

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

Charakterisierung des schweren Asthmas in Deutschland

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

vorgelegt von

Stefanie Voigt  
aus Hildburghausen

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

06. Juli 2021



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	VI
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	VII
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	VIII
<b>1. Einleitung und Ziel der Dissertation</b> .....	1
<b>2. Literaturdiskussion</b> .....	3
<b>2.1. Asthma bronchiale</b> .....	3
<b>2.1.1. Einteilung des Asthmas</b> .....	4
<b>2.1.2. Pathophysiologie</b> .....	6
<b>2.1.3. Diagnostik</b> .....	7
<b>2.1.4. Therapie</b> .....	10
<b>2.2. Schweres Asthma</b> .....	12
<b>2.3. Phänotypen des schweren Asthmas und spezifische Therapieoptionen</b> .....	14
<b>2.3.1. Allergisches Asthma und die Anti-IgE-Therapie</b> .....	15
<b>2.3.2. Eosinophiles Asthma und die Anti-IL-5-Therapie</b> .....	18
<b>2.3.3. Th2-dominiertes Asthma und die Anti-IL-4/-13-Therapie</b> .....	21
<b>2.4. Wahl des Biologikums</b> .....	23
<b>3. Material und Methoden</b> .....	25
<b>3.1. Patientenkollektiv</b> .....	25
<b>3.2. Versuchsablauf</b> .....	28
<b>3.3. Asthmasymptome und Asthmakontrolle</b> .....	29
<b>3.4. Lungenfunktionsdiagnostik</b> .....	30
<b>3.5. Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)</b> .....	32
<b>3.6. Allergiediagnostik / Labordiagnostik</b> .....	33
<b>3.6.1. Immunglobulin E</b> .....	33
<b>3.6.2. Eosinophile Granulozyten</b> .....	35
<b>3.7. Therapie</b> .....	35
<b>3.8. Rehabilitation</b> .....	35
<b>3.9. Komorbiditäten</b> .....	36
<b>3.10. Statistische Auswertung</b> .....	37

<b>4. Ergebnisse</b> .....	38
<b>4.1. Patientencharakteristika</b> .....	38
<b>4.2. Asthmasymptome und Asthmakontrolle</b> .....	40
<b>4.3. Lungenfunktionsdiagnostik und Labordiagnostik</b> .....	43
<b>4.4. Therapie</b> .....	44
<b>4.5. Risikofaktoren für Asthmaexazerbationen</b> .....	47
<b>4.6. Rehabilitation</b> .....	47
<b>4.7. Komorbiditäten</b> .....	48
<b>5. Diskussion</b> .....	50
<b>6. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	57
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	58
<b>8. Lebenslauf</b> .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1:** Grade der Asthmakontrolle
- Abbildung 2:** Klinischer Algorithmus der Asthmediagnostik
- Abbildung 3:** Asthmastufentherapie bei Erwachsenen
- Abbildung 4:** Theoretische Gruppierung der sich abzeichnenden Asthmaphänotypen, basierend auf der Unterscheidung zwischen Th<sub>2</sub>-assoziiertem und Nicht-Th<sub>2</sub>-assoziiertem Asthma
- Abbildung 5:** Entzündungs- und Immunzellen der allergischen asthmatischen Entzündung
- Abbildung 6:** Schematische Darstellung allergisches vs. nicht-allergisches Asthma
- Abbildung 7:** Schema der Wirkung von Dupilumab am IL-4-Rezeptor
- Abbildung 8:** Welches Biologikum für welchen Patienten?
- Abbildung 9:** Definition schweres Asthma - Erwachsene
- Abbildung 10:** Definition schweres Asthma - Kinder und Jugendliche

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:** Schweregrad-Einteilung des stabilen Asthmas bei Erwachsenen

**Tabelle 2:** Gradeinteilung zur Beurteilung der CO-Diffusionskapazität

**Tabelle 3:** RAST-Klassen allergenspezifisches IgE

**Tabelle 4:** Patientencharakteristika

**Tabelle 5:** Asthmasymptome

**Tabelle 6:** Asthmakontrolle

**Tabelle 7:** Fehltag und Asthmakontrolle

**Tabelle 8:** Lungenfunktionsparameter und Labordiagnostik (Biomarker)

**Tabelle 9:** Asthmatherapie

**Tabelle 10:** Bedarf an Notfallmedikation

**Tabelle 11:** Systemische Kortikosteroide

**Tabelle 12:** Nebenwirkungen unter systemischen Steroiden

**Tabelle 13:** Therapie mit Biologika

**Tabelle 14:** Risikofaktoren für häufige Exazerbationen

**Tabelle 15:** Rehabilitation

**Tabelle 16:** Komorbiditäten

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthma Control Test
ACQ	Asthma Control Questionnaire
ATS	American Thoracic Society
APC	Antigenpräsentierende Zellen
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
BDP	Beclometasondipropionat
BMI	Body Mass Index
ECP	Eosinophilic Cationic Protein
ERS	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume in 1 second
GAN	German Asthma Net
GETE	Global Evaluation of Treatment Effectiveness
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalierbares Kortikosteroid
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
IZKS	Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien
LABA	Langwirksames Betamimetikum
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
MBP	Major Basic Protein
MMP	Matrix-Metallo-Proteasen
NO	Stickstoffmonoxid
OCS	Orales Kortikosteroid
PEF	Peak Expiratory Flow (Expiratorischer Spitzenfluss)
SABA	Schnellwirksames Betamimetikum
TNF	Tumornekrosefaktor



## **1. Einleitung und Ziel der Dissertation**

Asthma ist eine chronische, entzündliche Atemwegserkrankung, charakterisiert durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion, die durch unterschiedlichste Faktoren ausgelöst wird und über die sich eine Vielzahl verschiedener Asthmaformen definieren. Die verschiedenen Einteilungsmöglichkeiten des Asthmas, beispielsweise nach Schweregraden, nach Asthmakontrollgrad, nach dem überwiegend vorliegenden Entzündungsmuster, in allergisch oder intrinsisch oder nach Auslösern spiegeln diese Heterogenität wider.

Patienten, die trotz maximaler anti-entzündlicher und anti-obstruktiver Therapie ein unkontrolliertes Asthma haben, d.h. häufige Symptome, Exazerbationen und/oder eine eingeschränkte Lungenfunktion, leiden an einem schweren Asthma, das mit einer großen Einschränkung der Lebensqualität, häufigen Fehltagen auf der Arbeit, Notarztbesuchen und einer hohen Mortalität einhergeht. Schweres Asthma besitzt zudem einen besonderen medizin-ökonomischen Stellenwert, da von dieser Minderheit an Patienten ein Großteil der medizinischen Ressourcen verbraucht wird [1]. Dieser Patientengruppe bedarf daher besonderes Augenmerk.

Trotz der Bedeutung des schweren Asthmas ist bisher nur wenig über die Pathogenese, den natürlichen Verlauf der Erkrankung, die Therapie und die Prognose bekannt. Die Evaluation einer solchen Population ist daher von großer Relevanz, insbesondere um die Pathophysiologie und den Verlauf des schweren Asthmas besser zu verstehen und anhand dieser Informationen neue effektive diagnostische und therapeutische Ansätze zu finden.

In den letzten Jahren sind viele sehr spezifische Therapien speziell für schweres Asthma entwickelt worden. Dies sind in erster Linie monoklonale Antikörper gegen bestimmte Zielmoleküle, allen voran gegen IgE, Interleukin-5 bzw. dessen Rezeptor sowie gegen den Rezeptor für Interleukin-4/-13.

Die Entwicklung und therapeutische Anwendung dieser Antikörper hat dazu geführt, Patienten mit schwerem Asthma genauer zu phänotypisieren, um bestimmte Subtypen des schweren Asthmas zu definieren, die sich primär in der Ausprägung des Asthmas

ähneln, ebenso im Verlauf und dem Ansprechen auf bestimmte Therapien. Jedoch gibt es in der Routineversorgung von Patienten mit schwerem Asthma noch viele Unsicherheiten, nicht zuletzt aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen und der nur teilweise bekannten Langzeiteffekte solch spezifischer Medikamente. Viele Fragen bleiben im klinischen Alltag offen, zum Beispiel im Hinblick auf die bestmögliche Definition der Zielpopulation, die Evaluation des Therapieansprechens und einer eventuell notwendigen Anpassung der Therapie im Langzeitverlauf.

Das German Asthma Net, ein gemeinnütziger Verein, hat 2011 ein Register zur Charakterisierung des schweren Asthmas ins Leben gerufen, um all die offenen Fragen in einem strukturierten Ansatz zu beantworten und im Verlauf die Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma zu verbessern. Die Universitätsmedizin Mainz spielt in diesem Register eine entscheidende Rolle, da sie zum einen dieses Register zusammen mit dem IZKS (Interdisziplinäres Zentrum Klinische Studien) entworfen hat und betreibt sowie zum anderen bisher die meisten Patienten eingebracht hat. Insgesamt sind im Register zum Jahresende 2019 in Deutschland 1740 Patienten registriert worden, davon 510 in Mainz. Das Register hat sich zusätzlich über die Grenzen Deutschlands hinaus ausgebreitet und läuft nun mittlerweile auch in Österreich, Slowenien, Tschechien sowie der Schweiz und ist damit eines der größten Register für schweres Asthma weltweit.

Ziel meiner Arbeit ist es, die epidemiologischen Daten für ganz Deutschland, welche im Rahmen dieses Registers erhoben werden, auszuwerten und so eine Charakterisierung der Patienten mit schwerem Asthma in Deutschland vorzunehmen. Dies soll zum einen dazu beitragen, das schwere Asthma besser zu verstehen, zum anderen, beruhend auf den Ergebnissen, eine Basis zur Verbesserung der bisher unzureichenden Versorgungssituation von Patienten mit schwerem Asthma in Deutschland zu bilden.

## **2. Literaturdiskussion**

### **2.1. Asthma bronchiale**

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung, welche durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine damit einhergehende variable und reversible Obstruktion der Atemwege charakterisiert ist.

Dies äußert sich vornehmlich in einer Limitierung des Atemflusses durch eine akute Bronchokonstriktion, eine ödematöse Schwellung der Bronchialschleimhaut, sowie durch eine Hypersekretion mit konsekutiver Verlegung der Atemwege durch hochvisköses Sekret. Im Verlauf der Erkrankung kann es zudem zu einem bindegewebigen Umbau der Lungenstruktur, dem sogenannten Remodeling, kommen [2].

Unbehandelt führt die Erkrankung rezidivierend zu anfallsartigen Episoden von Atemnot und zu, insbesondere bei der Expiration auftretenden, pfeifenden Atemnebengeräuschen, sowie einem Druck- und Engegefühl in der Brust, häufig begleitet von Hustenattacken. Diese Asthmabeschwerden können spontan oder nach entsprechender Behandlung reversibel sein. Bis zu 90% der Patienten können durch die Anwendung von inhalativen, antientzündlichen und bronchodilatatorischen Medikamenten erfolgreich behandelt werden. Schweregradabhängig kann es im Rahmen des Asthmas zur akuten Zunahme der respiratorischen Symptome kommen, welche über das Maß der dem Patienten bekannten Variabilität hinausgeht und eine Intensivierung der therapeutischen Maßnahmen über mehrere Tage bis Wochen bedarf. Eine solche Asthmaexazerbation kann gering ausgeprägt sein oder auch einen schweren Verlauf zeigen, der mit ungeplanten Vorstellungen in Notfalleinrichtungen oder auch mit Hospitalisierungen einhergeht [2].

Oftmals kommen die Patienten in soziale Isolation aufgrund häufiger Fehlzeiten in Schule und am Arbeitsplatz. Die Schwere der Erkrankung korreliert demnach mit einer Einschränkung der Lebensqualität [3].

### 2.1.1. Einteilung des Asthmas

Die Einteilung des Asthmas kann prinzipiell in vier unterschiedliche Schweregrade anhand der Ausprägung der Symptome, der Schwere der Atemwegsobstruktion, sowie deren Variabilität erfolgen. Schon lediglich eines der genannten Kriterien kann den Schweregrad des Asthmas definieren

Schweregrad	Kennzeichen vor Behandlung	
Erwachsene	Symptomatik	Lungenfunktion
IV schwergradig persistierend	Anhaltende Symptomatik hoher Intensität und Variabilität, Häufig nächtliche Asthmasymptome, Einschränkung der körperlichen Aktivität, Häufige Exazerbation	$FEV_1 \leq 60\%$ des Sollwertes oder $PEF < 60\%$ des Sollwertes; PEF-Tagesvariabilität $> 30\%$
III mittelgradig persistierend	Tägliche Symptome, Nächtliche Asthmasymptome $> 1$ x /Woche, Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen, Täglicher Bedarf an inhalativen raschwirksamen $\beta_2$ - Sympathomimetika	$FEV_1 > 60\% - < 80\%$ des Sollwertes PEF 60-80% des Sollwertes PEF-Tagesvariabilität $> 30\%$
II geringgradig persistierend	1x / Woche $<$ Symptome am Tag $<$ 1x / Tag, Nächtliche Symptomatik $>$ 2x/ Monat, Beeinträchtigung von körperlicher Aktivität und Schlaf bei Exazerbationen	$FEV_1 \geq 80\%$ des Sollwertes PEF $\geq 80\%$ des Sollwertes PEF-Tagesvariabilität 20 - 30 %
I intermittierend	Intermittierende Symptome am Tag, $<$ 1x/ Woche nächtliche Asthmasymptome, $\leq$ 2x/ Monat kurze Exazerbationen (von einigen Stunden bis zu einigen Tagen))	$FEV_1 \geq 80\%$ des Sollwertes PEF $\geq 80\%$ des Sollwertes PEF-Tagesvariabilität $<$ 20%

**Tabelle 1:** Schweregrad-Einteilung des stabilen Asthmas bei Erwachsenen [4].

Die Schweregradbestimmung kann jedoch nur unter Einbeziehung der aktuellen Therapie erfolgen, da neben dem Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankung auch das Therapieansprechen in die Beurteilung einfließt. Folglich ist die Zuordnung des Asthmas zu einem Schweregrad nur im Rahmen der Erstvorstellung eines therapie-naiven Patienten, also vor Beginn einer antiobstruktiven Therapie, sinnvoll

und soll zur Orientierung bei der Festlegung der initialen Therapie herangezogen werden [5]. Die Einteilung des Asthmas in Schweregrade – wie viele Jahrzehnte üblich gewesen – ist heute bei Weitem nicht mehr die wichtigste Einteilung des Asthmas. Insbesondere zur Verlaufsbeurteilung eines therapierten Asthmas wird der Grad der Asthmakontrolle als Maßstab der Behandlung empfohlen [6].

Entsprechend der aktuellen Ausprägung der Symptome, der aktuellen Lungenfunktionswerte und der Häufigkeit der Exazerbationen werden drei Grade der Asthmakontrolle unterschieden (vgl. Abbildung 1).

Grade der Asthmakontrolle  ERWACHSENE		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptomkontrolle	<b>Hatte der Patient in den letzten 4 Wochen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome.</li> <li><input type="checkbox"/> Nächtliches Erwachen durch Asthma.</li> <li><input type="checkbox"/> Gebrauch von Bedarfsmedikation für Symptome* häufiger als zweimal pro Woche.</li> <li><input type="checkbox"/> Aktivitätseinschränkung durch Asthma.</li> </ul>	Kein Kriterium erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
	<b>Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas</b> <p>Erhebung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion)</li> <li>- Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine /1x pro Jahr /in der aktuellen Woche)</li> </ul>			

\* ausgeschlossen ist Bedarfsmedikation, die vor sportlicher Aktivität angewandt wurde

**Abbildung 1:** Grade der Asthmakontrolle [7] [6].

Zur Einschätzung der Asthmakontrolle können alle Parameter, mit Ausnahme der Lungenfunktionstestung, ohne technische Hilfsmittel leicht erfragt werden. Hierfür stehen validierte Fragebögen, wie zum Beispiel der Asthma Control Test (ACT) [8] oder der Asthma Control Questionnaire (ACQ) [9] zur Verfügung. Sie liefern zudem

eine effektive Unterstützung bei der Verlaufsbeurteilung und einer eventuell erforderlichen Therapieanpassung.

### **2.1.2. Pathophysiologie**

Asthma ist dabei keine homogene Erkrankung, sondern vielmehr ein heterogenes Syndrom, welches sich aus mehreren Phänotypen zusammensetzt [10] [11]. Verständnis der Pathogenese des Asthmas ist daher für die Diagnostik und die Wahl einer wirkungsvollen Therapie unabdingbar, stellt jedoch auch für den behandelnden Arzt eine große Herausforderung dar.

Eine traditionell noch immer häufig gebrauchte Terminologie unterscheidet grundsätzlich zwei Asthmaformen: auf der einen Seite das sogenannte extrinsische, durch Allergien ausgelöste und IgE-vermittelte Asthma und auf der anderen Seite das intrinsische, nicht-allergische Asthma. Diese Form der Unterscheidung wird jedoch zunehmend durch eine Phänotypisierung des Asthmas, die sich an Biomarkern für eine gezielte Behandlung orientiert, ergänzt [12].

Die drei wichtigsten Phänotypen, die derzeit in der Literatur diskutiert werden, sind das allergische Asthma, das eosinophile Asthma und das Th2-dominierte Asthma. Diese verschiedenen Formen kommen nicht ausschließlich isoliert vor, sondern überschneiden sich häufig [13].

Ein komplexer humoraler und zellulärer immunologischer Prozess liegt beim Asthma der Atemwegsentzündung zugrunde. Insbesondere T-Helfer-Zellen, welche als immunologisch kompetente Zellen verschiedene inflammatorische Prozesse vermitteln, steuern die immunologischen Mechanismen. Zudem wird die chronische Atemwegsentzündung durch ein komplexes Netzwerk von Effektorzellen und deren Zytokinen kontrolliert und aufrechterhalten. Immuneffektorzellen wie Eosinophile, Makrophagen, aktivierte Monozyten, Neutrophile, T-Lymphozyten und Mastzellen infiltrieren die Submukosa im Rahmen der asthmatischen Entzündung. Es ist bereits lange bekannt, dass sowohl diese infiltrierenden Zellen als auch gewebständige Zellen, wie Atemwegsepithelzellen, Atemwegsendothelzellen und Bronchialmyozyten durch gesteigerte Expression und Freisetzung von Mediatoren wie Zytokinen und Prostanoiden den Verlauf und das Ausmaß der Atemwegsentzündung beeinflussen

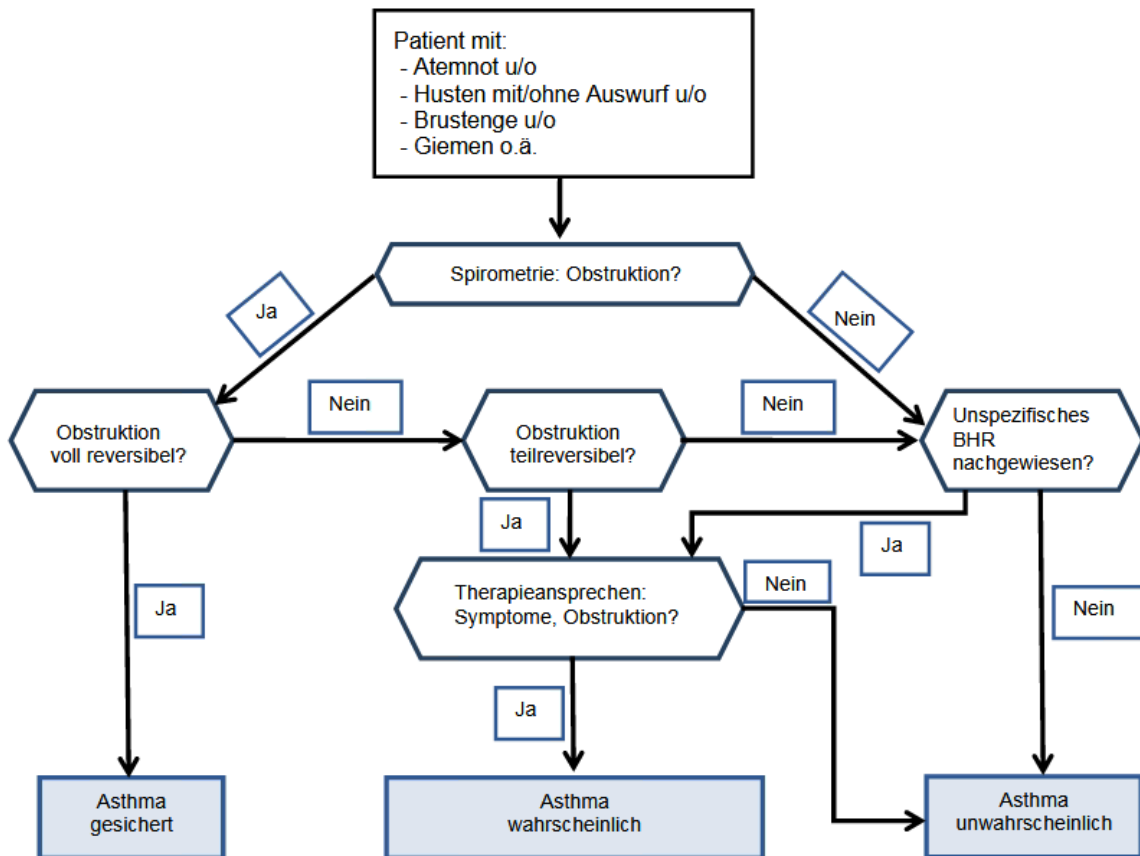
[14]. Nach Kontakt mit antigenpräsentierenden Zellen differenzieren sich naive CD4<sup>+</sup>T-Zellen (Th0-Zellen) entweder in einen Th1-Phänotyp mit dominierender zytotoxischer zellulärer Immunantwort (Interleukin (IL)-2-, IL-12-,  $\gamma$ -Interferon-, IgG-Produktion) oder in einen Th2-Phänotyp. Die sezernierten Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 induzieren die IgE-Produktion in B-Lymphozyten, IL-9 führt zu einer Rekrutierung und Differenzierung von Mastzellen und IL-5 hat eine bedeutende Rolle bei der Produktion, Differenzierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten im Knochenmark [15]. Den Th2-Zellen kommt somit eine zentrale Rolle in der asthmatischen Entzündungsreaktion zu. Die freigesetzten Mediatoren (Zytokine und Prostaglandine) halten die Entzündungsvorgänge aufrecht und führen schließlich im Verlauf zum strukturellen Umbau der Atemwege mit Epithelschädigung und Bronchialwandverdickung (Atemwegsremodeling) [14] [16].

### **2.1.3. Diagnostik**

Grundlage der initialen Diagnostik eines Asthmas sollten eine sorgfältige Anamnese, einschließlich des Erfragens typischer Symptome, sowie eine körperliche Untersuchung zur Erfassung klinischer Befunde sein. Die Symptome, ebenso wie körperliche Untersuchungsbefunde, können sehr stark in zeitlichem Auftreten und in der Intensität variieren, sogar längere Phasen der Beschwerdefreiheit sind möglich. Diagnostisch wegweisend für ein Asthma können Husten, expiratorische Atemnebengeräusche wie Giemen und Brummen, Dyspnoe als auch Brustenge sein [13].

Zur Einschätzung der funktionellen Beeinträchtigung und zur Objektivierung der Atemwegsobstruktion erfolgt eine Lungenfunktionstestung [6]. Die wichtigsten, einerseits spirometrisch erfassbaren, Messwerte sind die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) und die relative Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub>/FVC (Tiffeneau-Index), andererseits die mittels Bodyplethysmographie zu ermittelnden Atemwegswiderstände und das intrathorakale Gasvolumen zur Objektivierung der Lungenüberblähung [17]. Funktionsanalytisch wird die variable und reversible Atemwegsobstruktion durch Reversibilitätstestung mittels Gabe von bronchodilatatorisch wirksamen Medikamenten erfasst. Ein positiver Reversibilitätstest liegt bei einem FEV<sub>1</sub>-Anstieg um mindestens 12 % des

Ausgangswertes und einer Steigerung von mindestens 200 ml vor. Dies macht die Diagnose eines Asthmas wahrscheinlich. Eine vollständige Reversibilität, also eine weitgehende Normalisierung der Lungenfunktion, sichert die Asthmadiagnose. Die Methode der Reversibilitätstestung stellt somit die Basis für die Diagnosestellung beim Asthma dar (vgl. Abbildung 2) [13].



**Abbildung 2:** Klinischer Algorithmus zur Asthmadagnostik [7].

Die Erfassung des intrathorakalen Gasaustausches mittels Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) eignet sich besonders zur differentialdiagnostischen Abgrenzung eines Asthmas von der COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung), da der Gasaustausch üblicherweise beim Asthma nicht pathologisch verändert ist [13].

Auch die regelmäßige häusliche Messung des PEF (Expiratorischer Spitzenfluss) wird zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Asthmakontrolle empfohlen [6].



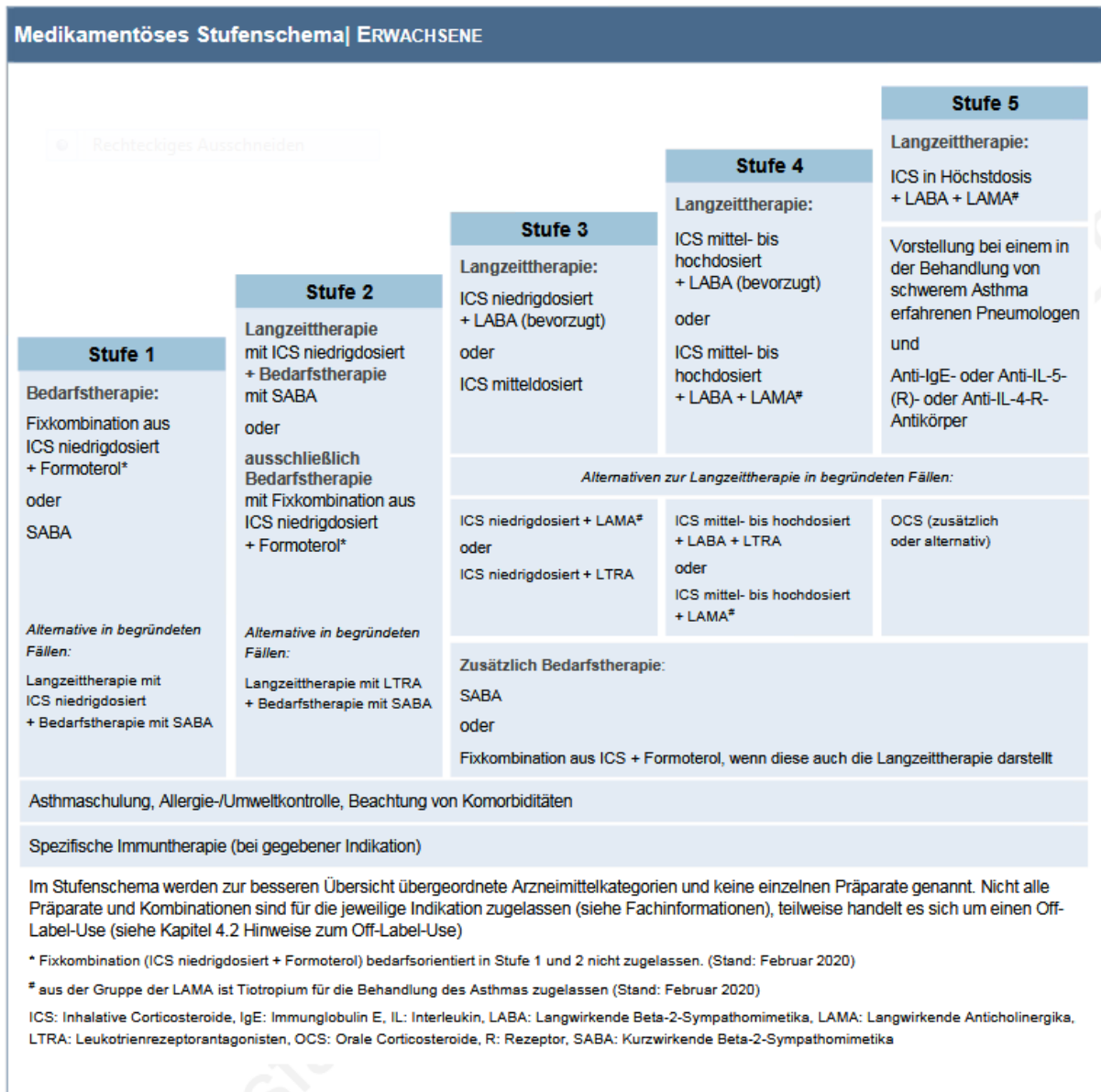
Ein besonderer Stellenwert in der Asthmediagnostik kommt der Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) als nichtinvasiver Biomarker der Atemwegsentzündung zu. Bei Patienten mit Asthmasymptomen wurden hohe FeNO-Werte in Korrelation mit Typ2-dominierter Inflammation gefunden [18] [19]. Dieses Wissen kann man therapeutisch nutzen, da bekannt ist, dass Patienten mit Typ2-dominierter Inflammation sehr gut auf die Behandlung mit Steroiden ansprechen [20]. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten, die sich unter Therapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden befinden und klinisch stabil sind, jedoch trotzdem hohe FeNO-Werte aufweisen, die inhalative Therapie nicht reduzieren sollten. Im Umkehrschluss können erhöhte FeNO-Werte unter inhalativer Glukokortikoidtherapie auf mangelnde Therapieadhärenz hinweisen [21]. Insgesamt kann die Messung der Atemwegsinflammation mittels FeNO ein wertvoller Baustein in der Diagnostik und im Therapiemanagement sein.

Auch die Labordiagnostik ist im Hinblick auf eine personalisierte Asthmathherapie sinnvoll. Insbesondere die Bestimmung der Eosinophilenkonzentration im Blut (Absolutwert/ $\mu$ l) ist aufgrund der Korrelation mit Eosinophilen im Sputum von Bedeutung und kann direkte therapeutische Konsequenzen haben. Bei jedem neu diagnostizierten Asthma ist zudem eine allergologische Stufendiagnostik, einschließlich der Bestimmung des spezifischen IgEs und des Gesamt-IgEs im Serum, erforderlich, da eine allergische Sensibilisierung der häufigste Auslöser für die Erkrankung ist. Zudem sind die Gesamt-IgE-Konzentration sowie der Nachweis eines perennialen Allergens für die Planung einer Anti-IgE-Therapie wichtig.

#### **2.1.4. Therapie**

Die Therapie des schweren Asthmas erfolgt, entsprechend den aktuellen Empfehlungen der „Global Initiative for Asthma“ (GINA) und der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma“ (NVL), als Stufentherapie und hat die Suppression der asthmatischen Entzündung, die Reduzierung der bronchialen Hyperreagibilität und Atemwegsobstruktion, die Abnahme der Exazerbationsfrequenz und eine Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel [13].

Das Prinzip der Stufentherapie beruht auf der Möglichkeit, die Therapie im Verlauf intensivieren zu können, falls mit dem aktuellen Asthmamanagement keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden kann. Sollte sich die Erkrankung hingegen über einen längeren Zeitraum bei guter Asthmakontrolle stabil zeigen, kann die Therapie schrittweise reduziert werden. Grundsätzlich besteht das Ziel der medikamentösen Therapie in der Suppression der asthmatischen Entzündung mit Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität und Reduzierung der Atemwegsobstruktion [22]. Die Medikamente werden in sogenannte Controller, Dauermedikamente zur Langzeitkontrolle, und Reliever, schnellwirksame Bedarfsmedikamente, unterteilt [23]. Die Heterogenität des Asthmas, als auch die individuelle Variabilität der Erkrankung im Verlauf müssen bei der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die eingesetzte Medikation und die entsprechende Dosierung orientiert sich bei der Erstdiagnose am Schweregrad des Asthmas und am Grad der Asthmakontrolle bei bereits therapierten Patienten (vgl. Abbildung 3) [13].



**Abbildung 3:** Asthmastufentherapie bei Erwachsenen [24].

Eine Besonderheit obstruktiver Atemwegserkrankungen ist die Möglichkeit der inhalativen Applikation der meisten Medikamente. Dies ermöglicht hohe topische Konzentrationen mit rascherem Wirkeintritt bei relativ niedrigen Wirkstoffmengen und weniger systemischen Nebenwirkungen.

Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Patienten erreicht jedoch trotz maximaler antientzündlicher und antiobstruktiver Therapie keine ausreichende Asthmakontrolle und erfüllt laut aktueller NVL-/GINA-Definition ab Stufe 5 die Kriterien für ein schweres Asthma. Diese Patienten sind auf weiterführende Therapiemöglichkeiten angewiesen.

Diese Zusatzoptionen können zum einen die Gabe systemischer Glukokortikosteroide, zum anderen die Therapie mit bestimmten monoklonalen Antikörpern sein [25]. Neben der Asthmakontrolle ist die Vermeidung möglicher Nebenwirkungen ein wichtiges Therapieziel. Laut aktueller Empfehlung ist daher die nebenwirkungsarme Therapie mit Antikörpern der Gabe von nebenwirkungsreichen Kortisonpräparaten, trotz hoher Therapiekosten, vorzuziehen [26]. Die Antikörpertherapien werden daher in der klinischen Praxis weiterhin an Bedeutung zunehmen. Für eine spezifische Antikörperbehandlung allerdings, von der der Patient profitiert, ist die genaue Phänotypisierung, einschließlich einer detaillierten Anamnese und der Testung auf bestimmte Biomarker notwendig, ganz im Gegensatz zur unspezifischen Kortisontherapie [26].

## **2.2. Schweres Asthma**

Die Mehrheit der Patienten kann mit der oben dargestellten Standardtherapie erfolgreich behandelt werden. Jedoch bei 10-20% der Patienten ist das Asthma trotz maximaler und leitliniengerechter Therapie nur teilweise kontrolliert oder sogar unkontrolliert.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bemühte sich im Jahr 2010 um eine Definition des Schweren Asthmas [27]. Es wurde empfohlen, das schwere Asthma in drei Untergruppen zu unterteilen. Klasse I umfasst das unbehandelte schwere Asthma, welches sich durch eine bisher fehlende medikamentöse Therapie auszeichnet. Klasse II beschreibt ein sogenanntes schwierig zu behandelndes Asthma, bedingt durch persistierende Trigger, Komorbiditäten oder mangelnde Therapieadhärenz. Bei der Klasse III handelt es sich um das tatsächlich therapierefraktäre schwere Asthma, bei dem trotz korrekter und leitlinientreuer Anwendung hochdosierter Basistherapeutika keine adäquate Asthmakontrolle erreicht werden kann. Die Möglichkeit der Therapie mit Biologicals sollte demzufolge Patienten vorbehalten sein, bei denen Asthma eindeutig diagnostiziert worden ist, eventuelle Komorbiditäten behandelt, persistierende Asthmatrigger und mangelhafte Therapieadhärenz ausgeschlossen wurden [27].

Die Kriterien für die aktuellere Definition eines schweren Asthmas wurden im Jahr 2014 durch die internationalen Fachgesellschaften der European Respiratory Society (ERS)

und der American Thoracic Society (ATS) präzisiert [4] [74]. Dieser Begriffsbestimmung zufolge müssen folgende Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose eines schweren Asthmas stellen zu können:

- Patienten müssen unter einer Hochdosis-Therapie mit ICS sein und mindestens einem zusätzlichen Controller (LABA, Montelukast oder Theophyllin) oder
- Orale Glukokortikoide mehr als 6 Monate pro Jahr einnehmen.

Des Weiteren muss einer der folgenden Punkte zutreffen bzw. würde bei Reduzierung der gegenwärtigen Therapieintensität eintreten:

- Nicht gut kontrolliertes Asthma (ACT<20 oder ACQ>1,5),
- Mindestens zwei Exazerbationen in den letzten 12 Monaten,
- mindestens eine schwere Exazerbation mit Krankenhausbehandlung oder Beatmungsnotwendigkeit in den letzten 12 Monaten
- FEV<sub>1</sub> <80% des Sollwertes bei eingeschränktem Tiffeneau-Index.

Eine Tagesgesamtdosis Beclomethasonäquivalent  $\geq 2000\mu\text{g}$  wird gemäß ERS/ATS Konsensus 2014 als Hochdosis-ICS-Therapie definiert.

Asthma, insbesondere das schwere Asthma, ist keine homogene Erkrankung, sondern zeichnet sich durch seine Heterogenität aus, das heißt, es setzt sich aus verschiedenen Phänotypen zusammen [28]. Ein Phänotyp wird definiert als das charakteristische Erscheinungsbild eines Organismus, welches durch das Zusammenwirken von Erbanlagen und Umwelteinflüssen ausgeprägt wird (Merriam Webster's Dictionary 2008).

Mithilfe von Clustertechniken wurden beim Asthma verschiedene Phänotypen identifiziert. Zu Beginn basierten die Untersuchungen auf gemeinsam klinisch auftretenden Charakteristika (z.B. Lungenfunktion, Schwere der Obstruktion, Reversibilität der Obstruktion, Alter bei Erstmanifestation) oder auf Faktoren, die mit dem Asthma assoziiert sind bzw. dieses auslösen können (u.a. Medikamentenunverträglichkeiten, Allergien, Übergewicht, körperliche oder psychische Belastung). Doch zunehmend erfolgte auch eine Differenzierung im Hinblick auf pathophysiologische Charakteristika, wie eine von eosinophilen

Granulozyten oder Th2-dominierte Entzündungsreaktion [29]. Für den klinischen Alltag nimmt die weitere Erforschung nichtinvasiver Biomarker zur Unterscheidung der Phänotypen einen besonderen Stellenwert ein. Insgesamt bilden diese Weiterentwicklungen und die Differenzierung molekularer und zellulärer Merkmale die Grundlage für individuelle Behandlungsoptionen von schwerem therapierefraktärem Asthma [30].

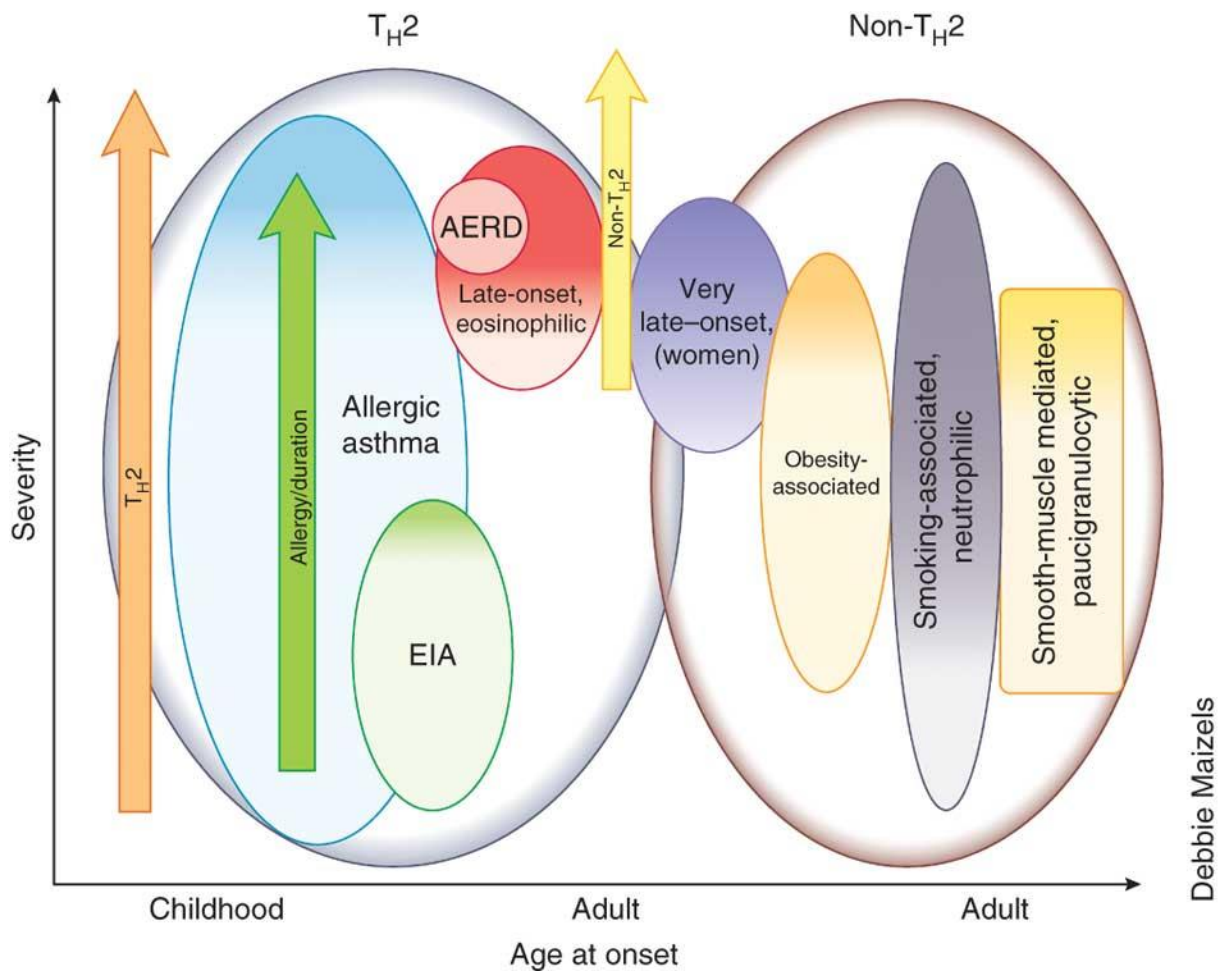
### **2.3. Phänotypen des schweren Asthmas und spezifische Therapieoptionen**

Zunächst kann das Asthma bronchiale in die zwei übergeordneten Kategorien Th2-assoziiertes und Nicht-Th2-assoziiertes Asthma eingeteilt werden [31] [29] [32] [11] (vgl. Abbildung 4).

Mehr als die Hälfte aller Asthmatiker scheint ein Th2-assoziiertes Asthma aufzuweisen. Im Allgemeinen ist dieses gekennzeichnet durch eine eosinophile Entzündung, ein gutes Ansprechen auf Kortikosteroide sowie durch ein atopisches Geschehen [29] [32]. Dieser breit gefassten Kategorie werden Phänotypen wie das allergische Asthma, das eosinophile Asthma, das Th2-dominierte Asthma und das Anstrengungsasthma zugeordnet [32] [11].

Über die Subgruppe des Nicht-Th2-vermittelten Asthmas ist vergleichsweise wenig bekannt, obwohl diese Gruppe einen großen Anteil der Asthmatiker auszumachen scheint. Hinweisend hierfür ist das fehlende Ansprechen nicht-phänotypisierter Patienten auf spezifische, gegen Th2-Zytokine gerichtete, Therapien. Es ist anzunehmen, dass bestimmte Subgruppen an Patienten ein Asthma in Abwesenheit einer Th2-vermittelten Entzündungsreaktion entwickeln [11]. Dem Nicht-Th2-vermittelten Asthma werden unter anderem das mit Übergewicht-assoziierte Asthma und das neutrophile Asthma zugeordnet.

Obwohl es bisher keine endgültige und einheitliche Definition der verschiedenen Phänotypen gibt, werden im Folgenden die wichtigsten in der Literatur diskutierten Phänotypen mit den jeweiligen spezifischen Therapieoptionen ausführlicher dargestellt (vgl. Abbildung 4).



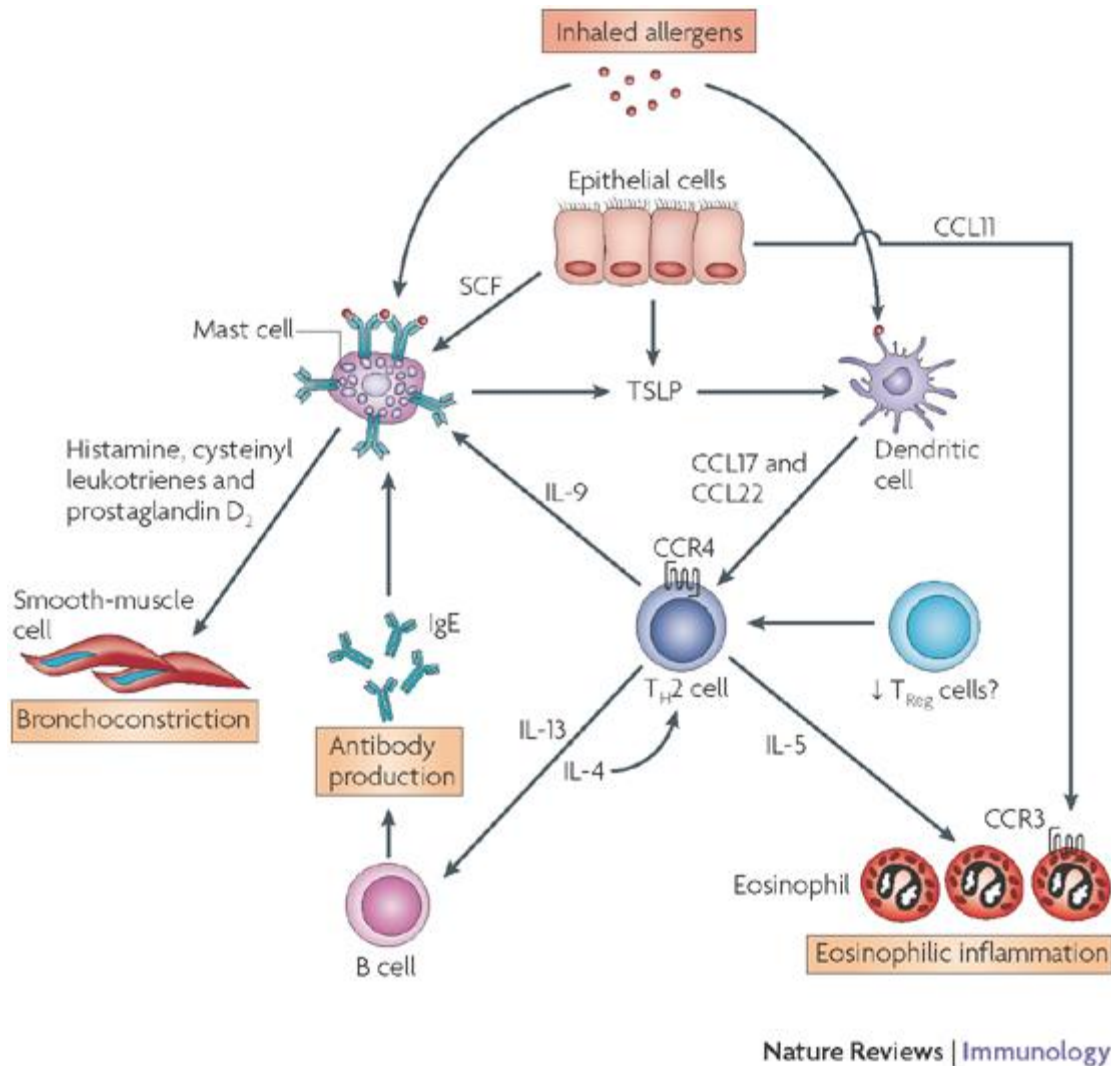
**Abbildung 4:** Theoretische Gruppierung der sich abzeichnenden Asthmaphänotypen, basierend auf der Unterscheidung zwischen T<sub>H</sub>2-assoziertem und Nicht-T<sub>H</sub>2-assoziertem Asthma [10].

### 2.3.1. Allergisches Asthma und die Anti-IgE-Therapie

Bei diesem Phänotyp spielt die IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp (Typ I) die entscheidende Rolle. Durch allergenspezifische B-Lymphozyten erfolgt die Bildung von IgE. Zu Beginn werden inhalierte Allergene von antigenpräsentierenden Zellen (APC) des Bronchialepithels, wie dendritischen Zellen oder Makrophagen, aufgenommen und prozessiert. Die immunogenen Epitope werden daraufhin an der Zelloberfläche in den regionären Lymphknoten naiven CD4<sup>+</sup>-T-Zellen (Th0-Zellen) präsentiert, welche nun vornehmlich in Th2-Zellen differenzieren und die Interleukine IL-4, IL-5 und IL-13 sezernieren. Interleukinvermittelt kommt es anschließend in den allergenspezifischen B-Lymphozyten zu einem Antikörper-Subtypenwechsel in Richtung IgE-Synthese ( $\epsilon$ -switch). Zudem wird die Ausreifung, Differenzierung und Aktivierung eosinophiler Granulozyten induziert [15]. IgE bindet unter anderem an

hochaffine IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener immunologischer Effektorzellen, wie zum Beispiel Mastzellen, eosinophile und basophile Granulozyten, dendritische Zellen und Makrophagen [33]. Auf diesem Wege wird eine allergenspezifische Sensibilisierung bewirkt, welche die Grundlage für das typische allergische Geschehen ist. Kommt es zum Zweitkontakt, binden die Allergene an IgE-Moleküle auf den sensibilisierten Effektorzellen. Durch die Quervernetzung („bridging“) von mindestens zwei IgE-Molekülen durch das Allergen wird die Aktivierung und Degranulation der Effektorzellen ausgelöst, sodass proinflammatorische Mediatoren, wie zum Beispiel Histamin, Prostaglandin D<sub>2</sub>, Leukotrien C<sub>4</sub> und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ausgeschüttet werden. Hierdurch wiederum wird die Synthese und Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren, wie IL-4, IL-5 und IL-13 getriggert [34] [35]. Diese Mediatoren fördern die Migration zirkulierender Effektorzellen (z.B. eosinophile und basophile Granulozyten) sowie Th2-Lymphozyten in das Gewebe der allergischen Reaktion. Auf diesem Wege entsteht an den Orten der allergischen Reaktion (z.B. Nase, Lunge) die für das allergische Asthma typische Entzündung, welche den charakteristischen Asthmasymptomen zugrunde liegt [36] (vgl. Abbildung 5).





**Abbildung 5:** Entzündungs- und Immunzellen der allergischen asthmatischen Entzündung [14].

In Deutschland ist seit Oktober 2005 der humanisierte, monoklonale Anti-IgE-Antikörper **Omalizumab** zur Behandlung des schweren allergischen Asthmas zugelassen und stellt somit erstmals die Möglichkeit einer phänotypspezifischen Asthmatherapie durch eine frühe Blockierung der IgE-vermittelten Entzündungskaskade dar [37]. Durch die Bindung des Antikörpers an das Fc-Fragment zirkulierender IgE-Antikörper wird die Bindung freien IgEs an IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und anderen immunologischen Effektorzellen verhindert. Omalizumab senkt also den Serumspiegel an freiem IgE durch die Bildung von Omalizumab-IgE-Immunkomplexen (Trimere und Hexamere) [38]. In der Folge kommt es zu einer Herabregulierung des hochaffinen IgE-Rezeptors FcεRI auf Entzündungszellen in der Atemwegsschleimhaut [39]. Dadurch wird die Freisetzung

von Mediatoren aus Mastzellen reduziert und die weitere Rekrutierung und Migration von Entzündungszellen (v.a. eosinophiler Granulozyten) an den Ort der allergischen Entzündung verhindert. Die allergischen und asthmatischen Symptome sind in der Konsequenz deutlich geringer ausgeprägt [40] [41].

Die Fachinformation beschränkt den Einsatz von Omalizumab derzeit auf ein Gesamt-IgE von maximal 1500kU/l. Die Dosierung, sowie das Applikationsintervall werden anhand des prätherapeutischen IgE-Wertes und des Körpergewichts individuell bestimmt.

Omalizumab stellt also eine zusätzliche therapeutische Option für Kinder ab 6 Jahren und Erwachsene mit einem schweren allergischen Asthma dar, das durch eine leitliniengerechte Therapie der Stufe 4 nicht ausreichend zu kontrollieren ist. Für die Verordnung müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Nachweis einer Allergie gegenüber eines perennialen Aeroallergens
- häufige Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen
- mehrfach dokumentierte schwere Asthma-Exazerbationen trotz täglicher Therapie mit einem hochdosierten inhalativen Glukokortikosteroid (ICS) und einem langwirksamen inhalativen  $\beta_2$ -Agonisten (LABA)
- eine reduzierte Lungenfunktion mit einem  $FEV_1 < 80\%$  des Sollwertes (Ausnahme Kinder unter 12 Jahren).

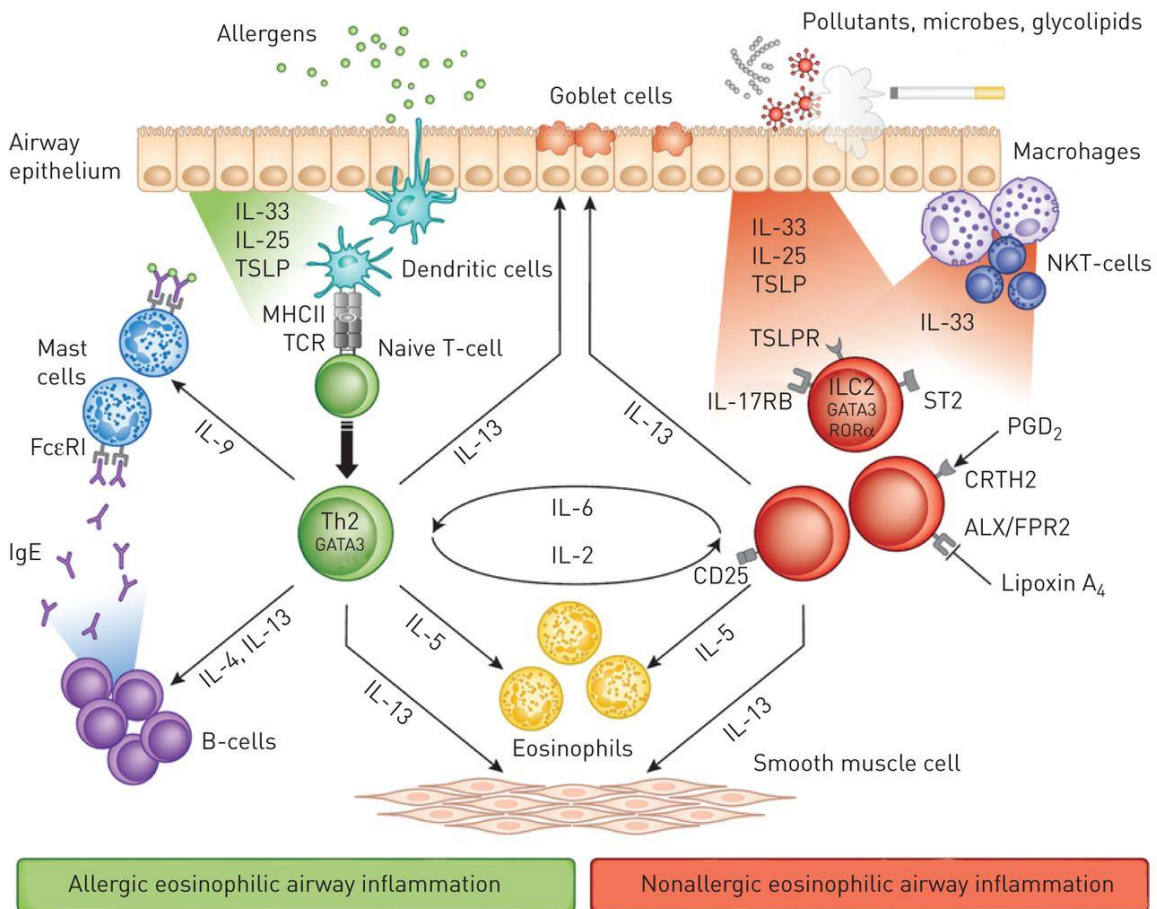
Nicht alle Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen, sprechen auf eine Therapie mit Omalizumab an. Daher sollte der Therapieerfolg nach vier bis maximal sechs Monaten Antikörpertherapie evaluiert werden. Bei Ineffektivität der Therapie sollte diese wieder beendet werden.

### **2.3.2. Eosinophiles Asthma und die Anti-IL-5-Therapie**

Dieser Subphänotyp ist durch eine ausgeprägte, von eosinophilen Granulozyten dominierte, Entzündung der Atemwege charakterisiert. Es hat sich gezeigt, dass die Infiltration der Atemwegsmukosa mit eosinophilen Granulozyten ein spezifisches Charakteristikum der asthmatischen Entzündungsreaktion darstellt. Somit spielen eosinophile Granulozyten als immunologische Effektorzellen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des Asthmas. Sie exprimieren ein breites Spektrum an

proinflammatorischen und zytotoxischen Substanzen (u.a. Major Basic Protein (MBP), Eosinophilic Cationic Protein (ECP) und Matrix-Metalloproteasen (MMP)), welche vielfältige biologische Effekte haben. Sie schädigen direkt die Epithelzellen, erhöhen die Permeabilität der Gefäße, steigern die bronchiale Hyperreagibilität und führen zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur. Darüber hinaus kommt es zu einer Degranulation von Mastzellen und zur Rekrutierung weiterer eosinophiler Granulozyten [16].

Bei Patienten mit überwiegend eosinophiler Entzündung finden sich erhöhte Spiegel von Interleukin-5 im Blut, das eine essentielle Rolle bei der Produktion, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und dem Überleben eosinophiler Granulozyten spielt [42]. Diese Schlüsselstellung in der Pathogenese des Asthmas lässt das Interleukin-5 zu einem attraktiven und zudem relativ asthmaspezifischen Ziel einer therapeutischen Intervention bei eosinophilem Asthma werden [16].



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung allergisches vs. nicht-allergisches Asthma [43].

Eosinophiles Asthma ist assoziiert mit häufigen Asthmaexazerbationen [44] und eher irreversibler Atemwegsobstruktion durch eine Entzündung der distalen Atemwege mit daraus resultierender Lungenüberblähung. Gehäuft findet sich bei den Patienten mit dominierender eosinophiler Komponente eine gleichzeitig bestehende chronische Sinusitis. Allergien spielen eher eine untergeordnete Rolle [45] [46].

Patienten dieses Phänotyps benötigen zur Kontrolle ihres Asthmas häufig OCS, welches zu schweren Nebenwirkungen, wie Osteoporose und Diabetes, sowie einer deutlich reduzierten Lebensqualität führen kann [47].

**Mepolizumab** war der erste Anti-IL5-Antikörper, der seit Anfang 2016 als Zusatzbehandlung des schweren therapierefraktären eosinophilen Asthmas in Deutschland zugelassen wurde. Seit Anfang 2017 ist zudem der Anti-IL-5-Antikörper **Reslizumab** verfügbar. Bei beiden handelt es sich um humanisierte, monoklonale Antikörper, welche mit hoher Affinität an zirkulierendes Zytokin IL-5 binden. Somit wird die Bindung des humanen IL-5 an die  $\alpha$ -Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes (IL-5R $\alpha$ ), der auf der Zelloberfläche eosinophiler Granulozyten exprimiert wird, blockiert, sodass die IL-5-Signaltransduktion gehemmt wird. In der Folge kommt es zu einer Reduzierung der Eosinophilenkonzentration im gesamten Organismus [48].

Gemäß der Fachinformation wird Mepolizumab alle vier Wochen in einer einheitlichen, gewichtsunabhängigen Dosis subkutan appliziert, Reslizumab wird dagegen in gewichtsadaptierter Dosierung alle vier Wochen intravenös infundiert [49].

Klinische Studien haben für beide Substanzen eine Senkung der Bluteosinophilen, der Exazerbationsrate und der Dosis an systemischen Steroiden gezeigt. Ebenso konnte eine verbesserte Asthmakontrolle und nicht zuletzt eine effektive lungenfunktionelle Verbesserung bei Patienten mit schwerem refraktärem Asthma nachgewiesen werden [50] [51] [52] [53].

Ein weiterer, seit dem Jahr 2018 zugelassener, humanisierter, monoklonaler Antikörper, der den IL-5-Signalweg moduliert, ist **Benralizumab**. Im Gegensatz zu Mepolizumab und Reslizumab bindet Benralizumab spezifisch an die  $\alpha$ -Untereinheit des IL-5-Rezeptors (IL-5R $\alpha$ ). Dadurch wird die Bindungsstelle des IL-5 am

Eosinophilen blockiert und der Signalweg unterbrochen. Der Antikörper wird in gewichtsunabhängiger, einheitlicher Dosis subkutan appliziert. Die ersten 3 Spritzen erfolgen in einem Vier-Wochen-Intervall, danach werden achtwöchentliche Abstände beibehalten. Es hat sich gezeigt, dass durch die Behandlung mit Benralizumab die Eosinophilenkonzentration, die Häufigkeit an Exazerbationen und der Bedarf an OCS signifikant gesenkt werden konnte [54]. Zudem wiesen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma unter Behandlung mit Benralizumab eine signifikant verbesserte Lungenfunktion auf [55, 56].

Der Effekt einer Anti-IL-5-Therapie zeigt sich, ähnlich wie bei Omalizumab, meist binnen der ersten 4 Monate nach Therapiebeginn. Sollte innerhalb dieses Zeitraumes keine relevante Besserung eingetreten sein, lautet die allgemeine Empfehlung, die Therapie zu beenden [49].

Ab welchem Grenzwert der Bluteosinophilen-Konzentration von einer „Bluteosinophilie“ gesprochen werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand der Diskussion. Die Kriterien zur Definition eines eosinophilen Asthmas unterschieden sich in den vergangenen Zulassungsstudien für gegen IL-5 gerichtete Antikörper und bewegten sich in einem Bereich von  $\geq 150$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut bei gleichzeitigem Nachweis von 300 Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut im vergangenen Jahr (Mepolizumab) und  $\geq 400$  Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut (Reslizumab). Im Rahmen der Indikationsstellung wird jedoch ein zweimaliger Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut in den letzten 12 Monaten angestrebt werden, um das Vorhandensein eines eosinophilen Asthmas zu verifizieren. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass eine Therapie mit systemischen Glukokortikoiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringert. Generell gilt: je höher die Zahl der Eosinophilen/ $\mu\text{l}$  Blut ist, desto besser ist in der Regel die Ansprechrate auf eine Anti-IL-5-Therapie [13].

### **2.3.3. Th2-dominiertes Asthma und die Anti-IL-4/-13-Therapie**

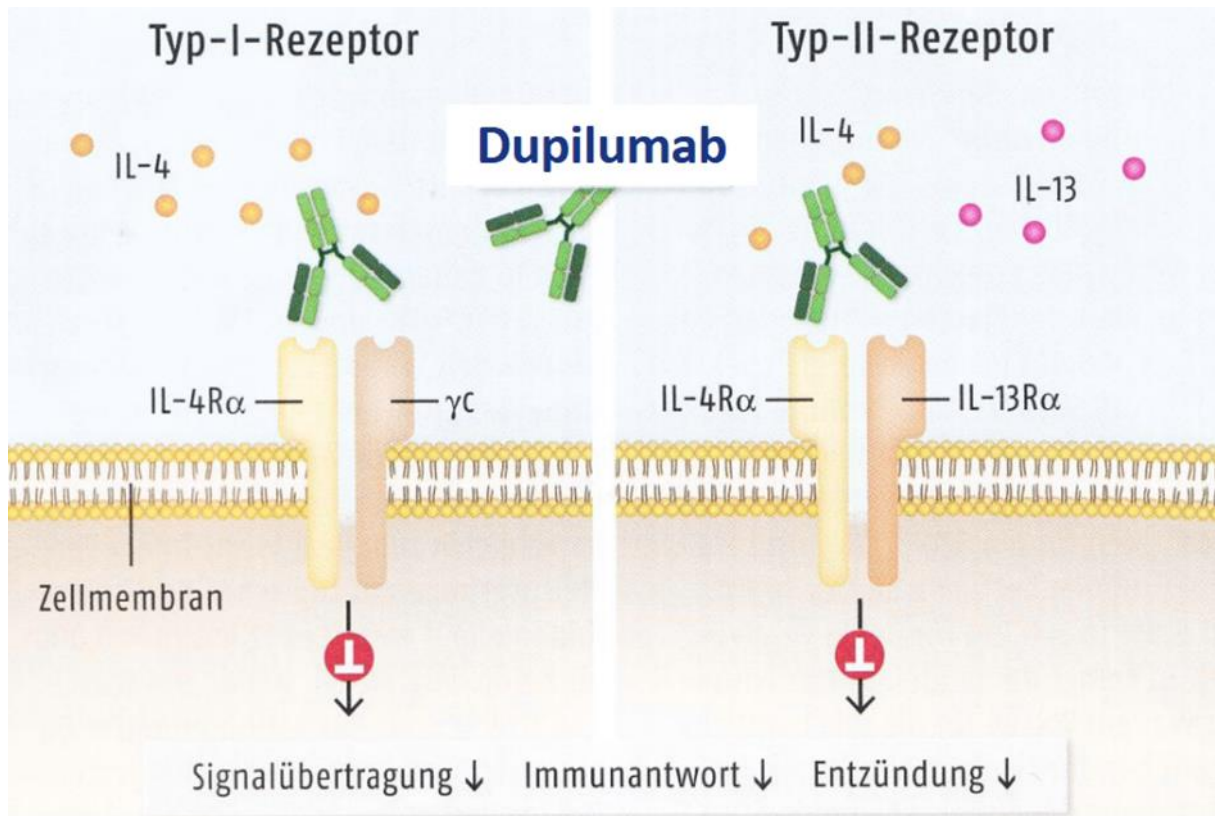
Der zentrale Mediator der Th<sub>2</sub>-dominierten Entzündung in den Atemwegen ist das Interleukin-13. Es wird angenommen, dass bei bis zu 50% der Asthmapatienten die Entzündung der Atemwege von IL-13 dominiert ist.

Der Botenstoff wird von T<sub>h</sub>2-Zellen sezerniert und bewirkt unter anderem in B-Lymphozyten einen Isotopenwechsel in Richtung IgE, welches wiederum für die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren aus Effektorzellen verantwortlich ist.

Zudem fördert IL-13 die Migration und das Überleben eosinophiler Granulozyten und erhöht die Sekretproduktion im Atemwegsepithel [57] [58]. Jedoch induziert IL-13 auch pathophysiologische Mechanismen des Asthmas auf eine Weise, die unabhängig von IgE und Eosinophilen zu sein scheint. Dem Mediator wird eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung bronchialer Hyperreagibilität und der Aktivierung und Proliferation von Fibroblasten, mit Atemwegsremodeling in der Folge, zugeschrieben [59]. Insbesondere das extrazelluläre Matrixprotein Periostin, dessen Bildung in den Atemwegsepithelien und den Lungenfibroblasten durch IL-13 und IL-4 induziert wird, scheint als Botenstoff für das Atemwegsremodeling mitverantwortlich zu sein [60].

Seit Mai 2019 ist der humane, monoklonale Antikörper Dupilumab zur Behandlung von Asthmapatienten ab einem Alter von 12 Jahren in Deutschland zugelassen. Dieser bindet nach subkutaner Injektion an die IL-4-Rezeptoruntereinheit  $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ ), welche sowohl eine Untereinheit des IL-4-Typ I-Rezeptors, als auch des IL-4-Typ II-Rezeptors ist. In der Konsequenz wird der IL-4-Signalweg, ebenso wie die IL-13-Signaltransduktion blockiert, da beide Zytokine ihre Wirkung über diesen Rezeptortyp entfalten [61] (Abbildung 7). Die initiale Applikation erfolgt 14tägig, initial in einer Dosierung von 600mg, alle weiteren Gaben erfolgen in einer Dosierung von 300mg. Auch hier ist die Evaluation nach 4 Monaten Therapie vorgesehen.

In klinischen Studien konnte bei Asthmapatienten durch die Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo eine signifikant reduzierte Exazerbationsrate, eine Verbesserung der Lungenfunktionswerte, sowie Bedarfsreduzierung an SABA erreicht werden [62] [63].



**Abbildung 7:** Schema der Wirkung von Dupilumab am IL-4-Rezeptor [64].

## 2.4. Wahl des Biologikums

Eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab wird für Patienten mit schwerem allergischem Asthma empfohlen. Dieser Phänotyp zeichnet sich durch einen früheren Krankheitsbeginn, ein erhöhtes Gesamt-IgE (>75U/l), eine Bluteosinophilenvermehrung und durch allergische Begleiterkrankungen aus. Der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen ein perenniales, für den Patienten nicht vermeidbares, Aeroallergen ist Voraussetzung für eine zulassungsgerechte Anwendung von Omalizumab [49].

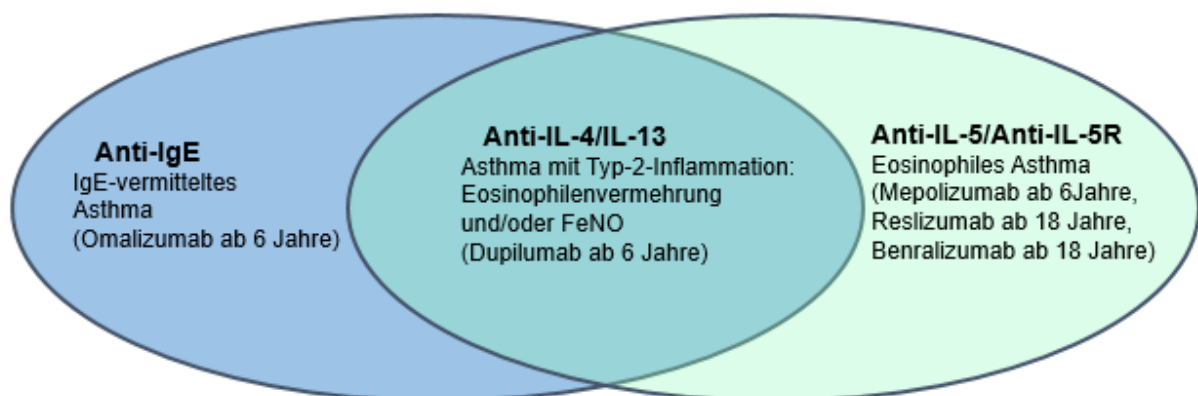
Bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zeigt die Therapie mit einem der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab eine gute Wirksamkeit. Prädiktoren für die klinische Wirksamkeit eines dieser Biologicals sind eine ausgeprägte Eosinophilie, ein eher niedriges Gesamt-IgE, eine hohe Exazerbationsrate, und das gleichzeitige Vorhandensein einer Polyposis nasi mit einer Einschränkung oder dem völligen Verlust des Geruchs- und/oder des Geschmackssinns. Überwiegend liegt im Vergleich zum allergischen Asthma ein



späterer Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter vor [68]. Allergien spielen beim typischen Anti-IL-5-Patienten eine untergeordnete Rolle.

Der Antikörper Dupilumab ist als zusätzliche Therapieoption bei schwerem Asthma für Patienten, deren Erkrankung eine Typ-2-Inflammation aufweisen, zugelassen. Charakteristisch hierfür sind eine erhöhte Eosinophilenzahl (>150 Eos/ $\mu$ l) im Blut und/oder eine erhöhte Stickstoffmonoxid-Konzentration (>25 ppb) im Exhalat. Interessant ist eine Dupilumab-Therapie für Asthma-Patienten auch aufgrund der positiven Effekte auf typische Asthma-Komorbiditäten wie Neurodermitis oder chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen [69] [70].

Die individuelle Ausprägung der einzelnen Parameter mit Überlappung der Patientenspektren kann dazu führen, dass für Patienten mehr als nur eine Therapieoption infrage kommt (Abbildung 8). In solchen Fällen ist es möglich, die Therapie mit einem Antikörper zu beginnen und bei Nichtansprechen nach vier Monaten auf einen anderen Antikörper zu wechseln [71].



**Abbildung 8:** Welches Biologikum für welchen Patienten? [72]



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Die Patientendaten, die im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet werden, entstammen alle dem klinischen Register für Patienten mit schwerem Asthma, das vom German Asthma Net (GAN), einem gemeinnützigen Verein, ins Leben gerufen wurde. Das Ziel der Etablierung eines solchen Registers ist die Evaluierung der derzeitigen Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma, die zugrunde liegenden Mechanismen der Atemwegsentzündung besser erkennen und verstehen zu können und in der Konsequenz die therapeutische Versorgung dieser Patientengruppe zu optimieren. Da die Zahl der Patienten mit einem schweren Asthma anteilig an einem einzelnen Zentrum eher gering ist, haben sich hierfür mehrere Zentren (Kliniken und Praxen) zusammengeschlossen.

Aktuell sind am klinischen Register schweres Asthma 83 Zentren in Deutschland beteiligt und es konnten bis zum Zeitpunkt dieser Datenauswertung (Stichtag Ende Dezember 2019) bereits 1740 Patienten aufgenommen werden.

Für die Aufnahme in das Register mussten die Kriterien für das Vorliegen eines schweren Asthmas erfüllt sein. Die Aufnahmekriterien sind bewusst sehr weit gefasst und können den untenstehenden Abbildungen entnommen werden (vgl. Abbildung 9 / Abbildung 10, Quelle: [www.germanasthmanet.de](http://www.germanasthmanet.de)).

### **Definition schweres Asthma - Erwachsene**

**Entweder** hohes Therapieniveau **(A)**, d.h. Stufe IV DGP- oder Stufe V GINA-Leitlinie **oder** mittleres Therapieniveau mit unzureichender Symptomkontrolle **(B)**:

#### **(A) Hohes Therapieniveau:**

- a a. Dauertherapie mit hochdosiertem inhalativem Steroid ( $\geq 1000 \mu\text{g}$  BDP (Pulver) oder Äquivalent) in Kombination mit LABA oder Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) oder Theophyllin oder
- b b. Dauertherapie mit oralen Steroiden (OCS)  $\geq 3$  letzte Monate unabhängig von der Begleittherapie oder
- c c. Therapie mit monoklonalen Antikörpern unabhängig von der Begleittherapie

#### **(B) Mittleres Therapieniveau**

- a. Dauertherapie mit mittel- bis hochdosiertem ICS ( $\geq 500 \mu\text{g}$  BDP (Pulver) oder Äquivalent) in Kombination mit LABA oder Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) oder Theophyllin und
- b. und unzureichende Symptom-Kontrolle:
  - (I)  $\geq 3$  x pro Woche Asthmasymptome oder Einsatz von Bedarfsmedikation; oder
  - (II) eingeschränkte Aktivität wegen Asthma; oder
  - (III) jedwede Asthmasymptome in der Nacht; oder
  - (IV) Exazerbation(en)  $\geq 1$  im vergangenen Jahr mit  $\geq 3$  Tagen OCS-Therapie; oder
  - (V) eingeschränkte Lungenfunktion:  $\text{FEV}_1 < 80\%$  vom Soll

**Abbildung 9:** Definition schweres Asthma – Erwachsene (Quelle: GAN)

### **Definition schweres Asthma – Kinder und Jugendliche**

Die Kriterien von schwerem bzw. schwierigem Asthma bei Kindern und Jugendlichen gelten als erfüllt bei unzureichender Symptomkontrolle im letzten Jahr trotz (mittel-) hoher anti-inflammatorischer Dauertherapie:

**(A) Alter 6-18 Jahre, bei Einschluss;**

**(B) Diagnose Asthma bronchiale gestellt durch einen Arzt;**

**(C) Differenzialdiagnosen ausgeschlossen**

**(D) Gute Compliance und geschulte Inhalationstechnik**

**(E) Behandlung mit Biologikum zugelassen für die Therapie von schwerem Asthma (aktuell nur Omalizumab und Mepolizumab); oder**

Nachweis von:

- c. Positiver Bronchospasmyse ( $\geq 12\%$  Zunahme FEV1 nach SABA); oder
- d. signifikanter bronchialer Hyperreagibilität nach unspezifischer Provokation (z.B. mit MCh oder Laufband) nach ATS Kriterien (AJRCCM 2000)

**(F) Hohes Therapieniveau:**

- a. Dauertherapie mit hochdosiertem inhalativem Steroid (ICS), ( $>400 \mu\text{g}$  BUD-Äquivalent/ $>200 \mu\text{g}$  Fluticason alleine); oder
- b. Dauertherapie täglich mit mittel- bis hochdosiertem ICS, ( $\geq 400 \mu\text{g}$  BUD-Äquivalent/ $\geq 200 \mu\text{g}$  Fluticason) in Kombination mit langwirksamem Beta-Mimetikum (LABA) und/ oder Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) und/ oder Theophyllin; oder
- c. Therapie mit oralen Steroiden (OCS) fest  $\geq 3$  letzte Monate.

**(G) Unzureichende Asthma-Kontrolle:**

- a. Unzureichende Symptomkontrolle nach NVL in den letzten 4 Wochen:
  - $\geq 3$  x pro Woche Asthmasymptome oder Einsatz von Bedarfsmedikation; oder
  - eingeschränkte Aktivität wegen Asthma; oder
  - jedwede Symptome in der Nacht; oder
- c. Exazerbation(en)  $\geq 1$  im vergangenen Jahr, die Behandlung mit systemischen Steroiden und/ oder stationäre Behandlung erforderte(n); oder
- c. eingeschränkte Lungenfunktion: pathologischer Tiffeneau-Quotient oder FEV1 bei Einschluss.

**(H) Vorlage einer schriftlichen Einverständniserklärung (Erziehungsberechtigte).**

**Ausschlusskriterien:**

- Diagnose anderer obstruktiver oder systemischer Lungenerkrankungen (z.B. Cystische Fibrose, COPD) außer BPD bei Einschluss;
- andere angeborene Lungenerkrankungen oder Malformationen in den Atemwegen;
- andere wesentliche chronische Erkrankungen;
- angeborene oder erworbene Herzfehler mit signifikanten funktionellen Veränderungen.

**Abbildung 10:** Definition schweres Asthma – Kinder und Jugendliche (Quelle: GAN)

Die Patienten wurden im Rahmen eines regulären ambulanten Behandlungsbesuchs nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung in das Register aufgenommen. Die Erfassung der Daten erfolgte entweder im Rahmen der ambulanten Erstvorstellung, oder auch, im Falle der Behandlung mit einem Biologikum, zur Evaluation des Therapieverlaufes hierunter. Für das Register wurden nur die für die Behandlung routinemäßig erforderlichen klinischen Parameter erfasst, zusätzliche Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die Datenerhebung im Rahmen des Registers umfasst soziodemographische (z.B. Geschlecht, Geburtsdatum) sowie medizinische Angaben (z.B. Diagnose, Therapie, Verlauf), welche in einer nicht-öffentlichen Datenbank unter Einhaltung der geltenden Datenschutzrichtlinien gespeichert werden.

### **3.2. Versuchsablauf**

Routinemäßig erfolgte bei allen Patienten an der Universitätsmedizin Mainz eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Lungenfunktionsmessung, eine Blutentnahme sowie die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids. Zudem wurden den Patienten standardisierte Fragebögen (ACT, ACQ, MiniAQLQ) ausgehändigt.

Die Bestimmung des Asthmaschweregrades mittels Anamnese, Lungenfunktionsmessung, insbesondere des FEV<sub>1</sub>-Wertes, sowie der Auswertung der Fragebögen, beziehungsweise die Erfassung des Asthmakontrollgrades bei bereits erfolgter Behandlung, ermöglichte die Auswahl der für das Register geeigneten Patienten mit schwerem Asthma.

Im Rahmen der Blutentnahme wurden eine Gesamt-IgE-Bestimmung sowie eine Bestimmung des spezifischen IgEs mittels ImmunoCAP-Technologie vorgenommen. Die Allergiediagnostik basierte auf einer positiven Allergianamnese und dem Nachweis einer Sensibilisierung (Prick-Hauttest oder Serologie). In Bezug auf das Differentialblutbild war die quantitative Bestimmung der eosinophilen Granulozyten im Blut aufgrund der direkten therapeutischen Konsequenz von besonderer Bedeutung.

### 3.3. Asthmasymptome und Asthmakontrolle

Die **Asthmasymptome**, sowohl in Häufigkeit als auch in Intensität, wurden ausführlich in Anamnesegesprächen erfragt und mittels Fragebögen erfasst. Zu den häufigsten Asthmasymptomen zählen Luftnot bei Belastung und/oder in Ruhe, Brustenge, Giemen und Husten.

Um die **Asthmakontrolle** hinreichend beurteilen zu können, werden, ergänzend zur anamnestischen Erhebung und der Erstellung pulmonaler Funktionsbefunde, validierte Fragebögen zur Einschätzung herangezogen. Der Asthma Control Test (**ACT**) oder der Asthma Control Questionnaire (**ACQ**) bieten eine gute Möglichkeit, um leicht und ohne Hilfsmittel den aktuellen Grad der Asthmakontrolle zu erfassen sowie die Verlaufsbeurteilung zu unterstützen. Zu den fünf Kriterien, die im ACT abgefragt werden, gehören: Kurzatmigkeit, die Einschätzung der Asthmakontrolle durch den Patienten selbst, der Bedarf an Notfallmedikation, die Beeinträchtigung bei der Arbeit sowie nächtliches Erwachen durch Asthma beziehungsweise Husten. Jede der Fragen wird mit einem Punkt (schlecht) bis fünf Punkten (am besten) bewertet. Hat der Patient sein Asthma vollständig unter Kontrolle, ergibt sich demnach ein Wert von 25 Punkten. Die Grenze zwischen gut und schlecht kontrolliertem Asthma liegt bei einem Wert von 19 Punkten. Im Asthma Control Questionnaire wird nach nächtlichen Symptomen, täglichen Asthmabeschwerden, Einschränkung im Alltag durch das Asthma, Kurzatmigkeit und Pfeifen in der Brust gefragt (ACQ-5), der ACQ-7 ist um jeweils eine Frage zum Einsatz von Bedarfsmedikation und zum FEV<sub>1</sub> erweitert. Jede Frage wird von dem Patienten von 0 Punkten (niemals) bis zu 7 Punkten (sehr ausgeprägte Beschwerden) bewertet. Die Punkte werden anschließend addiert und der Durchschnitt hieraus errechnet. Ein ACQ-Wert von  $\geq 1.5$  deutet dabei auf ein unkontrolliertes Asthma hin. In regelmäßigen Abständen soll der Grad der Asthmakontrolle überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden oder gegebenenfalls eine Anpassung der Therapie (Reduzierung/Intensivierung) erforderlich ist. Im Rahmen dieser Dissertation wurde der ACQ-5 verwendet.

Der Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (**MiniAQLQ**) wurde entwickelt, um erfassen zu können, wie stark das Asthma die Lebensqualität und den Alltag des Patienten beeinflussen. Der MiniAQLQ besteht aus 15 Fragen, deren Inhalt sich auf

drei Dimensionen der Erkrankung bezieht: Asthmasymptome, Stimmung sowie soziale Beeinträchtigung. Der Patient hat jeweils sieben Antwortmöglichkeiten, die einer Skala von 1 (nie) bis 7 (sehr häufig) zugeordnet sind. Demzufolge zeigen hohe Werte des Gesamtscores eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität.

### **3.4. Lungenfunktionsdiagnostik**

Das Verfahren, welches für die Beurteilung der Lungenfunktion verwendet wurde, war die Bodyplethysmographie bei gleichzeitiger Durchführung spirometrischer Tests. Die Bodyplethysmographie, welche weniger stark von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist, erlaubt die Bestimmung des Atemwegwiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens. Sie ist daher geeignet, um eine eventuell bestehende Lungenüberblähung zu objektivieren. Außerdem wurde die funktionelle Reversibilität der Atemwegobstruktion mittels Bronchospasmodolysetest ermittelt.

Das Verfahren der Ganzkörperplethysmographie dient, ebenso wie das der Spirometrie, dem Nachweis bzw. Ausschluss einer endobronchialen Obstruktion. Mithilfe der Spirometrie werden hierfür statische und dynamische Lungenvolumina bestimmt. Das Fluss-Volumen-Diagramm ermöglicht bestimmte Aussagen über verschiedene Atemflussmaxima. Die Ganzkörperplethysmographie ermöglicht hingegen, ergänzend durch Messung von Atemfluss und Druckänderungen im gasdichten Raum, das Erstellen von Druck-Strömungskurven, wodurch sich dem Ohm'schen Gesetz zufolge die Resistance errechnen und sogenannte Resistanceschleifen erstellen lassen. Zur Charakterisierung des intrapulmonalen Gasaustausches dient die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO). Alle Werte, mit Ausnahme der Resistance, werden dabei in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht des Patienten ermittelt.

Zur Erfassung der Lungenfunktionsparameter erfolgte eine Ganzkörperplethysmographie. In einer abgeschlossenen gasdichten Kammer wurde jeweils eine Messung vor und 15 Minuten nach Inhalation eines Bronchospasmodolytikums durchgeführt. Der Patient atmet dabei sitzend über ein Mundstück Luft ein und aus, wobei die Nase durch eine Nasenklemme verschlossen wird. Jede Messung erfolgt in drei Phasen. Phase eins besteht aus ruhigem Ein- und Ausatmen zur Erfassung der Resistanceschleifen. Phase zwei besteht aus einer

Blockade des Atemflusses mit Hilfe einer Klappe und daraus resultierenden frustranen in- und expiratorischen Atembewegungen zur Erstellung einer Verschlussdruckkurve und zur Bestimmung des thorakalen Gasvolumens. In Phase drei wird der Patient gebeten, zunächst vollständig auszuatmen, um das expiratorische Reservevolumen zu bestimmen. Zur Bestimmung des inspiratorischen Reservevolumens wird er gebeten, maximal einzuatmen und anschließend, zur Bestimmung der Einsekundenkapazität, unter maximaler Kraftanstrengung forciert auszuatmen. Nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums erfolgt die Messung mit einem Abstand von ungefähr 15 Minuten erneut.

Bei der Messung der DLCO atmet der Patient Testluft ein, der eine definierte, gesundheitlich unbedenkliche Menge Kohlenmonoxid (CO) beigemischt wurde. Nach erfolgter Inspiration behält er die Luft für 10 Sekunden in der Lunge, ehe sie über das Mundstück abgeatmet wird. Über die Differenz der CO-Partialdrücke zwischen Inspirations- und Expirationsluft kann auf die Diffusionskapazität der Lunge rückgeschlossen werden.

Die Messergebnisse der Lungenfunktionsprüfung, die Resistanceschleifen sowie das Fluss-Volumen-Diagramm kommen im Anschluss an die Untersuchung zur Darstellung. Eine besondere Bedeutung kommt hier der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) zu. Die  $FEV_1$  wird als absoluter Wert und als prozentualer Wert des Sollwertes ermittelt. Dieser Sollwert wird aus den Angaben zu Alter, Körpergröße und Geschlecht des Patienten berechnet.

Vor und nach Inhalation eines Bronchospasmolytikums wird zudem der Tiffeneau-Index ( $FEV_1/VC$ ) ermittelt. Hierbei wird die Einsekundenkapazität ins Verhältnis zur Vitalkapazität gesetzt und dadurch relativiert. Die mittels dieses Verfahrens erhobenen Werte lassen Rückschlüsse auf das Ausmaß der Atemwegsobstruktion sowie deren Reversibilität zu.

Für die Beurteilung der Diffusionsstörung/Reduzierung des Transferfaktors wurde sich im Rahmen dieser Ausarbeitung auf den prozentualen Wert in Bezug auf den Sollwert bezogen. Folgende Gradeinteilung kam hier zur Anwendung (Tabelle 2):

	Einschränkung der Diffusionskapazität	DLCO (% des Solls)
	keine	≥80
I	leicht	61-79
II	mittel	40-60
III	schwer	<40

**Tabelle 2:** Gradeinteilung zur Beurteilung der CO-Diffusionskapazität

### 3.5. Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

Stickstoffmonoxid ist ein Gas, welches im gesamten Organismus als Vasodilatator dient und zahlreiche immunmodulatorische Funktionen besitzt, unter anderem die Aktivierung eosinophiler Granulozyten. Stickstoffmonoxid wird im Bronchialsystem durch die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase (eNOS) aus L-Arginin synthetisiert und kann in der ausgeatmeten Luft in verschiedenen Konzentrationen nachgewiesen werden. Beim eosinophilen Asthma wird die NO-Synthetase, induziert durch IL-13, einem wichtigen Zytokin der  $T_H2$ -dominierten Entzündungsreaktion, vermehrt exprimiert [73]. Die Gründe hierfür und die genaue Funktion von Stickstoffmonoxid im Rahmen der bronchialen Entzündungsreaktion sind noch nicht vollständig bekannt. Die im Exhalat gemessenen NO-Konzentrationen können als nicht-invasiver, relativ unspezifischer, Biomarker für den Grad der bronchialen Entzündung herangezogen werden.

Die Messung und Quantifizierung des exhalierenden NOs beruht auf einem nicht-invasiven diagnostischen Verfahren, der Chemilumineszenzanalyse. Um die gemessenen Werte aussagekräftig und vergleichbar zu machen, müssen bei allen Messungen ähnliche Bedingungen herrschen. Von besonderer Bedeutung ist die umgekehrt proportionale Abhängigkeit des gemessenen NO-Wertes von der Atemflussmenge (niedrigere Werte bei schneller Ausatmung, höhere Werte bei langsamer Ausatmung). Außerdem muss eine Kontamination aus dem oberen Atemtrakt vermieden werden, um die NO-Konzentration des bronchoalveolären Raumes messen zu können. Hierfür atmet der Patient gegen einen definierten Widerstand an, sodass sich das Gaumensegel anhebt und der Nasen-



Rachenraum getrennt wird. Auch der NO-Gehalt der Umgebungsluft beeinflusst die exhalierte NO-Konzentration stark, sodass die Umgebungsluft einen NO-Gehalt von 5ppb nicht überschreiten sollte. Kann dies nicht gewährleistet werden, sollte dem Patienten im Rahmen der Messung zunächst NO-freie Luft appliziert, beziehungsweise ein entsprechender Luftfilter zum Einsatz kommen.

Im Vorfeld wird der Patient darauf hingewiesen, mindestens zwei Stunden vor der geplanten Untersuchung körperliche Anstrengungen zu vermeiden, er sollte nüchtern sein und zudem nicht geraucht haben. Die Messung beginnt mit einer tiefen Ausatmung, auf die eine tiefe Inhalation über das Mundstück des Messgerätes folgt. Dabei wird durch einen Absorptionsfilter das eingeatmete NO aus der Umgebungsluft entfernt, sodass der Patient NO-freie Luft (<5ppb) einatmet. Unmittelbar danach erfolgt eine langsame gleichmäßige Ausatmung gegen einen Widerstand. Als Hilfestellung wird dem Patienten auf einem Display sein Exhalationsfluss dargestellt und er hat die Möglichkeit, mittels einer animierten Darstellung einen Schwebekörper für einen Zeitraum von mindestens 6 Sekunden innerhalb eines vorgegebenen Bereiches stabil zu halten, um die vorgeschriebene Ausatemgeschwindigkeit von ungefähr 50ml/sec und einen Druck von ca.10-20cm H<sub>2</sub>O einzuhalten.

Unmittelbar nach Beendigung des Ausatemvorgangs wird das Ergebnis der Messung auf dem Display des Messgerätes angezeigt und kann abgelesen werden. Idealerweise besteht die Registrierung der exhalierten NO-Fraktion (FeNO) aus einer initialen Auswaschphase mit anschließender Plateaubildung, wobei der NO-Wert in der stabilen Plateauphase ermittelt wird. Bei Erwachsenen liegt der Normwertbereich des FeNO zwischen 5-20ppb, bei Kindern in einem Bereich von 4-10ppb und bei Rauchern zwischen 2-6ppb, wobei der Wert abhängig vom Zigarettenkonsum ist.

### **3.6. Allergiediagnostik / Labordiagnostik**

#### **3.6.1. Immunglobulin E**

Bei der Pathogenese des allergischen Asthmas wird dem, von Plasmazellen gebildeten, IgE eine große Bedeutung beigemessen. In der pathophysiologischen Kaskade des allergischen Asthmas spielt es durch die Aufrechterhaltung der typischen allergischen Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle [74]. Bei einer Sensibilisierung

gegen Allergene treten IgE-Antikörper auf. Die Bestimmung des zirkulierenden Gesamt-IgE und des allergenspezifischen IgE kann somit bei der klinischen Diagnosestellung eines allergischen Asthmas unterstützen und stellt, neben Allergieanamnese und Hauttestung, einen wichtigen Bestandteil in der allergologischen Stufendiagnostik dar.

Die Messung des Gesamt IgE erfolgt mittels ImmunoCAP-Technologie, einem Sandwich-ELISA zur quantitativen Bestimmung der Gesamtmenge des im menschlichen Serum oder Plasma zirkulierenden IgE. Die Serumkonzentration des Gesamt-IgE ist altersabhängig. Sie steigt während der Kindheit bis zum 10. Lebensjahr an und erreicht dann den Wert, der auch im Erwachsenenalter bestehen bleibt. Der angegebene Normwert bei Erwachsenen liegt bei  $\leq 100 \text{ IU/ml}$  (kU/l). Die Quantifizierung des allergenspezifischen IgE erfolgte ebenfalls mittels ImmunoCAP für die wichtigsten perennialen und saisonalen Allergene. Das Ergebnis allergenspezifischer IgE-Antikörper im Blut wurde quantitativ in kUA/l (A= allergen-spezifische Antikörper), sowie halbquantitativ in Form von sechs RAST-Klassen angegeben (Tabelle 3).

Als positives Ergebnis wurde eine allergenspezifische IgE-Antikörperkonzentration von  $\geq 0,35 \text{ kUA/l}$  gewertet.

RAST-Klasse	kUA/l
0	0,00-0,34
1	0,35-0,69
2	0,70-3,49
3	3,50-17,49
4	17,5-49,99
5	50,00-99,99
6	$\geq 100,00$

**Tabelle 3:** RAST-Klassen allergenspezifisches IgE

### **3.6.2. Eosinophile Granulozyten**

Insbesondere im Hinblick auf die neueren personalisierten Asthmatherapien mittels Biologika kommt der Labordiagnostik eine besondere Bedeutung zu. Von Belang ist hier vor allem die Bestimmung der eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild: Nicht die Eosinophilenprozentzahl, sondern die Eosinophilen-Konzentration (Zellen/ $\mu$ l) ist entscheidend. Sie kann aus der absoluten Leukozytenzahl und der Eosinophilen-Prozent-Zahl berechnet werden und steht somit als Biomarker für die Bestimmung des Asthmaphänotyps mit direkter therapeutischer Konsequenz zur Verfügung.

### **3.7. Therapie**

Neben den präventiven und nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen ist die medikamentöse Therapie ein unverzichtbarer Bestandteil der erfolgreichen Behandlung, insbesondere beim schweren Asthma. Die medikamentöse Therapie des Asthmas erfolgt, wie bereits oben beschrieben, als Stufentherapie (siehe Abbildung 3). Die Möglichkeiten einer weiterführenden Therapie des unzureichend kontrollierten Asthmas bestehen nach NVL-/GINA-Definition ab Stufe 5 in der Gabe oraler Glukokortikosteroide, sowie in der Therapie mit monoklonalen Antikörpern, welche aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsspektrums bevorzugt zur Anwendung kommen sollen [25] [26].

### **3.8. Rehabilitation**

Der Zweck einer ambulanten oder stationären pneumologischen Rehabilitation liegt darin, Patienten zu unterstützen, ihre individuell bestmögliche physische und psychische Gesundheit sowie soziale Integration zu erlangen beziehungsweise aufrecht zu erhalten. Insbesondere das Konzept der multidimensionalen und interdisziplinären Behandlung bietet gegenüber der üblichen, vorwiegend medikamentösen, Therapie gute Chancen - über die Verbesserung der klinischen Leitsymptome und Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit hinaus - eine Verbesserung der allgemeinen und krankheitsbezogenen Lebensqualität zu bewirken.

Eine, am langfristigen Therapieerfolg orientierte, umfassende Versorgung beinhaltet zudem die Einbindung von Reha-Maßnahmen in die Vor- und Nachsorge der Patienten, wie zum Beispiel die Anbindung an eine ambulante Lungensportgruppe sowie die Teilnahme an Inhalationstrainings bzw. Asthmaschulungen. Letzteren kommt eine besondere Bedeutung zu, da die Möglichkeit der zumeist inhalativen Anwendung bei allen Vorteilen jedoch die richtige Inhalationstechnik und die entsprechende Einhaltung der notwendigen Anwendungshäufigkeit der Medikamente voraussetzt. Im klinischen Alltag ist die Quote der fehlerhaften Inhalationstechnik hoch, da es zahlreiche Inhalationssysteme mit vielfältigen Handhabungen gibt. Eine intensive Einweisung durch geschultes Personal ist hier unbedingte Voraussetzung.

Eine enge gleichberechtigte Zusammenarbeit von Patient und Fachpersonal für den Therapieerfolg ist von entscheidender Bedeutung. Der Patient sollte aktiv am Gesundungsprozess mitwirken und ärztliche Empfehlungen weitestgehend befolgen. Das geschulte Fachpersonal hingegen sollte den Patienten über die Ziele der Behandlung aufklären und darüber hinaus die Therapie regelmäßig, den individuellen Bedürfnissen und Möglichkeiten des Patienten entsprechend, überprüfen und gegebenenfalls anpassen.

### **3.9. Komorbiditäten**

Patienten mit schwerem Asthma haben trotz intensiver Therapie ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Neben der Grunderkrankung selbst tragen extrapulmonale Komorbiditäten bedeutend dazu bei. Diese wurden im Rahmen des Anamnesegespräches abgefragt und erfasst.

### **3.10. Statistische Auswertung**

Die Dateneingabe und die statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistik-Paket SPSS® 26 durchgeführt.

Die Beschreibung stetiger Variablen erfolgte mithilfe des Mittelwertes  $\pm$  der Standardabweichung.

Der Signifikanzvergleich stetiger Messreihen bei unabhängigen Stichproben erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Tests und Mediantests. Der Chi-Quadrat-Test wurde für die Darstellung nominalskaliertes, kategorischer Variablen verwendet.

Die Ergebnisse dieser Signifikanztests wurden in p-Werten zusammengefasst, wobei ein p-Wert  $\leq 0.05$  als statistisch signifikant angesehen wurde.

Korrelationsberechnungen zwischen zwei metrischen Variablen wurden bei nicht normalverteilten Daten mittels Spearman-Korrelation durchgeführt. Der Korrelationskoeffizient gab Stärke und Richtung des Zusammenhangs an. Er lag zwischen -1 und 1, wobei ein Wert nahe -1 für einen starken negativen Zusammenhang und ein Wert nahe 1 für einen starken positiven Zusammenhang sprach. Kein Zusammenhang bestand, wenn der Wert nahe 0 lag. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientencharakteristika**

Bis Ende 2019 wurden durch 83 Zentren in Deutschland insgesamt 1740 Patienten mit schwerem Asthma in das Register aufgenommen. Das mediane Alter der Patienten betrug 53 Jahre, wobei der jüngste Patient 6 Jahre und der älteste 90 Jahre alt waren. 57,8% der Patienten waren weiblich. Die Patienten erhielten die Asthmadiagnose durchschnittlich im Alter von 30 Jahren, wobei 70,5% der Patienten bei Diagnosestellung älter als 12 Jahre gewesen sind.

Der mediane BMI der Patienten betrug 26,2 kg/m<sup>2</sup> während der BMI durchschnittlich bei den Erwachsenen höher als bei Kindern und Adoleszenten war (arithmetischer Mittelwert 27,7 kg/m<sup>2</sup> Erwachsene vs. 20,7 kg/m<sup>2</sup> unter 18-Jährige).

Ungefähr die Hälfte der Patienten (48,8%) hatte ein vorwiegend allergisches Asthma, wohingegen 28,7% der Patienten die Diagnose eines nicht-allergischen Asthmas erhielten. Kinder/Jugendliche hatten in dreiviertel der Fälle (75,3%) ein vorwiegend allergisches Asthma.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten (68,4%) wurde durch die teilnehmenden Zentren im Rahmen eines Routinebesuches in das Register eingeschlossen. Ein Drittel der Patienten (29,7%) besuchte das Zentrum bei Einschluss zum ersten Mal. Bei lediglich 31 Patienten (1,9%) erfolgte der Besuch ungeplant aufgrund einer Asthmaverschlechterung.

57,6% der Patienten waren Nie-Raucher während rund 40% der Patienten angaben, ehemalige Raucher mit durchschnittlichen 15 Pack-Years zu sein. 38 Patienten (2,2%) waren noch immer aktive Raucher.

Bei 29,1% der Patienten bestand zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register eine Arbeitsunfähigkeit und 211 Patienten (12,9%) standen aufgrund ihrer Berentung nicht mehr im Berufsleben (vgl. Tabelle 4).

Parameter	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre	p-Wert
Männlich (%)	740 (42,5)	652 (40,8)	88 (62,0)	< 0,001 <sup>c</sup>
Weiblich (%)	1000 (57,5)	946 (59,2)	54 (38,0)	
Alter (Durchschnitt ± SD) [Jahre]	49,7 ± 17,2	53,0 ± 13,6	12,2 ± 3,8	< 0,001 <sup>a</sup>
Körpergröße (Durchschnitt ± SD) [cm]	168,8 ± 10,8	169,9 ± 9,4	156,3 ± 17,2	< 0,001 <sup>a</sup>
Körpergröße Median (Min/Max) [cm]	168 / 106 /203	169 / 144 / 203	159/106/190	< 0,001 <sup>b</sup>
Körpergewicht (Durchschnitt ± SD) [kg]	77,3 ± 19,9	79,5 ± 18,4	52,3 ± 19,6	< 0,001 <sup>a</sup>
Körpergewicht Median (Min/Max) [kg]	76 / 17 /160	78 / 43 / 160	52/17/119	< 0,001 <sup>b</sup>
BMI (Durchschnitt ± SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	27,1 ± 6,0	27,7 ± 5,8	20,7 ± 4,7	< 0,001 <sup>a</sup>
BMI Median (Min/Max) [kg/m <sup>2</sup> ]	26 / 10,4 / 58,8	26,5 / 15,1 /58,8	20/10,4/36,7	< 0,001 <sup>b</sup>
Alter b. Erstdiagnose (Durchschnitt ± SD) [Jahre]	30,7 ± 19,6	32,7 ± 18,9	5,0 ± 4,2	< 0,001 <sup>a</sup>
Diagnosestellung vor dem 12. Lebensjahr (%)	447 (28,9)	320 (22,7)	127 (92,0)	< 0,001 <sup>c</sup>
Positive Familienanamnese (%)	653 (37,7)	574 (36,1)	79 (56,4)	< 0,001 <sup>c</sup>
Asthmatyp				
Vorwiegend allergisch (%)	845 (48,8)	735 (46,4)	110 (75,3)	< 0,001 <sup>c</sup>
Nicht-allergisch (%)	496 (28,7)	486 (3,07)	10 (6,8)	
Mischform (%)	390 (22,5)	364 (23,0)	26 (17,8)	
Anlass des Praxisbesuches				

Parameter	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre	p-Wert
Erstvorstellung (%)	425 (24,5)	418 (26,2)	7 (4,9)	< 0,001 <sup>c</sup>
Routinebesuch (%)	1278 (73,5)	1144 (71,8)	132 (93,0)	
Asthmaverschlechterung (%)	22 (1,3)	21 (1,3)	1 (0,7)	
Hospitalisation aufgrund Verschlechterung (%)	13 (0,7)	11 (0,7)	2 (1,4)	
Rauchgewohnheiten				
Nichtraucher (%)	998 (57,6)	858 (	140 (100%)	< 0,001 <sup>c</sup>
Raucher (%)	38 (2,2)	38 (2,2)	0	
Ex-Raucher (%)	697 (40,2)	697 (40,2)	0	
Pack Years (Durchschnitt ± SD)	14,8 ± 38,9	14,8 ± 38,9	0	< 0,001 <sup>b</sup>
Pensioniert [N] (%)	211 (12,9)	211 (12,9)	0	< 0,001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: t-Test; <sup>b</sup>: U-Test; <sup>c</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test

**Tabelle 4:** Patientencharakteristika

#### 4.2. Asthmasymptome und Asthmakontrolle

Ein Hauptsymptom des schweren Asthmas ist Belastungsdyspnoe. Gut drei Viertel der Patienten (77,3%) berichteten, darunter zu leiden, mit der Folge, dass sich fast alle dieser Patienten (67,9%) in ihrer körperlichen Belastbarkeit eingeschränkt fühlten. Fast die Hälfte der Patienten (44,3%) äußerte, täglich mindestens einmal Asthmasymptome wie Luftnot und Husten zu haben, wobei die unter 18-Jährigen deutlich weniger belastet waren. In dieser Subgruppe gaben 51,6% der Patienten an, entweder nie oder nicht mehr als zweimal pro Woche Asthmasymptome zu verspüren.

78,8% der Patienten hatten in den letzten 12 Monaten vor Einschluss in das Register mindestens eine Asthmaexazerbation, wobei Erwachsene signifikant häufiger betroffen waren als die unter 18-Jährigen (80,7% der Erwachsenen vs. 57,4% der Kinder/Jugendlichen,  $p < 0.0001$  (Chi-Quadrat-Test)). Bei 54,8% der Patienten kam es zu mehr als einer Asthmaexazerbation im vergangenen Jahr, aber weniger häufig als einmal pro Monat. Bei 112 der im Register eingeschlossenen Patienten (7,3%) war



das Asthma so unzureichend kontrolliert, dass sie mindestens 1x pro Monat eine Asthmaexazerbation hatten. Von den Patienten, bei denen es zu einer akuten oder subakuten Episode einer Verschlechterung der Asthmasymptomatik gekommen war, musste sich fast die Hälfte einer Behandlung in der Notaufnahme unterziehen und bei einem Drittel der Patienten war sogar eine Hospitalisierung aufgrund dessen notwendig.

Lediglich 127 Patienten (7,8%) berichteten über völlige Symptomfreiheit bei sehr guter Asthmakontrolle.

Ganze 16,6% der Asthmapatienten gaben an, aufgrund ihrer Erkrankung  $\geq 50$  Fehltage pro Jahr an der Arbeitsstätte bzw. in der Schule zu haben, gut 10% hatten sogar mehr als 100 Tage pro Jahr versäumt (vgl. Tabelle 5).

Parameter	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre
Keine Symptome (N / %)	127 (7,8)	96 (6,4)	31 (23,3)
Ruhedyspnoe (N / %)	294 (17,1)	280 (17,6)	14 (10,7)
Belastungsdyspnoe (N / %)	1326 (77,3)	1264 (79,6)	62 (48,8)
Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit (N / %)	1171 (67,9)	1112 (70,0)	59 (45,0)
Symptome tagsüber (%)			
nie	117 (6,8)	97 (6,1)	19 (15,1)
$\leq 2x$ pro Woche	349 (20,3)	303 (19,1)	46 (36,5)
$\geq 2x$ pro Woche, aber $<1x$ pro Tag	410 (23,9)	372 (23,4)	38 (30,2)
$\geq 1x$ pro Tag	761 (44,3)	744 (46,8)	17 (13,5)
unbekannt	79 (4,6)	73 (4,6)	6 (4,8)
Symptome nachts (%)			
nie	489 (28,5)	440 (27,7)	48 (38,1)
$\leq 2x$ pro Monat	258 (15,0)	224 (14,1)	34 (27,0)
$\geq 2x$ pro Monat, aber $<1x$ pro Woche	196 (11,4)	184 (11,6)	12 (9,5)
$\geq 1x$ pro Woche	270 (15,7)	260 (16,4)	10 (7,9)
häufige nächtliche Symptome	439 (25,6)	425 (26,8)	14 (11,1)
unbekannt	63 (3,7)	55 (3,5)	8 (6,3)

Parameter	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre
Exazerbationen letzte 12 Monate (N / %)			
keine	273 (17,8)	231 (16,4)	42 (34,4)
1x pro Jahr	256 (16,7)	236 (16,9)	20 (16,4)
>1x pro Jahr, aber <1x pro Monat	838 (54,8)	793 (56,3)	45 (36,9)
≥1x pro Monat	112 (7,3)	107 (7,5)	5 (4,1)
unbekannt	51 (3,4)	41 (2,9)	10 (8,2)
Besuch der Notaufnahme aufgrund des Asthmas letzte 12 Monate (N / %)			
nein	663 (51,7)	618 (51,9)	45 (48,4)
ja	599 (46,7)	554 (46,6)	45 (48,4)
unbekannt	21 (1,6)	18 (1,5)	3 (3,2)
Hospitalisation aufgrund des Asthmas letzte 12 Monate (N / %)			
nein	946 (66,0)	893 (66,6)	53 (57,6)
ja	477 (33,3)	438 (32,7)	39 (42,4)
unbekannt	10 (0,7)	10 (0,7)	0
Arbeitsunfähigkeit/ Schulunfähigkeit aufgrund d. Asthmas (N / %)			
nie	987 (67,3)	914 (68,5)	73 (55,7)
< 50 Tage pro Jahr	234 (15,9)	197 (14,8)	37 (28,2)
50 – 100 Tage pro Jahr	94 (6,4)	79 (5,9)	15 (11,5)
> 100 Tage pro Jahr	149 (10,2)	143 (10,7)	6 (4,6)
unbekannt	2 (0,1)	2 (0,2)	0

**Tabelle 5:** Asthmasymptome

Entsprechend der Definition nach GINA/ NVL wiesen 85% der Patienten ein nur teilweise kontrolliertes oder sogar ein unkontrolliertes Asthma auf. Deutliche Unterschiede zeigten sich insbesondere beim Vergleich der Gruppe der unter 18-Jährigen mit der Gruppe der erwachsenen Patienten. Letztere zeigte signifikant häufiger ein unkontrolliertes Asthma ( $p < 0,001$ , Chi-Quadrat-Test).

Parameter	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre	p-Wert
GINA Asthma Control				
Kontrolliert (N, %)	218 (13,5)	193 (13,0)	25 (19,2)	<0.001 <sup>c</sup>
Teilweise kontrolliert (N, %)	403 (24,9)	337 (22,7)	66 (50,8)	
Unkontrolliert (N, %)	996 (61,6)	957 (64,4)	39 (30,0)	
ACQ-5 (Durchschnitt ± SD)	2,61 ± 1,52	2,70 ± 1,49	1,55 ± 1,38	<0.001 <sup>b</sup>
ACT (Durchschnitt ± SD)	15,2 ± 5,6	14,9 ± 5,6	18,6 ± 5,2	<0.001 <sup>b</sup>
Mini-AQLQ (Durchschnitt ± SD)	60,5 ± 20,2	59,1 ± 19,7	76,1 ± 19,9	<0.001 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>: U-Test; <sup>c</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test

**Tabelle 6:** Asthmakontrolle

Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang (Chi<sup>2</sup>-Test,  $p < 0,001$ ) zwischen einer schlechteren Asthmakontrolle und häufigeren krankheitsbedingten Fehltagen erkennen (vgl. Tabelle 7).

Asthmakontrolle / Fehltag [N / %]	Ja	Nein	unbekannt
Kontrolliert / Teilweise kontrolliert	142 (30,1%)	509 (52,0%)	95 (36,1)
Unkontrolliert	329 (69,9%)	470 (48,0%)	166 (63,9%)

**Tabelle 7:** Fehltag und Asthmakontrolle

#### 4.3. Lungenfunktionsdiagnostik und Labordiagnostik

Die Mehrheit der Patienten zeigte in der Lungenfunktionsprüfung eine obstruktive Ventilationsstörung (FEV<sub>1</sub> 90% Kinder/Jugendliche vs. FEV<sub>1</sub> 65% Erwachsene,  $p < 0,001$  (U-Test)) mit einer nur geringen Reversibilität (durchschnittlich 8%) nach Inhalation eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums. Dies kann auf das Vorliegen einer fixierten Atemwegsobstruktion hindeuten. Bei Kindern/ Adoleszenten konnte der Effekt weniger häufig beobachtet werden (vgl. Tabelle 8).

Parameter (Durchschnitt ± SD)	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre	p-Wert
FEV <sub>1</sub> (l)	2,03 ± 1,08	1,99 ± 1,09	2,53 ± 0,87	<0.001 <sup>b</sup>
FEV <sub>1</sub> % pred.	66,7 ± 23,5	65,0 ± 23,0	90,0 ± 18,0	<0.001 <sup>b</sup>
FVC (l)	3,13 ± 1,62	3,13 ± 1,66	3,20 ± 1,10	0.130 <sup>b</sup>
FVC % pred.	83,6 ± 19,6	82,6 ± 19,5	97,4 ± 15,3	<0.001 <sup>b</sup>
FEV <sub>1</sub> / FVC (%)	61,4 ± 22,5	62,3 ± 20,4	48,0 ± 41,0	0.453 <sup>b</sup>
PEF (l/s)	5,29 ± 3,39	5,29 ± 3,48	5,29 ± 1,72	0.393 <sup>b</sup>
PEF % pred.	70,8 ± 25,9	69,6 ± 25,7	88,9 ± 22,3	<0.001 <sup>b</sup>
MEF25 (l/s)	0,65 ± 0,64	0,58 ± 0,56	1,39 ± 0,90	<0.001 <sup>b</sup>
MEF25 pred. (%)	39,8 ± 34,5	36,9 ± 33,1	71,1 ± 33,3	<0.001 <sup>b</sup>
MEF50 (l/s)	1,68 ± 1,75	1,62 ± 1,75	2,70 ± 1,35	<0.001 <sup>b</sup>
MEF50 pred. (%)	40,3 ± 29,9	38,9 ± 29,1	70,7 ± 31,2	<0.001 <sup>b</sup>
MEF75 (l/s)	3,22 ± 2,79	3,21 ± 2,83	3,46 ± 1,93	0.150 <sup>b</sup>
MEF75 pred. (%)	49,6 ± 30,0	48,8 ± 29,7	73,0 ± 31,0	<0.001 <sup>b</sup>
FEV <sub>1</sub> Reversibilität (%)	8,4 ± 33,0	8,3 ± 33,5	11,6 ± 14,8	0.929 <sup>b</sup>
FENO (ppb)	49,3 ± 46,5	50,2 ± 49,7	29,0 ± 26,6	< 0.001 <sup>b</sup>
Eosinophile /µl	571,8 ± 2430,3	568,0 ± 2465,3	669,9 ± 1259,9	0.822 <sup>b</sup>
Gesamt - IgE (IU/ml)	463,1 ± 790,5	442,6 ± 750,8	1032,3 ± 1435,6	0.007 <sup>b</sup>

<sup>b</sup>: U-Test**Tabelle 8:** Lungenfunktionsparameter und Labordiagnostik (Biomarker)

#### 4.4. Therapie

Einen Überblick über die gegenwärtigen Empfehlungen gemäß der aktuellen Leitlinie, die Asthmatherapie betreffend, gibt Tabelle 3.

In den aktuellen Leitlinien der Asthmatherapie zeichnete sich ein Paradigmenwechsel ab, sodass nun Präparate mit einem inhalativen Kortikosteroid in Kombination mit dem langwirksamen Beta-2-Agonisten Formoterol über das gesamte Schweregradspektrum von Stufe 1 bis Stufe 5 hinweg die zu bevorzugende symptomlindernde Therapie sind.

Inhalierbare Kortikosteroide wurden annähernd jedem Patienten verschrieben.

Die große Mehrheit der Patienten (80,6%) erhielt entweder eine freie oder eine fixe Kombinationstherapie aus ICS/LABA. Zusätzlich wurden 50% der Asthmapatienten mit einem LAMA therapiert, zumeist war der Wirkstoff Tiotropium.

Bei nicht ausreichender Symptomkontrolle und anhaltenden Beschwerden trotz inhalativer Therapie waren noch immer 38,1% der Patienten auf die Einnahme von systemischen Steroiden angewiesen, seltener die unter 18-Jährigen. Das am häufigsten verordnete Präparat war hier Prednisolon (vgl. Tabelle 9).

Fast 40% der Patienten wendeten ihre Bedarfsmedikation mindestens einmal täglich an, ein Fünftel der Patienten mehr als zweimal pro Woche, jedoch weniger als einmal täglich (vgl. Tabelle 10).

Medikation	N	%	Kommentar
ICS Monopräparat	339	19,3	
LABA Monopräparat	198	11,3	
ICS / LABA Kombination	1417	80,6	
LAMA	879	50,0	Tiotropium N = 826
LABA/LAMA Kombination	27	1,5	
Notfallspray	1094	62,2	Salbutamol N = 913
andere Kombinationspräparate	356	20,2	Fenoterol + Ipratropium N = 312
Leukotrienantagonisten	627	35,6	
systemische Steroide (OCS)	663	38,1	Prednisolon N = 547
Theophyllin	202	11,5	

**Tabelle 9:** Asthmatherapie

Bedarf an Notfallspray	
Kein Bedarf	14,7%
≤ 2x pro Woche	21,9%
> 2x pro Woche aber < 1x pro Tag	20,5%
≥ 1x pro Tag	39,2%
unbekannt	1,7%

**Tabelle 10:** Bedarf an Notfallmedikation

	<b>Durchschnittliche OCS-Dosis (mg/Tag) Prednisolonäquivalenzdosis</b>	<b>N (%)</b>
Erwachsene	13,3 ± 14,7	651 (40,8)
<18 Jahre	5,0 ± 13,8	12 (8,6)
<b>Total</b>	<b>12,9 ± 14,8</b>	<b>663 (38,1)</b>

**Tabelle 11:** Systemische Kortikosteroide

Knapp die Hälfte der Patienten, die mit systemischen Glukokortikosteroiden therapiert wurden (47,8%), entwickelte hierunter die bekannten Nebenwirkungen. Am häufigsten waren dies typische Hautveränderungen und Osteoporose (vgl. Tabelle 12).

<b>Nebenwirkungen OCS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nein	895	52,2
Ja	819	47,8
• Osteoporose	318	22,6
• Haut	463	32,9
• Diabetes	119	8,4
• Katarakt	143	10,1
• Andere	366	26,0

**Tabelle 12:** Nebenwirkungen unter systemischen Steroiden

Fast 52% (n=903) aller im Register eingeschlossenen Patienten erhielt eine Therapie mit einem Biologikum (Omalizumab 30,8%; Mepolizumab 11,4%; Benralizumab 7,2%; Reslizumab 1,3%; Dupilumab 14,2%) (vgl. Tabelle 13).

<b>Therapie mit einem Biologikum</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Insgesamt:	903	51,9
Omalizumab	536	30,8
Mepolizumab	198	11,4
Benralizumab	125	7,2
Reslizumab	23	1,3
Dupilumab	21	1,2

**Tabelle 13:** Therapie mit Biologika

#### 4.5. Risikofaktoren für Asthmaexazerbationen

Es konnte eine Reihe signifikanter Unterschiede zwischen Patienten mit einer niedrigen Exazerbationsrate ( $\leq 1/\text{Jahr}$ ) und Patienten mit einer höheren Rate an Exazerbationen ( $>1/\text{Jahr}$ ; vgl. Tabelle 5) festgestellt werden. Letztere waren häufiger adipös (mittlerer BMI  $27,3 \text{ kg/m}^2$  vs.  $26,4 \text{ kg/m}^2$ ), hatten ein niedrigeres  $\text{FEV}_1$  ( $1,9 \text{ l}$  vs.  $2,1 \text{ l}$  bzw.  $64,0 \%$  vs.  $71,2\%$ ) und wiesen höhere FeNO-Spiegel auf ( $51,8 \text{ ppb}$  vs.  $42,8 \text{ ppb}$ ). Die IgE-Spiegel waren in der Gruppe der Patienten mit niedrigerer Exazerbationsrate höher ( $524,6 \text{ IE/ml}$  vs.  $389,4 \text{ IE/ml}$ ). Patienten mit mehr Exazerbationen hatten höhere ACQ-5-Scores ( $3,07$  vs.  $1,92$ ;  $p < 0,001$ ) und hatten mehr Fehltage am Arbeitsplatz bzw. in der Schule ( $p < 0,001$ ). Auch nahmen Patienten mit höherer Exazerbationsrate signifikant häufiger systemische Steroide ein ( $46,8 \%$  vs.  $25,4\%$ ) (vgl. Tabelle 14).

Parameter Durchschnitt $\pm$ SD	Exazerbationen $\leq 1/\text{Jahr}$	Exazerbationen $>1 \text{ Jahr}$	p-Wert
BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	$26,4 \pm 6,0$	$27,3 \pm 6,0$	$p = 0,0023^b$
$\text{FEV}_1$ [l]	$2,1 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,8$	$p < 0,0001^b$
$\text{FEV}_1\%$	$71,2 \pm 22,4$	$64,0 \pm 23,9$	$p < 0,0001^b$
IgE [IU/ml]	$524,6 \pm 857,7$	$389,4 \pm 673,2$	$p = 0,0011^b$
FeNO [ppb]	$42,8 \pm 38,8$	$51,8 \pm 47,9$	$p = 0,0476^b$
Eosinophile	$534,7 \pm 872,9$	$487,8 \pm 856,7$	$p = 0,7785^b$
ACQ5	$1,92 \pm 1,40$	$3,07 \pm 1,41$	$p < 0,0001^b$
Fehltage $> 50/\text{Jahr}$ [N / %]	43 / 8,0%	188 / 17,6%	$p < 0,0001^c$
Einnahme von systemischen Steroiden [N Patienten/ %]	136 / 25,4%	497 / 46,8%	$p < 0,0001^c$

<sup>b</sup>: U-Test; <sup>c</sup>: Chi<sup>2</sup>-Test

**Tabelle 14:** Risikofaktoren für häufige Exazerbationen

#### 4.6. Rehabilitation

Eine multidimensionale interdisziplinäre Therapie ist besonders für Patienten mit schwerem Asthma für einen langfristigen Behandlungserfolg relevant. Insbesondere den Rehabilitationsmaßnahmen und entsprechenden Patientenschulungsprogrammen kommt in diesem Zusammenhang eine große Bedeutung zu.

Bemerkenswert ist daher auch, dass ein Drittel der Patienten (37,3%) mit schwerem Asthma noch nie an einem Asthmaschulungsprogramm teilgenommen und ein Fünftel (19%) nie spezielle Inhalationsanweisungen bzw. -trainings erhalten hatte. Immerhin hatten 57,7% der Patienten angegeben, an einer - entweder ambulanten oder stationären - Rehabilitation teilgenommen zu haben, durchschnittlich dreimal in ihrem bisherigen Leben (vgl. Tabelle 15).

Parameter (N /%)	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre	p-Wert
Teilnahme an Rehabilitation				
Ja	927 (57,5)	871 (58,7)	56 (43,8)	= 0,0011 <sup>c</sup>
Nein / Unbekannt	684 (42,5)	612 (41,3)	72 (56,2)	
Teilnahme an Asthmaschulung				
Ja	1009 (62,7)	927 (62,5)	82 (64,6)	= 0,7299 <sup>c</sup>
Nein / Unbekannt	602 (37,3)	557 (37,5)	45 (35,4)	
Teilnahme an Inhalationstraining				
Ja	1305 (81,0)	1188 (80,1)	117 (91,4)	= 0,0074 <sup>c</sup>
Nein / Unbekannt	306 (19,0)	295 (19,9)	11 (8,6)	

<sup>c</sup>: Chi<sup>2</sup> -Test

**Tabelle 15:** Rehabilitation

#### 4.7. Komorbiditäten

Die anamnestisch erhobenen Daten zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen können der folgenden Tabelle entnommen werden. Die häufigsten Komorbiditäten waren Allergien, chronische Sinusitis, gastroösophagealer Reflux (GERD), arterielle Hypertonie und eine erhöhte Anfälligkeit für Atemwegsinfekte (vgl. Tabelle 16).



Parameter (N / %)	Gesamt	Erwachsene	<18 Jahre
Allergien	1740	1598	142
Ja	1097 (63,1)	984 (61,6)	113 (79,7)
Nein / Unbekannt	643 (36,9)	614 (38,4)	29 (20,3)
Chronische Sinusitis			
Ja	833 (48,8)	814 (51,6)	18 (14,3)
Nein / Unbekannt	873 (51,2)	765 (48,4)	108 (85,7)
GERD			
Ja	581 (34,1)	560 (35,5)	21 (16,7)
Nein / Unbekannt	1124 (65,9)	1018 (64,5)	105 (83,3)
Arterielle Hypertonie			
Ja	548 (32,1)	546 (34,5)	1 (0,8)
Nein / Unbekannt	1160 (67,9)	1035 (65,5)	125 (99,2)
Infektion $\geq$ 2 pro Jahr			
Ja	982 (57,6)	910 (57,6)	72 (57,1)
Nein / unbekannt	724 (42,4)	669 (42,4)	54 (42,9)

**Tabelle 16:** Komorbiditäten

## 5. Diskussion

Seit der Gründung des Deutschen Registers für Schweres Asthma („German Asthma Net“ - GAN) im Jahr 2011 wurden durch die mittlerweile über 80 teilnehmenden Zentren in Deutschland insgesamt 1740 Patienten in das Register aufgenommen. Die generierten Daten stellen eine wertvolle Grundlage dar, die Entstehung eines schweren Asthmas besser verstehen zu können und basierend hierauf, bessere Behandlungsmöglichkeiten zu schaffen. Ebenso liefern die gewonnenen Daten wichtige Informationen über derzeitige Behandlungsstrategien des schweren Asthmas in der Praxis und auch darüber, welche Faktoren bei der Entwicklung eines schweren Asthmas eine Rolle spielen. Zudem wird das Augenmerk auf verschiedene Faktoren gelegt, welche am ehesten mit einem schlecht kontrollierten Asthma bzw. einem unkontrollierten Asthma assoziiert sind.

Das Deutsche Register für Schweres Asthma ist derzeit eines der größten weltweit. Es ist Teil des europäischen SHARP-Netzwerkes und liefert hier wichtige Daten für Zentraleuropa [89].

Der typische deutsche erwachsene Patient mit schwerem Asthma ist durchschnittlich 50 Jahre alt, mit einer etwas größeren Wahrscheinlichkeit weiblich und hat, trotz hochdosierter medikamentöser leitliniengerechter Therapie, eine leichte bis mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung, welche sich in zwei Drittel der Fälle nicht reversibel zeigt.

Bei fast der Hälfte der Patienten, mit einer Betonung im Kindes- und Jugendalter, spielten Allergien in der Pathogenese des Asthmas eine bedeutende Rolle. Bei etwas weniger als einem Drittel der Patienten, mit einer Häufung im höheren Erwachsenenleben, war eine ausgeprägte eosinophile Komponente klinisch bedeutsam. Schweres, allergisches Asthma ist der Hauptphänotyp des schweren Asthmas bei Kindern. Mischformen konnten bei gut einem Fünftel der Patienten nachgewiesen werden.

Alle Patienten wurden mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-Agonisten behandelt. Dies ist angesichts der von der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) festgelegten Kriterien zur Definition

eines schweren Asthmas [1] nicht überraschend, zumal die ICS/LABA-Behandlung ein wichtiges Einschlusskriterium für das Register Schweres Asthma darstellt. 50% der Patienten wurden zusätzlich mit einem LAMA therapiert. Ebenso erhielt die Hälfte der Patienten mit schwerem Asthma eine Therapie mit einem Biologikum. Mehr als ein Drittel der Patienten wurde additiv mit oralen Glukokortikosteroiden dauerhaft therapiert. Diese Patienten spiegeln den Anteil derer mit besonders schwerem Asthma wider, da nur bei schlechter Symptomkontrolle und/oder dem Auftreten von Exazerbationen diese Therapieoption herangezogen werden sollte. Ebenso verhält es sich mit der Verordnung von Biologicals. Ungefähr die Hälfte der Patienten erhielt die Therapie mit einem monoklonalen Antikörper, in den meisten Fällen war dies Omalizumab. Da Omalizumab der erste zugelassene monoklonale Antikörper gegen schweres Asthma war, ist es nachvollziehbar, dass die Mehrheit der in das Register aufgenommenen Patienten mit diesem Antikörper behandelt wurde. Der Anteil der mit anderen Antikörpern behandelten Patienten nimmt jedoch kontinuierlich zu. Umgekehrt ist dies auch der Grund, warum Patienten, die mit dem zuletzt zugelassenen Antikörper Dupilumab behandelt werden, noch nicht so häufig vertreten sind.

Es hat sich gezeigt, dass bei zwei Dritteln (66,3%) der Asthmapatienten trotz leitliniengerechter Therapie gemäß Konsensusempfehlung der internationalen Fachgesellschaften das Asthma nur teilweise kontrolliert oder unkontrolliert ist (ACT <20). Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen, Hospitalisationen und ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Zudem beeinträchtigt ein schweres unkontrolliertes Asthma bedeutend die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch häufig auftretende Asthmasymptome, eine erhebliche persistierende Atemwegsobstruktion, eine eingeschränkte körperliche Aktivität und nicht zuletzt durch eine erhöhte psychosoziale Belastung. Auch die Produktivität am Arbeitsplatz bzw. in der Schule ist durch die verhältnismäßig zahlreichen krankheitsbedingten Fehltage vermindert [75].

Die erhobenen Daten der Patientenpopulation im Register schweres Asthma stützen eindrucksvoll diese Korrelationen, zum Beispiel spiegelt sich dies im signifikanten Zusammenhang zwischen der Asthmakontrolle und dem BMI, der Lungenfunktion (FEV1) und den Abwesenheitstagen auf Arbeit bzw. in der Schule wider.

Patienten, deren Asthma unkontrolliert war, waren überdurchschnittlich häufig übergewichtig, hatten schlechtere Lungenfunktionswerte und fehlten häufiger krankheitsbedingt am Arbeitsplatz.

Patienten mit höherem BMI, einem niedrigeren FEV<sub>1</sub>, niedrigeren IgE-Spiegeln und höheren FeNO-Werten erleiden häufiger Asthmaexazerbationen und können anhand dieser Parameter als Patienten mit erhöhtem Risiko definiert werden.

Die Asthmakontrolle ist daher ein guter Parameter, um Hochrisiko-Patienten nicht nur anhand der schlechten Lungenfunktionswerte, sondern auch anhand der Abwesenheitszeiten am Arbeitsplatz zu identifizieren. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass diese Subgruppe der Asthmapatienten den größten Anteil der indirekten Gesundheitskosten verursacht.

Gemäß der von der ERS/ATS gemeinsam dargelegten Erklärung wird ein schweres Asthma nicht nur als ein Asthma definiert, das trotz des Einsatzes hochdosierter inhalativer Glukokortikosteroide und zusätzlichem Controller unzureichend kontrolliert bleibt, sondern auch als ein Asthma, bei dem die Reduzierung der hochdosierten Therapie zu einem Verlust der Asthmakontrolle führen würde [74] [76].

In unserer Population hatten 40% der Patienten gemäß der Definition nach GINA [9] ein kontrolliertes oder teilweise kontrolliertes Asthma.

Dies ist jedoch auf den ersten Blick irreführend, da so insbesondere Patienten mit scheinbar kontrolliertem Asthma nicht zu den Patienten mit schwerem Asthma gezählt werden. Jedoch befinden sich auch Patienten darunter, die mit einem Biologikum gemäß den Zulassungskriterien oder sogar systemischen Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie behandelt wurden. Das Asthma wäre also unkontrolliert, wenn diese Behandlungen ausgesetzt würden. Dies zeigt die hohe Wirksamkeit der Therapien sowie die besondere Bedeutung der Biologicals als Meilenstein in der Asthmatherapie [76].

Wie bereits beschrieben, ist die Unterscheidung der verschiedenen Asthmaformen für die Auswahl einer geeigneten personalisierten Therapie von Bedeutung, insbesondere die Differenzierung des vorwiegend eosinophilen, eher im späteren Erwachsenenleben auftretenden, vom schwerpunktmäßig in jüngeren Jahren auftretenden, vorwiegend allergischen Asthma.

Eine anti-eosinophile Therapie erhielten in unserer untersuchten Population am häufigsten Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren, während eine Anti-IgE-Behandlung in allen Altersgruppen, einschließlich bei Kindern, durchgeführt wurde. Eine frühere Analyse der altersabhängigen Unterschiede bei Patienten mit schwerem Asthma bestätigt diese Zahlen. Es ergaben sich zwei Peaks für den Zeitpunkt, zu dem eine Therapie mit Biologika begonnen wurde, zum einen im Alter von etwa 20 Jahren und erneut in einem Alter zwischen 40 und 60 Jahren [81].

Etwa 50% der Patienten in unserem Register erhielten zum Zeitpunkt der Datenerfassung bereits eine Therapie mit einem Biologikum, zahlenmäßig mehr, als mit oralen Steroiden behandelt wurden, was eine positive Entwicklung bei der Behandlung von schwerem Asthma zeigt und den aktuellen nationalen und internationalen Richtlinien entspricht [6] [7]. Es hat sich ein Paradigmenwechsel vollzogen, sodass heute der Einsatz von Biologika, zusätzlich zu einer hochdosierten Inhalationstherapie, die erste Wahl für die Therapie von Patienten mit schwerem Asthma sein soll. Nur noch in Ausnahmen, nämlich wenn hierunter keine ausreichende Asthmakontrolle zu erreichen ist, sollten orale Glukokortikoide zum Einsatz kommen. Hintergrund sind die erheblichen Nebenwirkungen der systemischen Glukokortikoidtherapie, insbesondere bei einer Langzeitgabe. Diese Nebenwirkungen werden am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 mg systemischem Kortikosteroid pro Tag beschrieben. Es gibt jedoch schon ab 6 mg/ Tag Hinweise auf eine dosisabhängige Beziehung mit vermehrt auftretenden Nebenwirkungen [77] [78].

Bei unserer Patientenpopulation mit schwerem Asthma betrug die mittlere Dosis an oralen Kortikosteroiden als Erhaltungstherapie 15mg/ Tag und lag somit definitiv in einem Bereich, in dem langfristig schwerwiegende Nebenwirkungen zu erwarten sind. Die häufigsten, bereits beobachteten, Nebenwirkungen waren Osteoporose, typische Hautläsionen und Gewichtszunahme, was mit früheren Publikationen übereinstimmt [79]. Insofern ist es vielversprechend, dass die Weiterentwicklung zielgerichteter Therapien langfristig dazu beiträgt, den Bedarf an systemischen Steroiden, und in der Konsequenz auch das Auftreten der damit verbundenen Nebenwirkungen, zu verringern, beziehungsweise zu vermeiden. Kortikosteroide spielen dennoch weiterhin eine wichtige Rolle bei der Behandlung von schwerem Asthma, denn selbst mit der Verfügbarkeit dieser neuartigen zielgerichteten Therapien wie Anti-IgE, Anti-IL-5 oder

Anti-IL4 / -IL13 wird ein großer Teil der Patienten weiterhin orale Steroide benötigen, um das Asthma zu kontrollieren [77].

Die Einnahme von oralen Steroiden zur Behandlung des schweren Asthmas ist am häufigsten im Rahmen einer Asthmaexazerbation notwendig. Gerade bei schwerem Asthma, unabhängig vom Phänotyp, spielen Asthmaexazerbationen eine große Rolle und sind ein häufiges Phänomen [80]. Etwa 75% der Erwachsenen und mehr als die Hälfte der Kinder hatten im Vorjahr mehr als eine Asthmaexazerbation. Fast die Hälfte aller Patienten musste aufgrund dessen in der Notaufnahme behandelt werden, und mehr als ein Drittel wurde stationär aufgenommen, was den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt. Zudem bestätigen diese Zahlen die Tatsache, dass schweres Asthma für sehr hohe direkte als auch indirekte Gesundheitskosten verantwortlich ist. Außerdem sind auch die Patienten mit schwerem Asthma selbst einer erheblichen finanziellen Belastung ausgesetzt, z.B. durch den Verdienstausschlag, der durch die häufigen Fehltage am Arbeitsplatz verursacht wird.

Hinzu kommt, dass Exazerbationen mit einer Verringerung der Lungenfunktionswerte verbunden sind. Selbst bei Kindern, deren primäres Asthmasymptom nicht die schlechtere Lungenfunktion ist, lässt sich dieses Phänomen während einer Asthmaexazerbation beobachten.

Ein überraschendes Ergebnis der Auswertung war der geringe Anteil von Patienten mit einer reversiblen Atemwegsobstruktion. Aktuellen Standards zufolge stützt sich die Diagnose eines Asthmas auf charakteristische klinische Beschwerden und Symptome sowie den Nachweis einer variablen, häufig reversiblen Atemwegsobstruktion [4]. Genauer wird eine signifikante postbronchodilatatorische Reaktion als eine Zunahme der FEV<sub>1</sub> von mindestens 200 ml und einer 12%igen Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert nach Inhalation eines kurz wirksamen Beta2-Agonisten definiert [82]. Gerade für Patienten mit schwerem Asthma ist es jedoch schwierig, dieses Reversibilitätskriterium zu erfüllen. Bei unserer Population zeigte lediglich ein Drittel der Patienten - dieser Definition gemäß - eine reversible Atemwegsobstruktion, was darauf hindeutet, dass die Reversibilität kein geeigneter Parameter für die Diagnosestellung eines Asthmas ist. In der klinischen Praxis ist dies bereits gut bekannt, jedoch ist in klinischen Studien, selbst für schweres Asthma, die Reversibilität noch immer ein Einschlusskriterium für die Studienteilnahme. In der Folge ist es der

Mehrzahl der Patienten mit schwerem Asthma nicht erlaubt, an klinischen Studien teilzunehmen, wodurch ihnen der Zugang zu potentiell neuen Therapieoptionen verwehrt wird. Dies gilt umso mehr, als die derzeitigen Medikamente für schweres Asthma, wie zum Beispiel Biologicals, für Asthmapatienten mit Nachweis einer positiven Reversibilität zugelassen wurden. Nun sehen wir jedoch, dass dieses Kriterium von den meisten dieser Patienten im realen Leben nicht erfüllt werden kann, trotz der gesicherten Diagnose eines schweren Asthmas. Zukünftige Studien sollten nach entsprechender Anpassung der Einschlusskriterien aufklären, ob auch Patienten ohne signifikante akute bronchiale Reversibilität aus dem realen Leben unter den in klinischen Studien geprüften Antikörpertherapien die gleichen positiven Auswirkungen auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität zeigen.

Schweres Asthma ist relativ häufig mit Komorbiditäten assoziiert, die sowohl die Schwere der Erkrankung als auch den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können. Begleiterkrankungen erschweren das Krankheitsmanagement und können sogar Asthmasymptome imitieren [83].

Bei etwa zwei Drittel unserer Patienten fanden sich Komorbiditäten, bei Erwachsenen mit einer signifikant höheren Inzidenz als bei Kindern. Am häufigsten waren dies Erkrankungen allergischer Genese, insbesondere die allergische Rhinokonjunktivitis, gehäufte Infektionen der Atemwege und chronische Sinusitis, bei Erwachsenen zusätzlich gastro-ösophagealer Reflux und Bluthochdruck.

Zum Beispiel wiesen Patienten mit schwerem Asthma, die zusätzlich eine chronische Rhinosinusitis haben, eine signifikant höhere Exazerbationsrate auf, was mit einer Verschlechterung der Asthma-Kontrolle und der Lungenfunktion einhergeht. Infolgedessen sinkt auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten [84] [85].

Es lohnt sich, an diese Stelle noch einmal den ermittelten BMI unserer Patientenpopulation zu beleuchten. Es stellte sich heraus, dass der durchschnittliche BMI unserer Patientenpopulation 27 kg/ m<sup>2</sup> betrug und somit Übergewicht als ein dominantes Merkmal bei erwachsenen Asthmapatienten zu werten ist. Fettleibigkeit ist ein großer Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma und kann ein bestehendes Asthma verschlimmern. So hat ungefähr die Hälfte der übergewichtigen Asthmatiker unter einer schweren Form des Asthmas zu leiden. Allerdings ist dies auch ein guter Hinweis dafür, dass ernährungs- und bewegungsphysiologische Interventionen ein

Asthma durchaus positiv beeinflussen können. Es ist bereits bekannt, dass Übergewicht durch physiologische, metabolische und entzündliche Veränderungen ein Asthma auslösen kann. Die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten Studie legen nun nahe, dass Asthma umgekehrt auch das Adipositasrisiko erhöht, insbesondere wenn das Asthma schlecht kontrolliert ist, erst im Erwachsenenalter auftritt und die Patienten eher keine Allergien aufweisen [88].

Diese Ergebnisse zeigen, welche große Bedeutung der adäquaten Diagnostik und Behandlung von Komorbiditäten bei schwerem Asthma zukommt. Die Identifizierung und adäquate Therapie von Komorbiditäten kann den Verlauf von Asthma verbessern und ist zudem für die Einleitung einer multidisziplinären Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma unabdingbar [83].

Der Krankheitsverlauf des Asthmas variiert erheblich über den Lebensverlauf hinweg. Insbesondere die Pubertät hat einen bedeutenden Einfluss auf das Asthma. Jungen entwickeln im Vergleich zu Mädchen häufiger ein Asthma in der Kindheit, zumindest bis zum Zeitpunkt der Pubertät. Während der Pubertät ist das Asthmarisiko bei Mädchen und Jungen in etwa gleich hoch und nach der Pubertät haben Frauen ein höheres Risiko an einem Asthma zu erkranken. Remissionen sind in der Adoleszenz relativ häufig, wobei Remissionsraten von bis zu 60% beobachtet werden [86] [87].

In unserer Patientenpopulation gab es signifikante Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen in Bezug auf BMI, Allergien, Asthmasymptome, Exazerbationen und Biomarker. In früheren Studien wird immer wieder erwähnt, dass Biomarker der Typ-2-Entzündung bei Kindern eher aus dem Fokus geraten seien und sich eine Dominanz des neutrophilen Phänotyps herauskristallisiere [86]. Unsere Analyse zeigte jedoch, dass insbesondere das IgE bei Kindern dreimal so hoch war wie bei Erwachsenen und dass bei Kindern deutlich häufiger Allergien diagnostiziert wurden. Periphere Eosinophile wurden bei Erwachsenen und Kindern auf etwa gleichem Niveau gefunden, was darauf hindeutet, dass Typ-2-Asthma auch bei Kindern ein häufiger Phänotyp ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Herangehensweise für schweres Asthma bei Erwachsenen im Hinblick auf Diagnostik und therapeutische Intervention nicht einfach auf Kinder extrapoliert werden sollte.



## **6. Zusammenfassung und Ausblick**

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit. Etwa 5-10% der Asthmatiker weisen ein schweres Asthma auf, welches mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist und hohe volkswirtschaftliche Kosten verursacht.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 1740 Patienten, die im Rahmen des German Asthma Net, eines der größten Register weltweit für schweres Asthma, in Deutschland erfasst worden sind, in einem strukturierten Ansatz zusammengefasst und ausgewertet.

Die erhobenen Daten beschreiben eine charakteristische reale Patientenpopulation und gewähren so wertvolle Einblicke in den Krankheitsverlauf sowie die aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit schwerem Asthma in Deutschland.

Das schwere Asthma wurde anhand demographischer Daten, Symptome, Lungenfunktionsparameter sowie der Identifizierung von Biomarkern, welche potentiell die Möglichkeit einer direkten therapeutischen Konsequenz bergen, charakterisiert. Etwaige Risikofaktoren werden sorgfältig bewertet und die mit schwerem Asthma verbundenen Komorbiditäten beleuchtet. Dies macht deutlich, dass sowohl eine multidimensionale Herangehensweise, als auch ein individualisiertes Krankheitsmanagement notwendig sind, um das beste Outcome bei der Therapie des schweren Asthmas zu erreichen.

Register spielen hier eine wichtige Rolle, indem sie die Daten betroffener Patienten sammeln, charakterisieren und therapeutische Wirkungen im realen Umfeld der Patienten aufdecken, insbesondere mittels Datenerfassung, die auf Langfristigkeit ausgelegt ist. Sie ermöglichen so, offene Fragen zu beantworten und damit die Versorgung dieser Patienten über die Zeit zu verbessern.

Die Datenerhebung im Rahmen des Deutschen Registers für Schweres Asthma ist noch nicht abgeschlossen. Vor allem die Erhebung von Langzeitdaten kann dazu beitragen, Faktoren der Asthmagenese, Asthmakontrolle und Krankheitsentwicklung zu identifizieren, besser zu verstehen und so zur Verbesserung der Langzeitprognose von schwerem Asthma beizutragen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Chung, K.F., et al., International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014. 43(2): p. 343-73.
2. Buhl, R., et al., [Guidelines for diagnosis and treatment of asthma patients]. *Pneumologie*, 2006. 60(3): p. 139-77.
3. Wu, C.H. and S.R. Erickson, The association between asthma and absenteeism among working adults in the United States: results from the 2008 medical expenditure panel survey. *J Asthma*, 2012. 49(7): p. 757-64.
4. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Langfassung. 2018. 3. Auflage: p. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma.2018>.
5. Bel, E.H., et al., Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*, 2011. 66(10): p. 910-7.
6. Global Initiative for Asthma, G., GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention-updated 2019. available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org), 2019.
7. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), D.A., Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), et al., S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017 [cited: 2017-12-19]: p. Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-009I\\_S2k\\_Asthma\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2017-11\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009I_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf).
8. Nathan, R.A., et al., Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 113(1): p. 59-65.
9. Juniper, E.F., et al., Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*, 1999. 14(4): p. 902-7.
10. Wenzel, S., Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*, 2012. 42(5): p. 650-8.

11. Wenzel, S.E., Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*, 2012. 18(5): p. 716-25.
12. Lommatzsch, M. and J.C. Virchow, Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111(50): p. 847-55.
13. Buhl, R., et al., [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*, 2017. 71(12): p. e3.
14. Barnes, P.J., Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*, 2008. 8(3): p. 183-92.
15. Geha, R.S., H.H. Jabara, and S.R. Brodeur, The regulation of immunoglobulin E class-switch recombination. *Nat Rev Immunol*, 2003. 3(9): p. 721-32.
16. Barnes, P.J., Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 129(1): p. 48-59.
17. Criece, C.P., et al., Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respir Med*, 2011. 105(7): p. 959-71.
18. Dweik, R.A., The great challenge for exhaled breath analysis: embracing complexity, delivering simplicity. *J Breath Res*, 2011. 5(3): p. 030201.
19. Pavord, I.D., et al., Inflammometry to assess airway diseases. *Lancet*, 2008. 372(9643): p. 1017-9.
20. Donohue, J.F. and N. Jain, Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respir Med*, 2013. 107(7): p. 943-52.
21. McNicholl, D.M., et al., The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 186(11): p. 1102-8.
22. van Essen-Zandvliet, E.E., et al., Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway

responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis*, 1992. 146(3): p. 547-54.

23. Gardiner, P.V., et al., Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 150(4): p. 1006-11.

24. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Langfassung. 2020. 4. Auflage, Konsultationsfassung: p. Available at: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/asthma-4aufl-konsultation.pdf>.

25. Agache, I., et al., Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*, 2020. 75(5): p. 1023-1042.

26. Lommatzsch, M. and P. Stoll, Novel strategies for the treatment of asthma. *Allergo J Int*, 2016. 25: p. 11-17.

27. Bousquet, J., et al., Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(5): p. 926-38.

28. Bel, E.H., Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2004. 10(1): p. 44-50.

29. Woodruff, P.G., et al., T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(5): p. 388-95.

30. Lotvall, J., et al., Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 127(2): p. 355-60.

31. Wenzel, S.E., et al., Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(3): p. 1001-8.
32. Xie, M. and S.E. Wenzel, A global perspective in asthma: from phenotype to endotype. *Chin Med J (Engl)*, 2013. 126(1): p. 166-74.
33. Prussin, C. and D.D. Metcalfe, 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111(2 Suppl): p. S486-94.
34. Jaffar, Z., et al., B7 costimulation is required for IL-5 and IL-13 secretion by bronchial biopsy tissue of atopic asthmatic subjects in response to allergen stimulation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999. 20(1): p. 153-62.
35. Novak, N. and T. Bieber, Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(2): p. 252-62.
36. Beeh, K.-M.u.B., R Therapie allergischer Erkrankungen mit Omalizumab *Allergologie*, 2002. 25: p. 497-501.
37. Hochhaus, G., et al., Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin*, 2003. 19(6): p. 491-8.
38. Humbles, A.A., et al., A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. *Science*, 2004. 305(5691): p. 1776-9.
39. Corren, J., et al., Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(6): p. 788-97.
40. Holgate, S., et al., The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med*, 2009. 103(8): p. 1098-113.
41. Corrigan, C.J., et al., CD4 T-lymphocyte activation in asthma is accompanied by increased serum concentrations of interleukin-5. Effect of glucocorticoid therapy. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 147(3): p. 540-7.

42. Brusselle, G.G., T. Maes, and K.R. Bracke, Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*, 2013. 19(8): p. 977-9.
43. Green, R.H., et al., Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9347): p. 1715-21.
44. ten Brinke, A., et al., Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(5): p. 744-8.
45. van Veen, I.H., et al., Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(3): p. 615-7, 617 e1-2.
46. Pavord, I.D., et al., Mepolizumab in refractory eosinophilic asthma. *Thorax*, 2010. 65(4): p. 370.
47. Rothenberg, M.E., Humanized Anti-IL-5 Antibody Therapy. *Cell*, 2016. 165(3): p. 509.
48. Schreiber J, K.S., Biologika beim schweren Asthma - Welcher Antikörper für wen? *Pneumologe*, 2017: p. 281-286.
49. Ortega, H.G., et al., Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014. 371(13): p. 1198-207.
50. Bel, E.H., et al., Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, 2014. 371(13): p. 1189-97.
51. Gallelli, L., et al., Update on anticytokine treatment for asthma. *Biomed Res Int*, 2013. 2013: p. 104315.
52. Menzella, F., et al., Tailored therapy for severe asthma. *Multidiscip Respir Med*, 2015. 10(1): p. 1.
53. Kolbeck, R., et al., MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(6): p. 1344-1353 e2.

54. FitzGerald, J.M., et al., Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2016. 388(10056): p. 2128-2141.
55. Park, H.S., et al., Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019. 11(4): p. 508-518.
56. Pope, S.M., et al., IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 108(4): p. 594-601.
57. Zhu, Z., et al., Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*, 1999. 103(6): p. 779-88.
58. Ingram, J.L., et al., Airway fibroblasts in asthma manifest an invasive phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. 183(12): p. 1625-32.
59. Woodruff, P., Role of Th2 and Non-Th2-Inflammation in Airway Smooth Muscle Remodeling in Asthma. Grantome [Internet], 2015.
60. Wills-Karp, M. and F.D. Finkelman, Untangling the complex web of IL-4- and IL-13-mediated signaling pathways. *Sci Signal*, 2008. 1(51): p. pe55.
61. Castro, M., et al., Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*, 2018. 378(26): p. 2486-2496.
62. Wenzel, S.E., L. Wang, and G. Pirozzi, Dupilumab in persistent asthma. *N Engl J Med*, 2013. 369(13): p. 1276.
63. Wille, H., Neue Arzneimittel 2017/18. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2018: p. 11.
64. Johnston, S.L. and R.J. Martin, Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 172(9): p. 1078-89.

65. Black, P.N., et al., Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur Respir J*, 2000. 15(2): p. 254-9.
66. Brusselle, G.G., et al., Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*, 2013. 68(4): p. 322-9.
67. Haldar, P., et al., Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(3): p. 218-224.
68. Boyle, J.V., K. Lam, and J.K. Han, Dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Immunotherapy*, 2020. 12(2): p. 111-121.
69. Jonstam, K., et al., Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*, 2019. 74(4): p. 743-752.
70. Papathanassiou, E., S. Loukides, and P. Bakakos, Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*, 2016. 3: p. 31813.
71. Timmermann, H., Update: Schweres Asthma. Available at: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de), 2019: p. 1-10.
72. Chibana, K., et al., IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(6): p. 936-46.
73. Gould, H.J. and B.J. Sutton, IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*, 2008. 8(3): p. 205-17.
74. Peters, S.P., et al., Uncontrolled asthma: A review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Resp Med*, 2006. 100: p. 1139- 51.
75. Woo-Jung, S., et al., Future Risks in Patients With Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Nov, 11(6): p. 763-778.
76. Grainge, C.L., et al., Targeted therapeutics for severe refractory asthma: monoclonal antibodies. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016. 9: p. 927-941.



77. Ramsahai, J.M., Wark, P., Appropriate use of oral corticosteroids for severe asthma. *Med. Journal of Australia*, 2018 Jul, 209(S2): p.18-21.
78. Volmer, T., et al., Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *European Respiratory Journal*, 2018.52(4):1800703.
79. Choo, X.N., Pavord, I.D., Morbidity associated with oral corticosteroids in patients with severe asthma. *Thorax* 2016, Feb. 71:302–304.
80. Gibson, P.G., McDonald V.M., Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. *Int Med Journal* 2017 Jun, 47(6): p.623-631.
81. Milger, K., et al., Age- and sex-dependent differences in patients with severe asthma included in the German Asthma Net cohort. *Respiratory Medicin* 2020 Feb, 162(105858).
82. Crapo, R.O., et al., Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):309-29.
83. Rogliani, P., et al., The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Jan;26(1):47-55.
84. Bilodeau, L., et al., Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyps. *Rhinology*. 2010 Dec;48(4):420-5.
85. Ek, A., et al., Chronic rhinosinusitis in asthma is a negative predictor of quality of life: results from the Swedish GA2LEN survey. *Allergy* 2013; 68: 1314–1321.
86. Trivedi, M., Denton, E., Asthma in children and adults—What are the differences and what can they tell us about asthma? *Front. Pediatr.*, 25 June 2019
87. De Benedictis, D., Bush, A., Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52:129–38.
88. Moitra, S., People with asthma at higher risk of becoming obese. *European Lung Foundation*, 2018 Sep, available at: [www.sciencedaily.com/releases/2018/09/180915103535.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2018/09/180915103535.htm)
89. Djukanovic, R., et al., The Severe Heterogeneous Asthma Research collaboration, Patient-centred (SHARP) ERS Clinical Research Collaboration: a new dawn in asthma research, *Eur Respir J* 2018; 52: 1801671

