die 200 volljährigen Probanden mit diagnostiziertem Asthma ohne COPD (88% mit ICS-Therapie) untersuchte, sollte deshalb eruiert werden, welcher Stellenwert der NO-Messung im Rahmen der Asthma-Erkrankung zukommt und ob zwischen dem NO-Wert und weiteren Asthma-Parametern, insbesondere der Asthmakontrolle, der Lungenfunktion und der Schwere des Asthmas, ein Zusammenhang besteht.

In der vorliegenden Studie konnte zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ-5-Fragebogen (siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3) ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden: Die NO-Werte bei Probanden mit unkontrolliertem Asthma laut ACQ-5, sprich mit einem ACQ-5-Score größer/gleich 1,5 (siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3), waren signifikant höher als die NO-Werte bei den übrigen Probanden. Allerdings konnte keine Korrelation nach Pearson oder Spearman zwischen dem NO-Wert und dem ACQ-5-Score (siehe Kapitel 3.3.3) gezeigt werden.

Die Ergebnisse der bisherigen Studien bezüglich der Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ zeigen nicht klar und eindeutig in eine Richtung. Hinzu kommt die Heterogenität der Studien, wodurch die Ergebnisse schwer vergleichbar sind (siehe Kapitel 2.4). Allerdings spricht die bisherige Literatur eher für einen nur schwachen oder keinen Zusammenhang (vor allem unter ICS-Therapie) zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ: Ein systematischer Review von Wang et al. (2017) kam zu dem Ergebnis, dass bei Erwachsenen und

Kindern zwischen den NO-Werten und der Asthmakontrolle gemessen nach ACQ eine schwache Assoziation besteht. Unter ICS-Therapie, bei Rauchern oder bei Schwangeren ist diese Assoziation nochmals schwächer (Wang et al. 2017). Die Studien von Khalili et al. (2008), Malinowski et al. (2011) und Tibosch et al. (2012), bei denen eine ICS-Therapie kein Ausschlusskriterium war, konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ finden.

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation nach Pearson oder Spearman zwischen dem NO-Wert und dem ACT-Score gefunden werden (für Details zum ACT siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3).

Die Studienlage bezüglich der Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACT erscheint nicht eindeutig und die Studien sind ebenfalls heterogen (siehe auch Kapitel 2.4). Ohne ICS-Therapie scheint eher noch ein Zusammenhang nachweisbar, unter ICS-Therapie sind die Studienergebnisse sehr widersprüchlich:

Der systematische Review von Wang et al. (2017) kam zu dem Ergebnis, dass bei Erwachsenen und Kindern zwischen den NO-Werten und der Asthmakontrolle gemessen nach ACT eine schwache Assoziation besteht und unter ICS-Therapie, bei Rauchern oder bei Schwangeren diese Assoziation nochmals schwächer ist.

Die Studien von Senna et al. (2007) und Papakosta et al. (2011) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACT bei Probanden ohne adäquate Asthma-Therapie. Nach Beginn einer ICS-Therapie konnten Papakosta et al. (2011) in ihrer Studie keinen signifikanten Zusammenhang mehr nachweisen.

Khalili et al. (2008) und Malinowski et al. (2011) schlossen Probanden mit ICS-Therapie nicht aus und fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACT. Im Gegensatz dazu konnten Alvarez-Gutierrez et al. (2010), die in ihrer Studie auch keine Probanden mit ICS-Therapie ausschlossen, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACT nachweisen. Shirai et al. (2008) fand bei mit ICS therapierten Patienten eine schwache Korrelation zwischen dem NO-Wert und dem ACT-Score.

Des Weiteren gab es in der vorliegenden Studie auch Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach GINA (GINA

2007, Bundesärztekammer et al. 2009, siehe Kapitel 2.1.4.2.1 und 3.3.3). Patienten mit teilweise kontrolliertem/unkontrolliertem Asthma nach GINA hatten höhere NO-Werte als Patienten mit kontrolliertem Asthma, allerdings lag keine statistische Signifikanz vor (siehe Kapitel 4.2.2).

Über die direkte Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien ist bisher nicht viel in der Literatur beschrieben. Khalili et al. (2008) und Visitsunthorn et al. (2014) konnten in ihren Studien, bei denen eine ICS-Therapie kein Ausschlusskriterium war, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach GINA finden. Allerdings konnte Visitsunthorn et al. (2014) bei den nicht mit ICS therapierten Probanden einen signifikanten Zusammenhang nachweisen. In den meisten bisherigen Studien, die die Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle untersuchten, wurde die Asthmakontrolle nicht über die GINA-Kriterien bestimmt, daher bietet die vorliegende Studie einen der ersten Hinweise auf den Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach GINA. Es besteht weiterer Forschungsbedarf.

Des Weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit (88% der Probanden mit ICS-Therapie) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der FEV1 gezeigt werden: Probanden mit einer FEV1 vom Sollwert $\leq 70\%$ hatten signifikant höhere NO-Werte als Probanden mit einer FEV1 $> 70\%$. Eine niedrige FEV1 gilt als Kriterium für eine schlechtere Asthmakontrolle (GINA 2007, Bundesärztekammer et al. 2009, GINA 2016, siehe Kapitel 2.1.4.2.1).

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis fanden die meisten Autoren, wenn Probanden mit ICS-Therapie nicht ausgeschlossen oder nur die Probanden nach Beginn einer Steroid-Therapie betrachtet wurden, keine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und der FEV1 (Spergel et al. 2005, Tibosch et al. 2012, Stănciulescu et al. 2015, Rajeev et al. 2015), wobei in den zitierten Studien nur kindliche und/oder jugendliche Asthma-Patienten eingeschlossen wurden.

Studien, die Probanden ohne ICS-Therapie untersuchten, konnten allerdings eine signifikante Korrelation zwischen dem NO-Wert und der FEV1 finden (Del Giudice et al. 2004, Rajeev et al. 2015, Kavitha et al. 2017). Kavitha et al. (2017) fanden auch im Verlauf nach Beginn einer ICS-Therapie eine signifikante Korrelation, allerdings war diese abgeschwächt im Vergleich zur Situation vor der ICS-Therapie.

Außerdem konnte in der vorliegenden Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und einer fest angesetzten OCS-Medikation (in der Langzeittherapie) festgestellt werden: Probanden mit fest angesetzten OCS in der Langzeittherapie hatten statistisch signifikant höhere NO-Werte als Probanden ohne langfristige OCS-Medikation. Eine OCS-Medikation gilt in Therapie-Stufe 5 als Ultima Ratio (Bundesärztekammer et al. 2018, siehe Kapitel 2.1.5) und kann für das Vorliegen eines schweren Asthmas sprechen (GINA 2016, Bundesärztekammer et al. 2018, für die genaue Definition des schweren Asthmas siehe Kapitel 2.1.4.3).

Betrachtet man dieses Ergebnis auch im Kontext mit den sonstigen in der vorliegenden Studie gezeigten statistisch signifikanten Zusammenhängen zwischen dem NO-Wert und der FEV1 oder der Asthmakontrolle nach ACQ-5, so lässt sich daraus ableiten, dass ein höherer NO-Wert im Allgemeinen vor allem bei Patienten mit schwererem Asthma und bei Patienten mit einer niedrigeren Asthmakontrolle zu finden ist (für genauere Details zur Asthmakontrolle siehe Kapitel 2.1.4.2.1 und 2.1.4.2.2 und zur Asthmaschwere siehe Kapitel 2.1.4.3). Laut der neuen nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer et al. 2018) zählen „unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis [...] und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) > 6 Monate/Jahr“ (Bundesärztekammer et al. 2018) eine niedrige FEV1 oder/und ein unkontrolliertes oder teilweise kontrolliertes Asthma zu den Kriterien für die Definition eines schweren Asthmas (für die genaue Definition siehe Kapitel 2.1.4.3).

Bisher existieren nur sehr wenige Studien, die die Beziehung zwischen dem NO-Wert und dem langfristigen OCS-Gebrauch oder der Schwere des Asthmas beleuchten. Die bisherigen Studien sprechen (analog zu dem Ergebnis der vorliegenden Studie) allerdings dafür, dass ein Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und dem langfristigen OCS-Gebrauch sowie zwischen dem NO-Wert und der Schwere des Asthmas zu bestehen scheint, jedoch wird in den Studien die Schwere des Asthmas sehr unterschiedlich kategorisiert (siehe Kapitel 2.4):

Robroeks et al. (2007), Delgado-Corcoran et al. (2004) und Hanson et al. (2013) konnten einen Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Schwere des Asthmas finden.

Zeiger et al. (2011) untersuchten bei Asthmatiker im Alter von 12 bis 56 Jahren die Beziehung zwischen dem NO-Wert und der Krankheitslast des Asthmas. Sie kamen

zu dem Ergebnis, dass eine signifikante Korrelation zwischen höheren NO-Werten und mehr OCS-Zyklen und mehr SABA-Gebrauch im letzten Jahr und niedrigeren FEV1-Werten bestand (Zeiger et al. 2011). Somit könnte die NO-Messung eventuell als zusätzliches Instrument zur Einschätzung der Krankheitslast des Asthmas genutzt werden (Zeiger et al. 2011). Die längerfristige Therapie mit OCS und eine niedrige FEV1 zählen außerdem zu den Kriterien für die Definition eines schweren Asthmas (Bundesärztekammer et al. 2018, für die genaue Definition des schweren Asthmas siehe Kapitel 2.1.4.3).

Ferner wurde in der vorliegenden Studie ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und dem Geschlecht festgestellt. Bei den männlichen Probanden wurden statistisch signifikant höhere NO-Werte gemessen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der aktuellen Literatur: Laut der Deutschen Atemwegsliga e.V. (2018) haben Männer höhere NO-Werte als Frauen.

Wie jede durchgeführte klinische Studie weist auch die vorliegende Studie positiv, aber auch negativ zu bewertende Aspekte bezüglich der verwendeten Methodik und der Ergebnisse auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Die groß gewählte Fallzahl von 200 Probanden erhöht die Repräsentativität und Validität der Studie und ist positiv zu bewerten.

Die Studie schließt als eine der ersten nur erwachsene Asthmatiker ein und liefert somit neue Erkenntnisse, erlaubt im Umkehrschluss daher aber keine Aussage über kindliche Patienten.

Die Probanden wurden sowohl in der Klinischen Forschung Pneumologie der Universitätsmedizin Mainz als auch in einer niedergelassenen Praxis rekrutiert, was den Rückschluss erlaubt, dass das Probandenkollektiv sowohl die Patienten des klinisch-universitären als auch die Patienten des niedergelassenen Bereichs gut repräsentiert und somit relativ heterogen bezüglich der Asthmaschwere ist.

Die NO-Messungen wurden in der vorliegenden Studie nur mit einem NO-Messgerät („Niox Mino®“ der Firma Aerocrine) durchgeführt, was die NO-Werte untereinander reproduzierbar und vergleichbar macht: Renner (2013) untersuchte fünf verschiedene NO-Geräte und darunter auch das „Niox Mino®“ und fand bei allen Messgeräten eine gute Reproduzierbarkeit der Messwerte eines Probanden bei wiederholten Messungen an einem Gerät. Allerdings fand sich teilweise keine gute Reproduzierbarkeit der NO-Werte an Geräten unterschiedlicher Hersteller (Renner

2013). Folglich scheinen die NO-Werte der vorliegenden Studie nicht gut mit Werten vergleichbar zu sein, die mit NO-Messgeräten anderer Hersteller gemessen wurden. Ein weiterer erwähnenswerter Punkt ist, dass der NO-Wert durch andere Erkrankungen wie beispielweise eine allergische Rhinitis oder Ekzeme; durch Zigarettenrauch oder durch virale Atemwegsinfekte beeinflusst werden kann (GINA 2017, siehe Kapitel 2.3). Auch eine ICS-Therapie verändert die NO-Werte (Wang et al. 2017, siehe Kapitel 2.3). All diese Störfaktoren waren in der vorliegenden Studie allerdings keine Ausschlusskriterien.

Außerdem sollte kurz erwähnt werden, dass die in der vorliegenden Arbeit zitierten, bisher durchgeführten Studien, die sich mit der Beziehung zwischen dem NO-Wert und weiteren Asthma-Parametern (insbesondere der Asthmakontrolle entsprechend der Fragebögen und insbesondere der FEV1) beschäftigten, sehr heterogen bezüglich des Studienaufbaus, des Probandenkollektivs (inklusive des Probandenalters), der statistischen Analysen, der Kategorisierung der Asthma-Schwere und auch bezüglich der Cut-off Points der Fragebogen-Scores zur Kategorisierung in kontrolliertes/teilweise kontrolliertes/unkontrolliertes Asthma sind. Zudem unterscheiden sie sich darin, ob eine ICS-Therapie ein Einschluss-/Ausschlusskriterium darstellte oder nicht (siehe auch Kapitel 2.4). Folglich kann die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien untereinander und auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studien mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie eventuell etwas eingeschränkt sein.

Abschließend und zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die NO-Messung weiterhin eine nicht-invasive und einfach durchzuführende Untersuchung darstellt, die die Asthma-Diagnose unterstützen, die Wahrscheinlichkeit für ein Steroid-Therapie-Ansprechen abschätzen und eine schlechte Steroid-Therapie-Adhärenz aufdecken kann (Dweik et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ-5-Fragebogen und zwischen dem NO-Wert und der FEV1 sowie zwischen dem NO-Wert und einer fest angesetzten OCS-Medikation (in der Langzeittherapie) festgestellt werden. Es konnten Assoziationen gefunden werden zwischen der Höhe der NO-Werte und der Ausprägung der Schwere des Asthmas, letztere beschrieben durch fest angesetzte OCS in der Langzeittherapie, eine niedrigere FEV1 und ein unkontrolliertes Asthma laut ACQ-5.

Diese Ergebnisse haben auch durchaus klinische Relevanz: Der NO-Wert könnte dem Kliniker Auskunft über das Ausmaß und die Schwere der Erkrankung geben und ihm ein weiteres „Puzzleteil“ bei der Einschätzung der Asthmakontrolle liefern. Somit könnte er auch als ein weiterer Parameter im Rahmen des Asthmamanagements an Bedeutung gewinnen. Dennoch müssen diese Erkenntnisse in Zukunft durch weitere Studien verifiziert werden.

6 Zusammenfassung

Die NO-Messung in der Ausatemluft ist eine nicht-invasive und einfach durchzuführende Untersuchung, die im Rahmen der Asthma-Erkrankung die Diagnose unterstützen, die Wahrscheinlichkeit für ein Steroid-Therapie-Ansprechen abschätzen und eine schlechte Steroid-Therapie-Adhärenz aufdecken kann (Dweik et al. 2011).

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Stellenwert des NO-Wertes im Rahmen der Asthma-Erkrankung zu evaluieren und zu untersuchen, ob zwischen dem NO-Wert und weiteren Asthma-Parametern, insbesondere der Asthmakontrolle, der Lungenfunktion und der Schwere des Asthmas, ein Zusammenhang besteht.

Es wurde bei 200 volljährigen Probanden mit diagnostiziertem Asthma ohne COPD (37% männlich, mittleres Alter $54 \pm SD 15$ Jahre, 88% mit ICS-Therapie, 30% mit fest angesetzten OCS in der Langzeittherapie) eine NO-Messung und eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Außerdem wurde die Asthmakontrolle nach GINA-Kriterien ermittelt (GINA 2007, Bundesärztekammer et al. 2009, siehe Kapitel 2.1.4.2.1 und 3.3.3) und die Patienten füllten Fragebögen zur Erhebung der Asthmakontrolle aus: Den ACQ-5 (siehe Anhang Abbildung 5-7, Juniper et al. 1999, siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3) und den ACT (siehe Anhang Abbildung 8, Nathan et al. 2004, siehe Kapitel 2.1.4.2.2 und 3.3.3).

Der mediane NO-Wert lag bei 27 ppb (Interquartilsabstand 14 ppb, 51 ppb) und die mittlere FEV1 vom Sollwert bei 73% (\pm SD 25%). 19% der Probanden hatten nach GINA-Kriterien kontrolliertes; 34,5% teilweise kontrolliertes und 46,5% unkontrolliertes Asthma. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NO-Wert und der Asthmakontrolle nach ACQ-5-Fragebogen und zwischen dem NO-Wert und der FEV1 sowie zwischen dem NO-Wert und einer fest angesetzten OCS-Medikation (in der Langzeittherapie) festgestellt werden: Die NO-Werte bei Probanden mit unkontrolliertem Asthma laut ACQ-5, sprich mit einem ACQ-5-Score $\geq 1,5$ (siehe Kapitel 3.3.3), waren signifikant höher als die NO-Werte bei den übrigen Probanden (ACQ-5 $\geq 1,5$ vs. $< 1,5$: NO 31 ppb vs. 22, $p=0.016$). Probanden mit einer FEV1 vom Sollwert $\leq 70\%$ hatten signifikant höhere NO-Werte als Probanden mit einer FEV1 vom Sollwert $> 70\%$ (36 ppb vs. 24 ppb, $p=0.012$) und Probanden mit fest angesetzten OCS in der Langzeittherapie hatten signifikant höhere NO-Werte als Probanden ohne langfristige OCS-Medikation (24 ppb vs. 38 ppb, $p=0.005$). Es konnten Assoziationen

gefunden werden zwischen der Höhe der NO-Werte und der Ausprägung der Schwere des Asthmas, letztere beschrieben durch fest angesetzte OCS in der Langzeittherapie, eine niedrigere FEV1 und ein unkontrolliertes Asthma laut ACQ-5 (siehe Kapitel 5).

Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass der NO-Wert dem Kliniker in Zukunft Auskunft über das Ausmaß und die Schwere der Erkrankung geben und ihm ein weiteres „Puzzleteil“ bei der Einschätzung der Asthmakontrolle liefern könnte. Somit könnte der NO-Wert auch als ein weiterer Parameter im Rahmen des Asthmanagements an Bedeutung gewinnen. Dennoch müssen diese Erkenntnisse in Zukunft durch weitere Studien verifiziert werden.

7 Literaturverzeichnis

Aerocrine (2014) NIOX MINO®: User Manual [Internet]. 12/2014 [Zitiert am 03.03.2019]. URL: <https://manualzz.com/doc/6539873/niox-mino%E2%84%A2-user-manual>

American Thoracic Society (ATS)/ European Respiratory Society (ERS) (2005) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 171(8):912-30.

Alvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez-Navarro P, Martín-Villasclaras JJ, Martín Etchegoren B, Romero-Romero B, Praena-Fernández JM (2010) Comparison of the Asthma Control Test (ACT) with lung function, levels of exhaled nitric oxide and control according to the Global Initiative for Asthma (GINA). Arch Bronconeumol. 46(7):370-7.

Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F (1997) Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. J Pediatr. 131(3):381-5.

Bösch D, Criée CP (2013) Lungenfunktionsprüfung. Berlin: Springer.

Bourier G (2018) Beschreibende Statistik: Praxisorientierte Einführung - Mit Aufgaben und Lösungen [E-Book]. Wiesbaden: Springer Gabler.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2009) Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Kurzfassung [Internet]. 2. Auflage, Version 5. 2009, zuletzt geändert 08/2013 [Zitiert am 18.09.2017]. Online

verfügbar unter: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>; DOI: 10.6101/AZQ/000164.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018) Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung [Internet]. 3. Auflage, Version 1. 09/2018 [Zitiert am 19.01.2019]. Online verfügbar unter: www.asthma.versorgungsleitlinien.de; DOI: 10.6101/AZQ/000400.

Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H (2015) Leitlinie zur Spirometrie: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie*. 69(03): 147-164. Online verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1391345>

De Jongste JC, Carraro S, Hop WC; CHARISM Study Group, Baraldi E (2009) Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 179(2):93-7.

Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth LJ (2004) Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med*. 5(1):48-52.

Del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedullà M, Capristo C, Decimo F, Capristo AF (2004) Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma*. 41(7):759-65.

Deutsche Atemwegsliga e.V. (2018) FeNO-Messung: Informationsblatt der Deutschen Atemwegsliga e.V. [Internet]. 08/2018 [Zitiert am 24.04.2019]. URL: <https://www.atemwegsliga.de/informationmaterial-asthma.html>

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Atemwegsliga e.V. (2017) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma [Internet]. 09/2017 [Zitiert am 08.05.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf

Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin A, Plummer AL, Taylor DR (2011) An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.*184(5):602-15.

Gibson PG (2009) Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for Asthma Treatment Algorithm studies. *Clin Exp Allergy.* 39(4):478-90.

Global Initiative for Asthma (2007) GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2007 [Zitiert am 18.09.2017]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2007-GINA.pdf>

Global Initiative for Asthma (2016) Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma- Die GINA-Leitlinien [Internet]. 2016 [Zitiert am 18.09.2017]. URL: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/09/WMS-German-Pocket-Guide-GINA-2016-1.pdf>

Global Initiative for Asthma (2017) GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2017 [Zitiert am 18.09.2017]. URL:

https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf

Hanson JR, De Lurgio SA, Williams DD, Dinakar C (2013) Office-based exhaled nitric oxide measurement in children 4 years of age and older. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 111(5):358-63.

Herold G (2018) *Innere Medizin.* Köln. 362.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999) Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 14(4):902-7.

Juniper E (2001) Fragebogen zur Asthmakontrolle, Übersetzung von MAPI RESEARCH INSTITUTE Senior Translator: Thomas Finger [ACQ-5-Patientenfragebogen; ursprüngliche Publikation des ACQ: Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999) Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 14(4):902-7; Publikation zu den Kurzfassungen des ACQ: Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E (2005) Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 99(5):553-8.).

Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E (2005) Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 99(5):553-8.

Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee (2006) Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 100(4):616-21.

Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleiinen J, Jörres R, Schneider A (2017) Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*. 72(2):109-116.

Kavitha V, Mohan A, Madan K, Hadda V, Khilnani GC, Guleria R (2017) Fractional exhaled nitric oxide is a useful adjunctive modality for monitoring bronchial asthma. *Lung India*. 34(2):132-137.

Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL (2008) Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 101(2):124-9.

Korn S, Both J, Jung M, Hübner M, Taube C, Buhl R (2011) Prospective evaluation of current asthma control using ACQ and ACT compared with GINA criteria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 107(6):474-9.

Korn S (2012) Zelluläre und klinische Phänotypisierung des schweren Asthmas zur Diagnostik und zielgerichteten Therapie [Habilitationsschrift]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität.

Lungeninformationsdienst (aufgebaut durch Helmholtz Zentrum München in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung) (2018a) Wie häufig ist Asthma? [Internet]. 04/2018 [Zitiert am 24.05.2018]. URL: <https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/asthma/verbreitung/index.html>

Lungeninformationsdienst (aufgebaut durch Helmholtz Zentrum München in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung) (2018b) Asthma: Risikofaktoren [Internet]. 04/2018 [Zitiert am 30.04.2019]. URL: <https://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/asthma/risikofaktoren/index.html>

Malinowski A, Pizzimenti S, Sciascia S, Heffler E, Badiu I, Rolla G (2011) Exhaled breath condensate nitrates, but not nitrites or FENO, relate to asthma control. *Respir Med.* 105(7):1007-13.

Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB (2004) Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* (113): 59-65.

National Cancer Institute (o.D.) Definition: pack year [Internet]. O.D. [Zitiert am 30.04.2019]. URL: <https://www.cancer.gov/search/results>

Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D (2011) Asthma control test is correlated to FEV1 and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *J Asthma.* 48(9):901-6.

Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB (2012) A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 67(3):199-208.

Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB (2016a) Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 9:CD011440.

Petsky HL, Kew KM, Chang AB (2016b) Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD011439.

Pett MA (1997) *Nonparametric Statistics for Health Care Research: Statistics for Small Samples and Unusual Distributions.* Thousand Oaks, California: SAGE Publications.

QualityMetric Incorporated (Copyright 2002) Asthma Control Test (ACT), deutsche Version [ACT-Patientenfragebogen, ursprüngliche Publikation: Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB (2004) Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol (113): 59-65]. Copyright QualityMetric Incorporated 2002. Asthma Control Test ist ein Markenzeichen der QualityMetric Incorporated.

Rajeev A, Mathai SS, Kulkarni VB (2015) Use of exhaled nitric oxide in children with bronchial asthma. Med J Armed Forces India. 71(4):337-9.

Renner I (2013) Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) bei Patienten mit Atemwegserkrankungen und Gesunden, gemessen mit verschiedenen Analysatoren [Dissertation]. Mainz: Fachbereich Medizin der Johannes Gutenberg-Universität.

Robroeks CM, van de Kant KD, Jöbssis Q, Hendriks HJ, van Gent R, Wouters EF, Damoiseaux JG, Bast A, Wodzig WK, Dompeling E (2007) Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. Clin Exp Allergy. 37(9):1303-11.

Salviano LDDS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACCD, Campos HDS, March MFP (2018) ASSOCIATION BETWEEN FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE AND SPIROMETRY DATA AND CLINICAL CONTROL OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Rev Paul Pediatr. 15;36(1):8.

Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P (2006) Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 117(3):549-56.

Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR (2005) Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med.* 352(21):2163-73.

Senna G, Passalacqua G, Schiappoli M, Lombardi C, Wilcock L (2007) Correlation among FEV₁, nitric oxide and asthma control test in newly diagnosed asthma. *Allergy.* 62(2):207-8.

Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID (2007) The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 176(3):231-7.

Shirai T, Furuhashi K, Suda T, Chida K (2008) Relationship of the asthma control test with pulmonary function and exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 101(6):608-13.

Spergel JM, Fogg MI, Bokszczanin-Knosala A (2005) Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma.* 42(10):879-83.

Stănciulescu C, Chiru M, Oprea A, Păcurar D, Zăpucioiu C, Petrișor E, Orășeanu D (2015) The role of FENO and spirometry in the evaluation of obstruction in pediatric asthma. *Pneumologia.* 64(3):40-4.

Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, Kattan M, Pongracic JA, Teach SJ, Bloomberg GR, Eggleston PA, Gruchalla RS, Kercksmar CM, Liu AH, Wildfire JJ, Curry MD, Busse WW (2008) Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet.* 372(9643):1065-72.

Théa Pharma GmbH (o.D.) Wissenswertes über Heuschnupfen: Informationen für Pollenallergiker mit praktischen Tipps für den Alltag! [Internet]. O. D. [Zitiert am 23.03.2019]. URL: https://www.theapharma.de/fileadmin/user_upload/pdf/Broschu%CC%88re_Heuschnupfen-Ratgeber.pdf

Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, Price D (2009) The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J.* 18(1):41-9.

Tibosch M1, de Ridder J, Landstra A, Hugén C, Brouwer M, Gerrits P, van Gent R, Roukema J, Verhaak C, Merkus P (2012) Four of a kind: asthma control, FEV₁, FeNO, and psychosocial problems in adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 47(10):933-40.

Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O, Maneechotesuwan K (2014) Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 32(3):218-25.

Wang Z, Pianosi P, Keogh K, Zaiem F, Alsawas M, Alahdab F, Almasri J, Mohammed K, Larrea-Mantilla L, Farah W, Daraz L, Barrionuevo P, Gunjal S, Prokop LJ, Murad MH (2017) The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxid (FeNO) in Asthma Management [Internet]. AHRQ Publication; 17(18) EHC030EF. 12/2017 [Zitiert am 06.04.2019]. URL: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-197-fractional-exhaled-nitric-oxide.pdf>

World Health Organization Regional Office for Europe (o.D.) Body mass index – BMI [Internet]. O.D. [Zitiert am 30.04.2019]. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

Worth H [Vortragender im Video] (2016) FENO-Messung: News & Views vom DGP-Kongress [Internet, Kurzvortrag-Video der Deutschen Atemwegsliga e.V.] 2016 [Zitiert am 19.09.2017]. URL: <https://www.atemwegsliga.de/asthma.html>

Zanconato S, Scollo M, Zaramella C, Landi L, Zacchello F, Baraldi E (2002) Exhaled carbon monoxide levels after a course of oral prednisone in children with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol.* 109(3):440-5.

Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, Chen W (2011) Association of exhaled nitric oxide to asthma burden in asthmatics on inhaled corticosteroids. *J Asthma.* 48(1):8-17.

8 Anhang

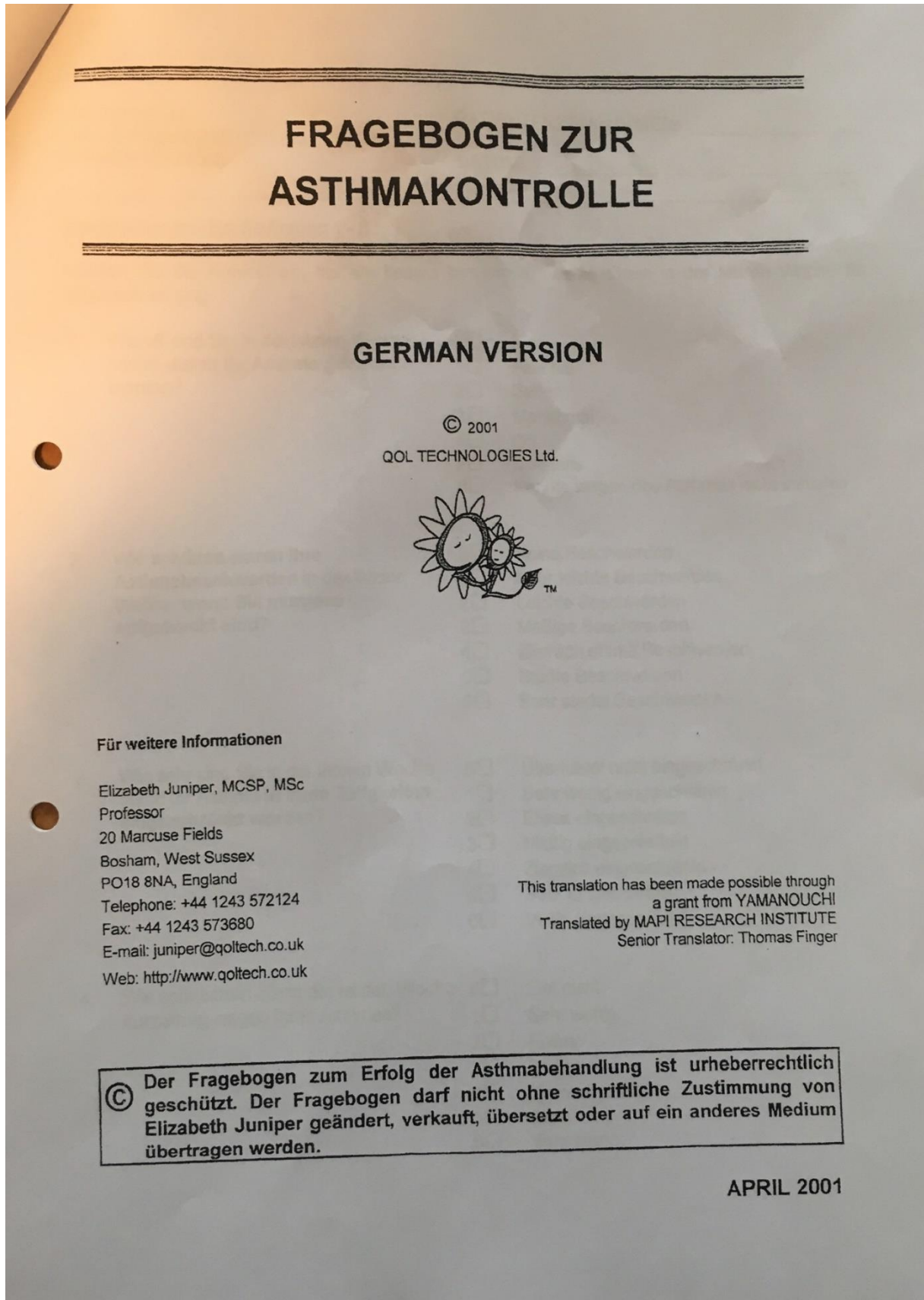


Abbildung 5: „Fragebogen zur Asthmakontrolle“ (ACQ-5), Deckblatt (Juniper 2001, Übersetzung von MAPI RESEARCH INSTITUTE Senior Translator: Thomas Finger; Juniper et al. 1999; Juniper et al. 2005; siehe Kapitel 3.3.3)

FRAGEBOGEN
ZUR ASTHMAKONTROLLE®
(GERMAN VERSION)

PATIENTENKENNUMMER: _____

DATUM: _____

Seite 1 von 2

Bitte beantworten Sie die Fragen 1 - 6.

Kreuzen Sie die Antwort an, die am besten beschreibt, wie es Ihnen in der letzten Woche im **Allgemeinen** ging.

1. Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts **durch Ihr Asthma geweckt worden?**
 - 0 Nie
 - 1 Fast nie
 - 2 Selten
 - 3 Manchmal
 - 4 Oft
 - 5 Meistens
 - 6 Konnte wegen des Asthmas nicht schlafen

2. Wie **schlimm** waren Ihre **Asthmabeschwerden** in der letzten Woche, **wenn Sie morgens aufgewacht sind?**
 - 0 Keine Beschwerden
 - 1 Sehr leichte Beschwerden
 - 2 Leichte Beschwerden
 - 3 Mäßige Beschwerden
 - 4 Ziemlich starke Beschwerden
 - 5 Starke Beschwerden
 - 6 Sehr starke Beschwerden

3. Wie sehr sind Sie in der letzten Woche durch Ihr Asthma **in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt** worden?
 - 0 Überhaupt nicht eingeschränkt
 - 1 Sehr wenig eingeschränkt
 - 2 Etwas eingeschränkt
 - 3 Mäßig eingeschränkt
 - 4 Ziemlich eingeschränkt
 - 5 Sehr eingeschränkt
 - 6 Völlig eingeschränkt

4. Wie sehr waren Sie in der letzten Woche **kurzatmig** wegen Ihres Asthmas?
 - 0 Gar nicht
 - 1 Sehr wenig
 - 2 Etwas
 - 3 Mäßig
 - 4 Ziemlich stark
 - 5 Stark
 - 6 Sehr stark

Abbildung 6: „Fragebogen zur Asthmakontrolle“ (ACQ-5), Seite 1 (Juniper 2001, Übersetzung von MAPI RESEARCH INSTITUTE Senior Translator: Thomas Finger; Juniper et al. 1999; Juniper et al. 2005; siehe Kapitel 3.3.3)

5. Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt?
- | | |
|----------------------------|----------|
| 0 <input type="checkbox"/> | Nie |
| 1 <input type="checkbox"/> | Fast nie |
| 2 <input type="checkbox"/> | Selten |
| 3 <input type="checkbox"/> | Manchmal |
| 4 <input type="checkbox"/> | Oft |
| 5 <input type="checkbox"/> | Meistens |
| 6 <input type="checkbox"/> | Immer |

Abbildung 7: „Fragebogen zur Asthmakontrolle“ (ACQ-5), Seite 2 (Juniper 2001, Übersetzung von MAPI RESEARCH INSTITUTE Senior Translator: Thomas Finger; Juniper et al. 1999; Juniper et al. 2005, siehe Kapitel 3.3.3)

Name:

Datum:

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

Immer <input type="radio"/> 1	Meistens <input type="radio"/> 2	Manchmal <input type="radio"/> 3	Selten <input type="radio"/> 4	Nie <input type="radio"/> 5
----------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------

Punkte

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

Mehr als einmal am Tag <input type="radio"/> 1	Einmal am Tag <input type="radio"/> 2	3 bis 6 Mal pro Woche <input type="radio"/> 3	Ein- oder zweimal pro Woche <input type="radio"/> 4	Überhaupt nicht <input type="radio"/> 5
---	--	--	--	--

Punkte

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

4 oder mehr Nächte pro Woche <input type="radio"/> 1	2 oder 3 Nächte pro Woche <input type="radio"/> 2	Einmal pro Woche <input type="radio"/> 3	Ein- oder zweimal in den letzten 4 Wochen <input type="radio"/> 4	Überhaupt nicht <input type="radio"/> 5
---	--	---	--	--

Punkte

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

3 Mal am Tag oder öfter <input type="radio"/> 1	1 oder 2 Mal am Tag <input type="radio"/> 2	2 oder 3 Mal pro Woche <input type="radio"/> 3	Einmal pro Woche oder weniger <input type="radio"/> 4	Überhaupt nicht <input type="radio"/> 5
--	--	---	--	--

Punkte

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

Überhaupt nicht <input type="radio"/> 1	Schlecht <input type="radio"/> 2	Einigermaßen <input type="radio"/> 3	Gut <input type="radio"/> 4	Völlig <input type="radio"/> 5
--	-------------------------------------	---	--------------------------------	-----------------------------------

Punkte

Abbildung 8: Asthma Control Test (ACT), deutsche Version. Copyright QualityMetric Incorporated 2002. Asthma Control Test ist ein Markenzeichen der QualityMetric Incorporated. (QualityMetric Incorporated Copyright 2002; Nathan et al. 2004; siehe Kapitel 3.3.3)

9 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei ... und ... bedanken, die es mir ermöglichten, diese Dissertation in der Klinischen Forschung Pneumologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz anzufertigen.

Vor allem bedanke ich mich bei meiner direkten Betreuerin ..., die mich bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung meiner Arbeit mit viel Engagement anleitete und begleitete. Sie stand mir bei Fragen und Schwierigkeiten stets zur Seite und fand mit ihrer engagierten und motivierenden Art immer eine konstruktive Lösung. Ich habe mich von ihr sehr gut betreut gefühlt.

Außerdem bedanke ich mich vielmals bei ..., die sich dazu bereit erklärte, als zweite Gutachterin ein Gutachten über meine Arbeit zu verfassen.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei ... bedanken, die mir ohne zu zögern während meiner Arbeit sehr oft behilflich waren und mir stets mit großer Offenheit und Freundlichkeit entgegenkamen.

Auch möchte ich mich bei ... bedanken, insbesondere bei ..., die es mir ermöglichte, Patienten aus ihrer Praxis für meine Studie zu rekrutieren.

Außerdem gilt mein Dank allen Probandinnen und Probanden, die einwilligten, an meiner Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Zu guter Letzt danke ich meinen Freunden und vor allem meiner Familie, die mir immer mit sehr viel Unterstützung zur Seite steht.

10 Lebenslauf

