Aus der
Medizinischen Klinik III für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und
Beatmungsmedizin
am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil
Bochum der
Ruhr-Universität Bochum
Kommissarische Direktorin Frau Prof. Dr. med. Andrea Koch

Prävalenz und Charakteristika verschiedener Asthma Phänotypen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Heide Margrit Westrup

2017

Dekan: Prof. Dr. med. Ralf Gold
Referent: Frau Prof. Dr. med. Andrea Koch
Korreferent: Prof. Dr. med. Torsten T. Bauer

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2018

Abstract

Heide Margrit Westrup

Prävalenz und Charakteristika verschiedener Asthma Phänotypen

Problem: Asthma ist eine heterogene Erkrankung mit hoher Prävalenz. Es kann in verschiedene Phänotypen (allergisches, eosinophiles, obese und neutrophiles Asthma) und ein Asthma-COPD-Overlap-Syndrom eingeteilt werden, wobei Mischtypen vorkommen und die Einteilung bisher nur begrenzt Eingang in die Klinik gefunden hat. Die Charakterisierung der Phänotypen auch hinsichtlich der Schwere, des Kontrollgrads und der Komorbiditäten ist bisher nicht abgeschlossen. Viele Asthmatiker können bisher nicht ausreichend mittels der gängigen Stufentherapie behandelt werden. Mit Omalizumab ist ein Medikament auf dem Markt, was speziell für Patienten mit allergischem Asthma einen Benefit bringen kann. Die aktuelle Studienlage gibt zudem Hinweise darauf, dass auch andere Asthmatypen von neuen Pharmaka profitieren könnten, welche ganz zielgerichtet in bestimmte Inflamationswege eingreifen. Voraussetzung ist dabei jedoch eine bisher noch fehlende schnelle und einfache Identifizierung der verschiedenen Phänotypen.

Methode: Retrospektive Datenanalyse von 213 im Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil behandelten Patienten. Anhand eines entwickelten Algorithmus wurde versucht die Patienten in die o.g. Phänotypen einzuteilen. Die Phänotypen wurden daraufhin hinsichtlich des Asthma-Schweregrades, der Asthmakontrolle, des Medikamentenbedarfs, der Lungenfunktionsparameter, der Blutwerte, der Komorbiditäten, des BMI und des Raucherstatus charakterisiert und auf einen möglichen Einfluss auf den Schweregrad hin untersucht.

Ergebnis: Es konnten 78% der Patienten mit Hilfe des Algorithmus in einen Phänotyp eingeteilt werden. Die verwendeten Cut offs der Biomarker zeigten eine gute Trennbarkeit der einzelnen Gruppen. Bei 46 Patienten fehlten die Daten für eine Einteilung. Die größte Gruppe bildete das allergische Asthma mit 84 Patienten, gefolgt von 26 Patienten mit Asthma-COPD Overlap Syndrom (ACOS), 24 Asthmatiker mit einem Mischtyp aus allergischem und eosinophilem Asthma, 16 eosinophilen Asthmatikern, 14 obese Asthmatikern und 3 Patienten mit neutrophilem Asthma. Zusammenfassend stellten sich das ACOS (77% schwere Asthmatiker) und der Mischtyp (79% schwere Asthmatiker) als Phänotypen mit dem schwersten Verlauf dar, auch hinsichtlich der Asthmakontrolle und des Medikationsbedarfs. Das obese Asthma verlief in dieser Studie am mildesten (29% schwere Asthmatiker). Es konnte bei keinem Phänotyp eine Assoziation zwischen Rauchen und schwerem Asthma oder einem hohen BMI und schwerem Asthma gefunden werden. Für die Komorbiditäten Diabetes mellitus ($p=0,0055$), chronische Sinusitis ($p=0,024$) und Pneumonie ($p=0,004$) wurde ein signifikanter Zusammenhang mit schwerem Asthma ermittelt. Zudem hatte die Anzahl an Nebenerkrankungen verschiedene signifikante Effekte bei den einzelnen Phänotypen. Beim allergischen Asthma fand sich ein Zusammenhang zwischen der Asthmadauer und dem Schweregrad ($p=0,0239$). Zudem korrelierte die Asthmadauer hierbei (und beim Mischtyp, mit $p=0,0377$) mit dem Tiffeneau Index ($p=0,0428$). Beim allergischen Asthma war die Reversibilität der Atemwegsobstruktion umso besser, je höher das IgE war ($p=0,0388$). Beim eosinophilen Asthma korrelierten das FeNO negativ mit der Reversibilität des FEV₁ nach Bronchospasmodolyse ($p=0,0087$). Patienten mit allergisch/eosinophilem Mischtyp exazerbierten signifikant häufiger bei einem hohen Anteil an Eosinophilen im Blut ($p=0,0415$).

Diskussion: Der verwendete Algorithmus ist schnell und einfach anwendbar und konnte einen Großteil der Patienten einem Phänotyp zuordnen. Es gab jedoch keine Ausschlusskriterien oder Stratifikationen, sodass ein Einfluss von Confoundern nicht ausgeschlossen werden kann. Dennoch wiesen die Phänotypen zum Teil sehr unterschiedliche Charakteristika auf, was ggf. für eine Phänotyp-spezifische Therapie von Interesse sein könnte. Eine Schwäche dieser Studie ist allerdings die teilweise geringe Probandenzahl pro Phänotyp, sodass der neutrophile Typ nicht gut charakterisiert werden konnte. Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass eine frühe Therapie, auch von bestimmten Komorbiditäten sinnvoll ist, da bei den verschiedenen Phänotypen damit ggf. eine verbesserte Asthmakontrolle erzielt werden könnte. Des Weiteren könnte speziell beim obese Asthma eine Lifestyleänderung helfen. Mepolizumab, als Senker der Eosinophilie könnte beim allergisch/eosinophilen Mischtyp die Exazerbationsrate mindern. Dupilumab senkte in Studien das FeNO, was beim eosinophilen Asthma die Lungenfunktion verbessern könnte.

Inhalt

1. Einleitung	9
1.1 Asthma: Definition, Relevanz und Therapie.....	9
1.2 Verschiedene Asthma-Phänotypen und neue Therapien	10
1.3 Asthmakontrolle.....	14
1.4 Schweres Asthma	14
1.5 Komorbiditäten	15
2. Zielsetzung	16
3. Material und Methoden.....	17
4. Ergebnisse	22
4.1 Ergebnis der Phänotypisierung	22
4.2 Überprüfung der Cut offs	23
4.3 Charakterisierung der einzelnen Phänotypen	28
4.31 Vergleich der biometrischen Daten	28
4.32 Vergleich von Exazerbationsraten, Schweregrad, Therapiestufen und Kontrollstatus ..	30
4.33 Vergleich des Raucherstatus und dessen Einfluss auf den Asthmaschweregrad bei verschiedenen Asthma- Phänotypen	34
4.4 Prävalenz von Komorbiditäten bei verschiedenen Asthma Phänotypen und Assoziationen zum Asthmaschweregrad.....	40
4.5 Assoziation des BMI, der Asthmadauer und der Anzahl neutrophiler Granulozyten mit dem Asthmaschweregrad der verschiedenen Phänotypen.....	50
4.6 Weitere mögliche Einflüsse auf die Exazerbationsraten, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion bei den verschiedenen Phänotypen	54
5. Diskussion.....	58
5.1 Primäres Studienziel: Prävalenz der verschiedenen Asthma-Phänotypen	58

5.11 Primäres Studienziel: Überprüfung der Biomarker	59
5.2 Vergleich der verschiedenen Studien zur Phänotypisierung von Asthmatikern	63
5.3 Sekundäres Studienziel: Charakterisierung der Asthma- Phänotypen	65
5.31 Vergleich der biometrischen Daten und der Lungenfunktion mit anderen Studien	65
5.32 Exazerbationsraten, Asthma-Schweregrad, Asthma-Kontrollstatus und Therapiestufen bei den verschiedenen Phänotypen	68
5.33 Zigarettenrauchexposition und dessen Effekte	69
5.34 Komorbiditäten: Prävalenz und Einfluss auf die verschiedenen Asthma-Phänotypen ..	71
5.4 Zusammenfassung der gefundenen Charakteristika verschiedener Asthma Phänotypen	77
6. Zusammenfassung	81
Literaturverzeichnis.....	86

Verzeichnis der Abkürzungen

ACOS	Asthma-COPD Overlap Syndrom
ACT™	Asthmakontrolltest
ADMA	asymmetrisches dimethylarginin
ASS	Acetylsalicylsäure
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index = Körpergewicht in kg / Körpergröße in m ²
CAT	COPD Assesment Test
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DBB	Differentialblutbild
ERS/ATS	European Respiratory Society/ American Thoracic Society
FeNO	Fraktioniertes expiratorisches Stickstoffmonoxid
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GERD	Gastroeosophageal reflux disease
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	inhalatives Cortikosteroid
IFN	Interferon
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonooxid-Synthase
IU	International Units
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
nl	Nanoliter

NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale-Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orale Cortikosteroide
OR	Odds Ratio
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pBd	post Bronchodilatation
ppm	parts per million
PY	Packyears (Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag/20) * gerauchte Jahre)
RABA	Rasch wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
RKI	Robert Koch Institut
SARP	Severe Asthma Research Program
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
TH1/2	T-Lymphozyten vom Typ T-Helferzelle 1 oder 2
TLR	Toll-like Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Aus den Patientenakten erhobene Daten	17
Tabelle 2 Biometrische Daten der Asthma-Phänotypen.....	29
Tabelle 3 Lungenfunktionswerte der Asthma-Phänotypen	29
Tabelle 4 Wertetabelle zu Abb. 13.....	30
Tabelle 5 Ergebnisse der t-Tests auf Unterschiede in der Anzahl Komorbiditäten bei schwerem und nicht-schwerem Asthma, getrennt nach Asthma-Phänotyp	47
Tabelle 6 Wertetabelle zu Abb. 36.....	47
Tabelle 7 Berechnete Werte zu Abb.37	48
Tabelle 8 Berechnete Werte zu Abb.38	48
Tabelle 9 Berechnete Werte zu Abb.39	49
Tabelle 10 Berechnete Werte zu Abb.39	49
Tabelle 11 Berechnete Werte zu Abb.41	50
Tabelle 12 Ergebnisse der t-Tests auf Unterschiede im BMI zwischen Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma, getrennt nach Asthma-Phänotyp	51
Tabelle 13 Ergebnisse der t-Tests zum Vergleich der Asthmadauer bei schwerem und nicht-schwerem Asthma, für jeden Phänotyp getrennt.....	52
Tabelle 14 Ergebnisse der t-Tests auf Unterschiede in der Anzahl Neutrophiler im Differentialblutbild bei schwerem und nicht-schwerem Asthma für jeden Phänotyp getrennt	54
Tabelle 15 Berechnete Werte zu Abb.45	55
Tabelle 16 Berechnete Werte zu Abb.46	55
Tabelle 17 Berechnete Werte zu Abb.47	56
Tabelle 18 Berechnete Werte zu Abb.48	56
Tabelle 19 Berechnete Werte zu Abb.49	57
Tabelle 20 Berechnete Werte zu Abb.50	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Algorithmus zur Einteilung des TH2-Typs	20
Abbildung 2 Algorithmus zur Einteilung des non-TH2-Typs	20
Abbildung 3 Übersicht über die absoluten Patientenzahlen pro Phänotyp	23
Abbildung 4 Vergleich der Anzahl eosinophiler Granulozyten bei eosinophilem Asthma und Nicht-eosinophilem Asthma.....	23
Abbildung 5 Vergleich der Anzahl eosinophiler Granulozyten beim Mischtyp-Asthma und Nicht- Mischtyp-Asthma.	24
Abbildung 6 Vergleich des BMI zwischen obese Asthma und Nicht-obese-Asthma	25
Abbildung 7 Vergleich des Alters bei Erkrankungsbeginn bei allergischem Asthma und Nicht-allergischem Asthma	25
Abbildung 8 Vergleich des IgE im Serum bei allergischem Asthma und Nicht-allergischem Asthma	26
Abbildung 9 Vergleich des IgE im Serum beim Mischtyp und Nicht- Mischtyp.....	26
Abbildung 10 Vergleich der post-bronchodilatatorischen Werte von FEV ₁ /FVC beim ACOS und bei Patienten mit reinem Asthma.	27
Abbildung 11 Vergleich des FeNO bei Patienten mit Asthma vom TH2-Typ und Patienten vom Nicht-TH2-Typ.	27
Abbildung 12 Vergleich der prozentualen Anteile neutrophiler Granulozyten im Differentialblutbild bei neutrophilem Asthma und bei Nicht- neutrophilem Asthma.	28
Abbildung 13 Vergleich der Phänotypen hinsichtlich mittlerer Exazerbationshäufigkeit pro Jahr	30
Abbildung 14 Prozentuale Anteile der Patienten mit schwerem oder schwerem und unkontrolliertem Asthma (gemäß ERS/ATS Leitlinie) pro Phänotyp	31
Abbildung 15 Prozentuale Anteile der Patienten in den Therapiestufen 1-5 (gemäß GINA Stufenschema) pro Phänotyp	32
Abbildung 16 Asthma-Kontrollstatus gemäß ERS/ATS bzw. NV- Leitlinie mit prozentualem Anteil pro Status und Phänotyp	33
Abbildung 17 Prozentuale Anteile von Rauchern, Ex-Rauchern und Nie-Rauchern pro Phänotyp	34
Abbildung 18 Prozentualer Anteil an Patienten mit täglichen Passivrauchexposition pro Phänotyp	35

Abbildung 19 Anzahl Packyears pro Phänotyp	36
Abbildung 20 Odds Ratio für schweres allergisches Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern	37
Abbildung 21 Odds Ratio für schweres eosinophiles Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern	37
Abbildung 22 Odds Ratio für schweres Mischtyp-Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern	38
Abbildung 23 Odds Ratio für schweres obese Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern	38
Abbildung 24 Odds Ratio für schweres ACOS bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern	39
Abbildung 25 prozentuale Häufigkeit von diversen Komorbiditäten bei verschiedenen Asthma- Phänotypen	40
Abbildung 26 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Pneumonie in der Krankengeschichte.	41
Abbildung 27 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Depression.	41
Abbildung 28 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus.	42
Abbildung 29 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne gastroösophagealen Reflux.....	42
Abbildung 30 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne ASS-Intoleranz...	43
Abbildung 31 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne koronare Herzkrankheit.....	43
Abbildung 32 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Herzinsuffizienz.	44
Abbildung 33 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne chronische Sinusitis	44
Abbildung 34 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Obstruktive Schlafapnoe.....	45
Abbildung 35 Vergleich der mittleren Anzahl an Komorbiditäten bei den verschiedenen Asthma Phänotypen	46
Abbildung 36 Korrelation zwischen Punkten im Asthmakontrolltest und der Anzahl Komorbiditäten beim allergischen Asthma	47
Abbildung 37 Korrelation zwischen Asthmadauer in Jahren und der Anzahl an Komorbiditäten beim allergischen Asthma	48
Abbildung 38 Korrelation zwischen der Exazerbationsrate pro Jahr und der Anzahl an Komorbiditäten beim allergischen Asthma	48

Abbildung 39 Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und FEV ₁ /FVC beim eosinophilen Asthma	49
Abbildung 40 Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und dem BMI beim eosinophilen Asthma	49
Abbildung 41 Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und der Asthmadauer beim obese Asthma.....	50
Abbildung 42 Vergleich des BMI bei Asthmatikern mit schwerem und nicht-schwerem Asthma im Gesamtkollektiv	51
Abbildung 43 Vergleich der Asthmadauer bei Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma im Gesamtkollektiv	52
Abbildung 44 Vergleich der Anteile an neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild bei schwerem und nicht-schwerem Asthma im Gesamtkollektiv	53
Abbildung 45 Korrelation zwischen der Asthmadauer in Jahren und dem Tiffeneau Index beim allergischen Asthma	55
Abbildung 46 Korrelation zwischen dem IgE im Serum und der Verbesserung des FEV ₁ /FVC nach Bronchospasmolyse beim allergischen Asthma	55
Abbildung 47 Korrelation zwischen FeNO und Verbesserung des FEV ₁ nach Bronchospasmolyse beim eosinophilen Asthma	56
Abbildung 48 Korrelation zwischen der Dauer des Asthmas in Jahren und dem Tiffeneau Index beim Mischtyp.....	56
Abbildung 49 Korrelation zwischen der Exazerbationsrate und der Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut beim Mischtyp-Asthma.....	57
Abbildung 50 Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil neutrophiler Granulozyten im Differentialblutbild und dem Punktwert im Asthmakontrolltest beim Asthma-COPD Overlap Syndrom.....	57

1. Einleitung

1.1 Asthma: Definition, Relevanz und Therapie

Asthma ist laut den Global Initiative for Asthma (GINA) Leitlinien von 2015 eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege und bronchiale Hyperreagibilität gekennzeichnet ist. Diese Heterogenität bezieht sich zum einen auf die verschiedenen Ursachen und Pathomechanismen, zum anderen auch auf ein variables klinisches Bild des Asthmas. Man geht heutzutage daher von verschiedenen Asthma-Phänotypen aus. Ein Phänotyp ist definiert durch beobachtbare Eigenschaften eines Organismus, welche durch die Interaktion von Genen und Umwelt zustande kommen [15]. Asthma äußert sich mit Symptomen wie Atemnot, Brustenge, Husten und Giemen, welche in Intensität und Frequenz variieren und mit einer variablen Lungenfunktionseinschränkung einhergehen. Die Symptome kommen im Allgemeinen anfallsartig und werden durch verschiedene Reizstoffe ausgelöst. Charakteristisch ist eine Reversibilität der Atemwegsobstruktion unter Medikation (zum Beispiel Beta-2-Sympathomimetika) oder auch spontan.

Weltweit leiden circa 300 Millionen Menschen an Asthma, mit steigender Tendenz. Etwa 346.000 Menschen versterben jährlich an exazerbiertem Asthma [19]. Die WHO geht von 13,8 Millionen dem Asthma geschuldeten disability-adjusted life years aus.

In Deutschland liegt die Lebenszeit-Prävalenz (also die Häufigkeit der Personen, die einmal im Leben an Asthma erkranken) für Erwachsene bei 9,9 %, wobei Frauen mit einer Lebenszeit-Prävalenz von 11,5 % häufiger betroffen sind als Männer mit 8,3 % [33].

Die Kosten dieser chronischen Erkrankung korrelieren mit dem Grad der Asthmakontrolle. Je unkontrollierter das Asthma, desto mehr Krankenhausaufenthalte und Arbeitsausfälle. Dabei ist eine gute Symptomkontrolle möglich [19].

Um eine gute Asthmakontrolle zu erreichen, ist eine erfolgreiche Therapie notwendig. Seit Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelte sich die Therapie über Anticholinergika und inhalativen Betamimetika zu inhalativen Cortikosteroiden weiter und verbesserte die Behandlungsergebnisse [18]. Mit der Einführung des inhalativen Cortikosteroids wurde aber auch erstmals der zugrundeliegende Pathomechanismus näher erforscht. 1980 zeigte eine Studie von Burrows et al. den Zusammenhang zwischen einer Allergie mit Immunglobulin E (IgE)- Erhöhung im Serum und Asthma. Walker et al. fanden zudem auch ohne allergische Komponente eine Eosinophilie im Blut und Sputum von Asthmapatienten. Eine

Eosinophilie bedeutet, dass vermehrt eosinophile Granulozyten, eine Unterart der weißen Blutkörperchen, zu finden sind. Eosinophile werden unter anderem durch IL-5 im Rahmen von Allergien vermehrt gebildet. Durch nachfolgende Studien wurden erstmals erhöhte Interleukine (z.B. IL-5, IL-4, IL-13) identifiziert, die im Zusammenhang mit einer gesteigerten TH2-Immunantwort (T-Helferzellen vom Typ 2 dominieren hierbei) standen und mit Asthma assoziiert zu sein schienen [18].

Woodruff et al. zeigten 2009 mit ihrer Studie, dass unter IL-13 Gabe in vitro eine Überexpression von TH2-Typ-Genen in Zellen von Probanden mit mildem allergischen Asthma vorlag. Diese TH2-Typ-Gene waren assoziiert mit erhöhten Levels von IL-5, IL-13 und eosinophilen Granulozyten im Lungengewebe, sowie vermehrtem IgE im Serum und einer verstärkten bronchialen Hyperreaktivität mit einer verdickten subepithelialen Basalmembran. Diese Patienten sprachen gut auf inhalative Kortikosteroide an, wohingegen die Probanden ohne TH2-Gen-Überexpression keine gute Response zeigten [42]. Dies waren erste Hinweise darauf, dass eine zielgerichtete Therapie mit vorab charakterisierten Patienten die Therapieerfolge verbessern könnte.

Heute wird zur Asthmatherapie ein Stufenschema verwendet. Laut aktueller 2. Auflage der NVL beinhaltet Stufe eins ein RABA als Notfallmedikament. In Stufe zwei wird ein niedrig dosiertes ICS addiert. In der nächsten Stufe wird empfohlen, ein niedrig dosiertes ICS mit einem LABA in fixer Kombination zu verwenden. In Stufe vier wird die Konzentration des ICS erhöht, plus ggf. weitere Medikamente wie Leukotrienrezeptorantagonisten oder ein Xanthinderivat. In Stufe fünf wird ein Kortikosteroid oral gegeben oder auf zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern umgesetzt. Ist das Asthma unter Medikation einer Stufe unkontrolliert, wird die nächste Therapiestufe gewählt. Bei guter Asthmakontrolle kann wiederum eine niedrigere Stufe probiert werden [3].

1.2 Verschiedene Asthma-Phänotypen und neue Therapien

Da unter der o.g. Stufentherapie jedoch auch Therapieversager aufkamen, wuchs im Laufe der Zeit der Bedarf an weiterer Erforschung des heterogenen Krankheitsbildes. Zunächst wurde nach Erkenntnissen von Rackemann und Samter nur zwischen einem allergischen Asthma, welches bereits in der Kindheit beginnt, und einem Asthma mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter unterschieden, welches hauptsächlich eine Eosinophilie aufweist und oft mit nasalen Polypen und Aspirin-Unverträglichkeit vergesellschaftet ist [18]. Im Zuge der SARP Studie wurde ein weiterer Phänotyp vermutet, der überproportional viele Frauen betrifft und

mit einem erhöhten BMI und spätem Erkrankungsbeginn einhergeht [24]. Im Verlauf der Jahre wurde mit Hilfe weiterer Biomarker wie dem FeNO und den neutrophilen Granulozyten im Blut und Sputum u.a. ein Phänotyp beschrieben, der eine vermehrte Steroidresistenz und Neutrophilie in Blut und Sputum zeigt [9, 18, 34, 39].

Die Charakterisierung der einzelnen Phänotypen und deren Biomarker ist noch nicht abgeschlossen. Der aktuelle Stand der Forschung teilt die Asthmatiker klinisch und pathophysiologisch in zunächst zwei Gruppen ein. Die TH2-high Gruppe (hier kurz als TH2-Typ bezeichnet) und die TH2-low Gruppe (non-TH-2-Typ) [31]. Innerhalb des TH2-Typs wird durch die Biomarker IgE im Serum, Bluteosinophile, Allergieanamnese bzw. Pricktest und Erkrankungsalter (age of onset) zwischen den Phänotypen allergisches Asthma und eosinophiles Asthma unterschieden [39, 40]. Das allergische Asthma tritt meist schon in der Kindheit auf, das eosinophile Asthma erst später. Einen Cut-off für den Erkrankungsbeginn gibt es aber nicht [39]. Ebenso wird in der Literatur kein fester Cut off für das IgE im Serum genannt. Ein Nachweis von Allergie kann neben der IgE-Messung auch durch einen positiven Pricktest erfolgen. Eine Bluteosinophilie kann auch beim allergischen Asthma vorliegen. Das eosinophilen Asthma gilt als nicht-allergisch und oft mit nasalen Polypen, ASS- Unverträglichkeit und chronischer Sinusitis einhergehend [36]. Zudem fand man vermehrt eine verdickte subepitheliale Basalmembran in den Bronchiolen bei diesen Patienten und typischerweise eine Bluteosinophilie von >300/nl. Des Weiteren ist beim TH2-Typ das FeNO durch die eosinophile Inflammation in den Atemwegen erhöht. Diese beiden Typen sind im Allgemeinen gut mit Cortikosteroiden zu behandeln [31]. Allerdings gibt es auch hier steroidresistente Patienten [8, 9, 36, 39].

Das erste Medikament auf dem Markt für eine zielgerichtete Therapie war Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IgE. In mehreren Studien verbesserte Omalizumab die Lebensqualität, die Symptomkontrolle und die Exazerbationsraten bei Patienten mit allergischem Asthma [8]. Dabei war laut einer retrospektiven Studie von Hanania et al. der Therapieeffekt bei Probanden größer, wenn ein TH2-Typ mit erhöhtem FeNO und Eosinophilie vorlag [16].

Monoklonale Antikörper gegen TH2-Cytokine, wie etwa Anti-IL5 (Mepolizumab), Anti IL-4 α (Dupilumab) und Anti-IL-13 (Lebrikizumab) zeigten Erfolge hinsichtlich einer verbesserten FEV₁ und gesenkten Exazerbationsraten bei Asthmapatienten [8]. In Studien mit Anti-IL-5 und Anti-IL-4 α waren die Erfolge größer, wenn die eingeschlossenen Patienten eine Sputum-oder Bluteosinophilie und erhöhte FeNO Level, also TH2-typische Biomarker aufwiesen [16]. Die Patienten der Dupilumab Studie hatten dabei zudem ein erhöhtes IgE und einen relativ frühen

Erkrankungsbeginn [38]. Mepolizumab war besonders erfolgreich beim nicht-allergischem, spät beginnendem Asthma, assoziiert mit nasalen Polypen und Sinusitis [16, 31]. Mit Einführung dieser Phänotyp-spezifischen Therapie könnten demnach steroidresistente Patienten mit TH2-Typ behandelt werden, was aber wiederum eine gute Typisierung voraussetzt. Wurde hingegen in den Medikamentenstudien nicht zwischen den Phänotypen differenziert, waren die Erfolge nicht so durchschlagend [31].

Die Patienten ohne überschießende TH2-Immunantwort sind bisher noch nicht gut charakterisiert und die Pathophysiologie noch nicht gänzlich verstanden. Der TH2-low Typ ist daher primär identifizierbar anhand des Fehlens von TH2-high Biomarkern [36]. Der am besten untersuchte Phänotyp hierbei ist das obese (englisch für adipös) Asthma. Typisch für diese Patienten ist ein BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, normwertiges FeNO und das Fehlen von Allergien oder Eosinophilie sowie ein Erkrankungsbeginn meist jenseits des 40. Lebensjahres. Cortikosteroide haben nur eingeschränkte Wirksamkeit [5, 13, 31, 39]. Eine weit verbreitete Theorie lautet, dass durch metabolische Dysregulation eine dauerhafte latente Entzündungsreaktion hervorgerufen wird, was sich durch erhöhtes CRP und IL-6 bei erwachsenen Patienten mit obese Asthma bestätigen ließ [41]. Rastogi et al. beobachteten bei adoleszenten, übergewichtigen Asthmatikern eine verstärkte TH1-Immunantwort, die eventuell durch Insulinresistenz und vermindertes HDL getriggert sein könnte [30]. Die Insulinresistenz verursacht eine verstärkte Zirkulation von Fettsäuren, Glucose und Aminosäuren, welche einen störenden Einfluss auf das Immunsystem haben könnten. Die antientzündliche Wirkung von HDL beruht auf einem hemmenden Einfluss auf Rezeptoren der angeborenen Immunabwehr, zum Beispiel Toll-like Rezeptoren. Infolgedessen wird eine Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 und TNF- α gemindert [30]. Da obese Asthmatiker schlechter auf Cortikosteroide und lang wirksame Beta-Sympathomimetika ansprechen schlagen Rastogi et al. vor, neben einer Lifestyleänderung die Insulinresistenz zu therapieren. In einer Studie mit anti-diabetischer Medikation zeigten sich jedoch keine Erfolge [14]. In einer Studie von Dixon et al. konnte durch Gewichtsreduktion und Adipositas-Chirurgie bei Patienten die keine TH2-Inflammation aufwiesen, eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität erzielt werden [13]. Dixon et al. beschreiben zudem eine erhöhte Elastizität und Hyperreaktivität der Atemwege bei obese Asthmatikern. Eine Erklärung der Hyperreaktivität ist, dass aufgrund des Körpergewichts die Lungenvolumina verringert sind, was eine Hyperreaktivität auslöst [12]. Außerdem entdeckte man aber auch eine geringfügig verdickte Wand der Atemwege. Diese Veränderung in der Morphologie der Atemwege könnte durch oxidativen Stress verursacht sein [12]. Bei adipösen Asthmatikern wurden erhöhte Level von asymmetrischem dimethyl-arginin (ADMA) festgestellt,

einem Inhibitor von iNOS. Dadurch erniedrigt sich eventuell das NO und erhöhen sich Superoxide in den Atemwegen. Zum einen könnten diese Superoxide oxidativen Stress verursachen und zum anderen könnte das bronchienerweiternde NO in den Atemwegen fehlen [31, 36]. Dixon vermutet zudem eine erhöhte Acetylcholin Ausschüttung bei adipösen Asthmatikern, als Folge eines erhöhten Insulinspiegels. Das Acetylcholin könne eine vagal vermittelte Bronchokonstriktion verursachen. Versuche mit Tiotropium, einem Anticholinergikum, blieben bisher jedoch ohne Erfolg, wobei Dixon kritisiert, dass nicht speziell obese Asthmatiker getestet wurden [12]. Zusammenfassend kann man sagen, dass das obese Asthma noch nicht ausreichend erforscht ist und es viele neue Ansätze zur Pathophysiologie und Therapie gibt.

Ein Neutrophiles Asthma wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es gibt keinen eindeutigen Cut-off für Blutneutrophilie oder einen anderen zuverlässigen Biomarker. Sputumneutrophilie, einen Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter, Steroidresistenz und oftmals ein besonders schweres Asthma wurden in der SARP Studie diesem Typ zugeschrieben [24]. Es gibt Hinweise auf erhöhtes IL-17 und Interferon- γ bei einigen Asthmapatienten mit Neutrophilie in der BAL. IL-17 aktiviert neutrophile Granulozyten, welche besonders bei schwerem und steroidresistenten Asthma gefunden wurden [8]. Man geht bisher von einer gesteigerten Reaktion des angeborenen Immunsystems aus, ausgelöst zum Beispiel von Zigarettenqualm oder Bindung von Mikroorganismen an TLR der bronchialen Mukosa. Rauchen stellt damit einen großen Faktor für diesen Phänotyp da. Bei Rauchern ist die Anzahl neutrophiler Granulozyten im Sputum nachweisbar erhöht [29]. Die Rolle von IL-8, IL-17 oder TNF- α als mögliche Angriffspunkte für spezifische Therapien ist noch nicht abschließend geklärt [36].

Das Asthma-COPD-Overlap Syndrom hat bisher noch keine eindeutige Definition. Es wird momentan in der Literatur als chronisch obstruktive Atemwegserkrankung beschrieben, die sowohl Komponenten des Asthmas als auch COPD-typische Charakteristika aufweist. In den GINA Leitlinien liegt hierbei typischerweise nur eine begrenzte Reversibilität der Atemwegsobstruktion vor, im Sinne eines um 200-400ml gesteigerten FEV₁ bei weiterhin fixiertem FEV₁/FVC von < 0,7 [19]. Es ist zurzeit Gegenstand der Forschung ob auch der Raucherstatus und eine positive Allergieanamnese in die Definition eingehen sollen [23, 32]. Eine Raucheranamnese mit mehr als zehn Packyears wird als Kriterium für einen COPD-Anteil vorgeschlagen und eine Allergieanamnese, sowie Hinweise auf eine gesteigerte TH2-Immunantwort als Hinweis auf einen Asthma-Anteil [32].

1.3 Asthmakontrolle

Für die Therapie des Asthmas ist es wichtig den Status der Symptomkontrolle zu erheben, da darauf basierend die Stufentherapie angepasst wird. Ein teilweise kontrolliertes Asthma liegt laut aktueller zweiter Auflage der NVL vor, wenn mehr als zweimal pro Woche Symptome tagsüber, sowie auch nachts auftreten und wenn Einschränkungen im Alltag vorhanden sind und die Bedarfsmedikation mehr als zweimal pro Woche genommen werden muss. Asthmaanfälle müssen hierbei mindestens einmal pro Jahr auftreten und mit einer $FEV_1 < 80\%$ vom Soll einhergehen. Ist der Kontrollstatus gut, treten keine der oben genannten Einschränkungen auf und die Bedarfsmedikation wird weniger als zweimal pro Woche verwendet. Ein unkontrolliertes Asthma ist definiert durch mindestens drei der oben genannten Kriterien innerhalb einer Woche. Nach der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) Definition ist das Asthma unkontrolliert, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wird: Wenn der Punktwert im Asthmakontrolltest ACT™ unter 20 liegt; mindestens zwei ernste Exazerbationen im letzten Jahr auftraten, die mit Cortikosteroiden behandelt werden mussten; mindestens eine Hospitalisierung in den letzten zwölf Monaten aufgrund einer Exazerbation erfolgte oder im Asthmaanfall ein $FEV_1 < 80\%$ bei erniedrigtem FEV_1/FVC vorlag [9].

1.4 Schweres Asthma

In der klinischen Praxis zeigen sich trotz einer Therapie der Stufe vier oder fünf immer wieder Patienten, die nicht von dieser allgemeinen Therapie profitieren. Per definitionem haben diese Patienten also ein steroidresistentes, sogenanntes schweres, unkontrolliertes Asthma. Das heißt, sie werden mindestens mit Medikamenten der Stufe vier oder fünf therapiert, was gemäß ERS/ATS Leitlinie zur Diagnose schweres Asthma ausreicht, und zeigen einen unkontrollierten Symptomkontrollstatus [9]. Bei dem Versuch die Patienten mit schwerem Asthma näher zu charakterisieren, zeigte sich, dass bei diesen Asthmatikern oft ein Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter, eine höhere Anzahl eosinophiler Granulozyten im Sputum, weniger Nachweise für Atopie, mehr neutrophile Granulozyten im Blut, mehr nasale Polypen und ein höheres FeNO als bei Asthmatikern mit mildem Asthma vorzufinden war [2]. Dabei wurde jedoch nicht auf den vorliegenden Phänotyp Rücksicht genommen. Neueste Reviews gehen von etwa 50 % schweren Asthmatikern aus, die eine gesteigerte TH2-Entzündung aufweisen. Davon eine Gruppe mit Erkrankungsbeginn im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter, allergischem Hintergrund und ggf. Eosinophilie und eine zweite Gruppe mit dominanter Eosinophilie, weniger bis fehlender Allergie und einem Beginn der Erkrankung im Erwachsenenalter [36]. Die andere

Hälfte der schweren Asthmatiker besteht u.a. aus Patienten mit eventuell dominierender TH1-Inflammation [36]. Ein weiterer Teil der schweren Asthmatiker hat vermutlich eine neutrophiler Inflammation mit bisher fraglicher Rolle von TH-17 und TNF- α in Lunge und Blut, ggf. mit zusätzlicher Eosinophilie [36]. In Anbetracht der oben genannten Schwierigkeit alle Patienten erfolgreich mit der gleichen Medikation behandeln zu können, ist der Bedarf an Phänotyp-spezifischer Therapie groß und ist momentan Gegenstand vieler Studien. Damit verbunden ist aber auch die Notwendigkeit den Phänotyp möglichst kostengünstig, einfach und klar definieren zu können.

1.5 Komorbiditäten

Neben der Identifikation des Asthmatyps scheint die Ermittlung und Therapie von Komorbiditäten ein wichtiges Instrument zur Verbesserung der Lebensqualität und der Symptomkontrolle und zur Senkung der Kosten im Gesundheitssystem zu sein. Sowohl die GINA als auch die ERS/ATS Leitlinien weisen auf die Bedeutung von Komorbiditäten hin und empfehlen eine Diagnose und Therapie besonders von GERD, Depression, chronischer Sinusitis, Adipositas, ASS- Intoleranz, OSAS und Rauchen [9, 19]. In einer großen nationalen Gesundheitsumfrage berichten Zhang et al. von einer signifikant höheren Chance einen Asthmaanfall zu erleiden, wenn die Patienten mindestens eine chronische Nebenerkrankung haben [43]. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Studie von Steppuhn et al., die eine signifikant ($p < 0,001$) höhere Prävalenz von Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, Apoplex, Osteoarthritis, Diabetes, Depression und Malignomen bei Asthmatikern im Vergleich zu nicht-Asthmatikern festgestellt haben [35]. Die Daten dieser Studie entstammten einer GEDA Studie des RKI von 2009/2010. Es wurden dabei außerdem statistisch signifikante Assoziationen besonders für kardiovaskuläre Erkrankungen und Asthma, sowie für Depression und Asthma gefunden. Diese Assoziationen waren unabhängig vom Alter der Patienten. Nach Ausschluss von Confoundern wie Raucherstatus, BMI, Bildungsstatus, Geschlecht und Altersgruppe wurde eine ungefähr zweifach erhöhte Häufigkeit für diese Erkrankungen gefunden, wenn die Patienten aktuell an Asthma litten (OR für Depressionen 2,06 [1,74-2,45], OR für Herzinsuffizienz 2,74 [2,13-3,52]), OR für KHK 2,14 [1,76-2,60]). Des Weiteren konnten signifikant höhere BMI bei Asthmatikern mit mehr als drei Komorbiditäten im Vergleich zu Asthmatikern mit keiner, einer oder zwei Komorbiditäten festgestellt werden. Eine zwei- bis dreifache Häufigkeit für Patienten mit über drei Komorbiditäten im Vergleich zu denen ohne Nebenerkrankungen fand sich bezüglich der Notwendigkeit ambulanter oder stationärer ärztlicher Behandlung [35]. Ähnliche

Ergebnisse lieferte die TENOR Studie. Hier wurden ein erhöhter BMI, fixiertes FEV₁/FVC < 70 %, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus und Pneumonien als Risikofaktoren für häufigere Hospitalisationen und Exazerbationen gefunden [7].

2. Zielsetzung

Die Heterogenität von Asthma stellt in der Klinik eine Herausforderung dar, wenn mit dem üblichen Stufenschema keine adäquate Asthmakontrolle erreicht werden kann. In dieser Arbeit sollen Asthmapatienten auf einer pneumologischen Station in die bisher in Studien anerkanntesten Phänotypen, anhand bisher favorisierter Biomarker eingeteilt werden. Im Gegensatz zu den Medikamentenstudien, wo lediglich FeNO und Sputum-oder Bluteosinophilie der Identifizierung von TH2-high Phänotypen verwendet wurden, soll in dieser Studie ein Algorithmus aus mehreren Biomarkern dazu dienen auch den TH2-low Typ zu identifizieren. Zusätzlich wird der ASS-Intoleranz hier eine Rolle bei der Identifizierung des eosinophilen Phänotyps zugesprochen. Komorbiditäten wurden bislang nicht zur Phänotypisierung verwendet.

Es soll primär die Frage beantwortet werden, ob diese Einteilung praktikabel ist oder ob es viele nicht einzuteilende Patienten gibt bzw. es zu Mischformen kommt. Die verwendeten Biomarker sollten bei guter Trennbarkeit einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte oder Mediane zwischen den Phänotypen zeigen.

Bisher wurde bei der Erforschung des schweren Asthmas nicht auf die einzelnen Phänotypen eingegangen. In dieser Studie soll als sekundäres Ziel differenziert werden, welche Phänotypen besonders oft einen schweren Verlauf zeigen. Des Weiteren soll aufgedeckt werden, ob bestimmte Komorbiditäten oder Risikofaktoren wie Rauchen signifikant häufiger bei bestimmten Phänotypen vorkommen und ob diese einen Effekt auf den Schweregrad haben.

Zusammenfassend ist Ziel dieser Arbeit, einen Fortschritt bei der Charakterisierung der Asthmaphänotypen zu machen und damit einen Beitrag zur Verbesserung der Identifizierung von geeigneten Patienten für eine Phänotyp-spezifische Therapie zu leisten. Besonders beim obese und neutrophilen Asthma sowie beim Asthma-COPD Overlap Syndrom ist der Bedarf an der Identifizierung typischer Charakteristika groß, um ggf. mehr über den Pathomechanismus zu erfahren und weitere Therapiemöglichkeiten aufzudecken. Mit der Identifizierung und Therapie

relevanter Komorbiditäten könnte die Symptomkontrolle und die Lebensqualität besonders der Patienten mit schwerem Asthma verbessert werden.

3. Material und Methoden

Einschlusskriterium für die Aufnahme in diese Studie war die Diagnose Asthma und eine Behandlung in der Medizinischen Klinik III des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bergmannsheil in Bochum. Es gab keine Ausschlusskriterien.

Die untersuchte Stichprobe besteht aus insgesamt 213 Asthmapatienten. Diese wurden alle im Zeitraum von 03/2012 bis 03/2016 stationär in der Abteilung für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin des Berufsgenossenschaftlichen Universitätskrankenhauses Bergmannsheil in Bochum behandelt. Es erfolgte eine retrospektive Datensammlung anhand von Patientenakten. In einigen Fällen wurden fehlende Informationen in einem Gespräch mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens und dem ACT™ [1] und CAT™ [10] Testfragebogen eingeholt. Den Patientenakten (in elektronischer und Papierform) wurden ausgewählte Informationen entnommen.

Tabelle 1 Aus den Patientenakten erhobene Daten

- Raucheranamnese,
- Berufsanamnese,
- Anamnese,
- Laborwerte,
- Blutgasanalyse,
- Lungenfunktionsmessungen,
- Impfstatus,
- Allergien
- Medikation,
- durchgeführte Diagnostik,
- subjektives Wohlbefinden des Patienten mittels COPD Assessment Test™
- Asthmakontrolltest (ACT™)

Die erhobenen Daten wurden in einer Microsoft© 2013 Access Datenbank pseudonymisiert gesammelt.

Es wurde zur Auswertung das Statistikprogramm Graph Pad Prism© Version 5.01 verwendet. Die Patientendaten wurden aus der Access Datenbank zur Tabellenkalkulation in Microsoft© 2013 Excel transferiert.

Zunächst erfolgte die Einteilung jedes einzelnen Patienten in einen Asthmaphänotyp anhand von Laborwerten und Anamnese angelehnt an den aktuellen Forschungsstand.

Folgende Einteilung wurde anhand der nachfolgend genannten Biomarker/Kriterien getätigt.

1. Allergisches Asthma:

IgE gesamt ≥ 100 IU/ml und/oder Nachweis von spezifischem IgE oder ein positiver Prick Test; age of onset ≤ 25 . Lebensjahr; FeNO > 25 ppm.

2. Eosinophiles Asthma:

IgE gesamt < 100 IU/ml; age of onset > 25 .LJ; FeNO > 25 ppm; Bluteosinophilie mit $\geq 0,26$ Eosinophile/nl; kein Nachweis von Typ I- Allergie; ggf. ASS-Intoleranz

3. Obese Asthma:

IgE gesamt < 100 IU/ml; age of onset > 25 .LJ; Keine Bluteosinophilie; FeNO ≤ 25 ppm, BMI ≥ 30 kg/m², kein Nachweis von Typ I- Allergie im Pricktest.

4. Neutrophiles Asthma:

IgE gesamt < 100 IU/ml; Age of onset > 25 .LJ; FeNo ≤ 25 ppm; BMI < 30 kg/m², kein Nachweis von Typ-I Allergie im Pricktest; Blutneutrophilie von > 70 % im Differenzialblutbild.

5. Mischtyp allergisch/eosinophil

Die Kriterien für allergisches und eosinophiles Asthma wurden beide erfüllt. Es lag hier eine Bluteosinophilie und ein erhöhtes IgE und/oder ein positiver Pricktest, ein Erkrankungsbeginn nach dem 25. Lebensjahr und/oder eine ASS-Intoleranz vor.

6. ACOS:

Fixierte Atemwegsobstruktion mit einem FEV₁/FVC nach Bronchodilatation von < 70 % und ggf. einer Verbesserung des FEV₁ von 200-400ml nach Bronchodilatation. Zudem ein Nachweis von Allergie als Kriterium für eine asthmatische Komponente und eine positive Raucheranamnese als Kriterium für einen COPD-Anteil.

7. Undefiniertes Asthma

Keine eindeutige Einteilung anhand der o.g. Kriterien möglich.

Da nicht bei jedem Patienten alle Messwerte vorlagen, wurden ein Algorithmus entwickelt, der die Biomarker unterschiedlich gewichtet. Objektive Messwerte im Blut erhielten einen hohen Stellenwert. Das Alter bei Erkrankungsbeginn hat sich in mehreren Studien als verlässliches Kriterium für ein allergisches Asthma etabliert und wurde deshalb in dieser Studie auch hoch gewichtet [39]. Da das FeNO besonders in der Exazerbation hoch ist, aber außerhalb eines Asthmaanfalls auch normwertig sein kann, wurde dieser Biomarker nicht als erstes herangezogen. Die Blutneutrophilie ist im unten dargestellten Algorithmus ein Parameter, der erst nach Ausschluss vieler anderer Phänotypen Relevanz erhielt. Dies wurde so gewählt, da das neutrophile Asthma, wie bereits erwähnt, ein stark umstrittener Phänotyp ist und eine Einteilung noch nie alleine anhand der Blutneutrophilie vorgenommen wurde. Es ist in meiner Studie daher eher eine Ausschlussdiagnose. Der BMI ist für die Diagnose eines obese Asthmas essentiell, darf aber nicht alleine beweisend sein, da auch Patienten anderer Phänotypen adipös sein können. Der BMI wurde erst nach Ausschluss eines TH2-high Typs entscheidend. Die Lungenfunktionswerte sind nach Identifizierung eines asthmatischen Phänotyps wichtig, um ein Overlap zwischen COPD und Asthma zu erkennen. Dabei musste eine fixierte Atemwegsobstruktion mit einer $FEV_1/FVC < 70\%$ vorliegen, um das Kriterium eines COPD Anteils zu erfüllen. Eine Verbesserung des FEV_1 von 200-400ml nach Bronchodilatation war ein weiterer Hinweis, wurde aber nicht zur Voraussetzung für die Diagnose. Die Reversibilität des FEV_1 wird in den GINA Leitlinien zwar als häufig bei ACOS anzutreffenden Befund beschrieben, aber ein fixiertes $FEV_1/FVC < 70\%$ als immer präsent Kriterium [19]. Die ASS-Intoleranz ist als Teil der Samter Trias, neben Asthma und nasalen Polypen 1967 von Samter et. al mit einer eosinophilen Inflammation in Verbindung gebracht worden und gilt in der Literatur als typische Komorbidität bei eosinophilem Asthma [39]. Aufgrund dessen wurde in dieser Studie bei Vorliegen von ASS-Intoleranz und Hinweisen auf allergisches Asthma ein allergisch/eosinophiler Mischtyp angenommen. In den Mischtyp wurden außerdem Patienten eingeteilt, bei denen ein Erkrankungsbeginn nach dem 25. Lebensjahr beschrieben war, bei ansonsten allergischem Markerprofil. Diese Mischform wurde bislang nicht in der Literatur beschrieben und stellte sich bei der Analyse der Daten heraus. Für das rein eosinophile Asthma musste in dieser Studie primär eine Bluteosinophilie und ein Fehlen von Allergie vorliegen, sowie ein Erkrankungsbeginn nach dem 25. Lebensjahr oder ein Vorliegen von ASS-Intoleranz.

Es wurde folgender Algorithmus angewendet:

(Die Grafiken in Abb.1 und 2 sind selbst erstellt worden)

Abbildung 1 Algorithmus zur Einteilung des TH2-Typs

Abbildung 2 Algorithmus zur Einteilung des non-TH2-Typs

Anschließend wurde der Asthmakontrollstatus anhand des ACT™ festgestellt. Wenn kein ACT™ vorlag, wurden die Kriterien der ERS/ATS verwendet um einen unkontrollierten Symptomstatus festzustellen. Wies der ACT™ auf einen kontrollierten Status hin, aber mindestens ein Kriterium

der ERS/ATS Leitlinien auf einen unkontrollierten Status, wurde ein teilweise kontrolliertes Asthma angenommen.

Des Weiteren wurde bei allen Patienten die vorliegende Therapiestufe festgestellt.

Die Einteilung in den Asthmaschweregrad erfolgt gemäß der ERS/ATS Leitlinien. Ein schweres Asthma wurde angenommen, wenn der Patient mit Therapiestufe vier oder höher behandelt wurde.

Die deskriptive Statistik umfasste für die nominalen Merkmale die Ermittlung von Häufigkeiten und deren Darstellung in Balkendiagrammen. Bei den quantitativen Merkmalsausprägungen wurden der Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, Median, Quantile und die Spannweite berechnet und graphisch als Balkendiagramm mit Mittelwert und SEM dargestellt.

Die schließende Statistik wurde mit Hilfe des One-way-ANOVA inklusive Tukey post-Test, Mann-Whitney Test, der Korrelation, dem t-Test, Kruskal-Wallis Test inklusive Dunns post-Test und des Fisher's-exact-tests berechnet.

Der ungepaarte t-Test diente der Beantwortung der primären Frage dieser Studie, ob die gewählten Biomarker zur Einteilung der Phänotypen signifikante Unterschiede in den Mittelwerten zeigen und damit eine gute Trennbarkeit der Phänotypen erlauben. Hierfür wurden die Messwerte des Phänotyps mit angenommener signifikanter Erhöhung des untersuchten Markers mit allen Patienten ohne erwartete Erhöhung verglichen. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ angenommen. Konnte keine Normalverteilung angenommen werden, wurden statt der Mittelwerte die Mediane mit Hilfe des Mann-Whitney Tests verglichen. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Boxplot und D'Agostino & Pearson omnibus normality test. Im Falle von ungleichen Varianzen wurde der t-Test mit Welch Korrektur durchgeführt.

Mit Hilfe des ungepaarten t-Test wurden zudem für jeden Phänotyp die Unterschiede in der Anzahl von Komorbiditäten, der Anzahl neutrophiler Granulozyten und des BMI zwischen schweren und nicht-schweren Asthmatikern ermittelt.

Der One-Way-ANOVA lieferte die Aussage ob signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede bzgl. der Anzahl an Komorbiditäten zwischen den Phänotypen bestehen. Als Post-Test wurde der Tukey-Test angewendet. Vergleiche der Phänotypen hinsichtlich der Exazerbationsraten und der Packyears wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests und Dunns post-Test durchgeführt.

Eine Korrelationsanalyse zur Ermittlung des Pearson Koeffizienten wurde durchgeführt um Abhängigkeiten zwischen der Anzahl der Nebenerkrankungen und der Exazerbationsrate, dem

BMI, dem ACT™ und der Asthmadauer in Jahren zu untersuchen. Dabei wurden diese Korrelationen für alle Phänotypen getrennt durchgeführt um Unterschiede zwischen den Gruppen zu entdecken. Ein p-Wert von $< 0,05$ galt als signifikant. Konnte keine Normalverteilung angenommen werden, wurde statt des Pearson der Spearman Koeffizient berechnet. Zudem wurden Korrelationen zwischen einigen Lungenfunktionswerten, dem ACT™ und den Exazerbationsraten mit der Asthmadauer, dem BMI, den Packyears und einigen Blutwerten getestet.

Der Fisher's-exact-test wurde zur Untersuchung der statistischen Assoziation bzgl. eines positiven Raucherstatus und schwerem Asthma verwendet, sowie für die statistische Assoziation zwischen verschiedenen Komorbiditäten und schwerem Asthma.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnis der Phänotypisierung

Es wurden die Daten von 138 Frauen und 75 Männern erhoben. Der Altersmedian lag bei 54 Jahren mit einer Range von 17-94 Jahren.

Es gaben 36 Patienten an, noch aktuell zu rauchen, 69 waren ehemalige Raucher, 99 haben niemals geraucht und bei 9 Patienten gab es keine Angaben zum Raucherstatus.

Nach der Einteilung in die Phänotypen bestand die Stichprobe aus 84 Patienten mit allergischem Asthma, 16 Patienten mit eosinophilem Asthma, 14 Patienten wurden der Gruppe obese Asthma zugeordnet, dem neutrophilen Typ nur drei Patienten. Ein Mischtyp aus allergischem und eosinophilem Asthma kam bei 24 Teilnehmern vor und ein Asthma-COPD Overlap Syndrom bei 26 Patienten. In 46 Fällen konnte aufgrund fehlender Daten keine eindeutigen Zuordnungen erfolgen. Diese Patienten wurden der Gruppe undefiniertes Asthma zugeordnet und nicht weiter untersucht, da keine Phänotyp-spezifischen Erkenntnisse dabei hätten gewonnen werden können. Das undefinierte Asthma mit einem FeNO > 25 ppm und einem age of onset > 25 . Lebensjahr bei fehlender Allergie oder Eosinophilie trat bei keinem Patienten auf (vgl. Abb. 2). Ergo konnte bei 78 % der Patienten eine eindeutige Zuordnung mit Hilfe des oben genannten Algorithmus stattfinden.

Abbildung 3 Übersicht über die absoluten Patientenzahlen pro Phänotyp

4.2 Überprüfung der Cut offs

Die folgenden Diagramme zeigen die Ergebnisse der ungepaarten t-Tests und der Mann-Whitney Tests zur Überprüfung der Abgrenzbarkeit der Phänotypen. Die Darstellungen beinhalten den Mittelwert und den Standardfehler sowie, falls vorhanden, einen Hinweis auf Signifikanz.

Abbildung 4 Vergleich der Anzahl eosinophiler Granulozyten bei eosinophilem Asthma und Nicht-eosinophilem Asthma

Der t-Test wurde mit Welch Korrektur berechnet, da keine gleichen Varianzen vorlagen. Für die eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Mittelwert von 0,57 Eosinophile/nl (SEM: 0,09 Eosinophile/nl) beim eosinophilen Asthma und 0,14 Eosinophile/nl (SEM: 0,02 Eosinophile/nl) bei der Gruppe von Asthmapatienten mit einem Phänotyp ohne erwartete Eosinophilie. Es fand sich ein p-Wert von < 0,002.

Abbildung 5 Vergleich der Anzahl eosinophiler Granulozyten beim Mischtyp-Asthma und Nicht- Mischtyp-Asthma.

Beim Mischtyp wurden im Mittel 0,68 Eosinophile/nl (SEM: 0,13 Eosinophile/nl) im Differentialblutbild gemessen. In der Vergleichsgruppe lag der Mittelwert bei 0,13 Eosinophile/nl (SEM: 0,02 Eosinophile/nl). Der Median lag beim Mischtyp bei 0,43 Eosinophile/nl und bei der Vergleichsgruppe bei 0,13 Eosinophile/nl. Im Mann-Whitney Test wurde dieser Unterschied als signifikant ausgegeben ($p < 0,001$).

Abbildung 6 Vergleich des BMI zwischen obese Asthma und Nicht-obese-Asthma

Für den BMI ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen dem Mittelwert von $36,06 \text{ kg/m}^2$ (SEM: $1,62 \text{ kg/m}^2$) bei Patienten mit Obese-Asthma und dem Mittelwert der Vergleichsgruppe ohne Obese-Phänotyp von $28,14 \text{ kg/m}^2$ (SEM: $0,45 \text{ kg/m}^2$).

Abbildung 7 Vergleich des Alters bei Erkrankungsbeginn bei allergischem Asthma und Nicht-allergischem Asthma

Das Alter bei Erkrankungsbeginn lag beim allergischen Asthma im Mittel bei 23,39 Jahren (SEM: 2,20 Jahre) und war damit signifikant niedriger ($p < 0,001$) als Erkrankungsalter in der Gruppe mit Nicht-allergischem-Asthma mit im Mittel 46,58 Jahren (SEM: 1,94 Jahre).

Abbildung 8 Vergleich des IgE im Serum bei allergischem Asthma und Nicht-allergischem Asthma

Es konnte aufgrund abweichendem Mittelwert und Median, sowie entsprechendem Nachweis mit Hilfe des D'Agostino & Pearson omnibus normality tests keine Normalverteilung angenommen werden, weshalb der Mann-Whitney Test angewendet wurde. Der Vergleich des IgE im Serum beim allergischen Asthma und bei der Vergleichsgruppe ohne allergische Komponente zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Lagemaßen. Die Mittelwerte lagen bei 656,9 IU/ml (SEM: 114 IU/ml) bzw. 55,58 IU/ml (SEM: 11,38 IU/ml) und die Mediane bei 319 IU/ml bzw. 36 IU/ml.

Abbildung 9 Vergleich des IgE im Serum beim Mischtyp und Nicht- Mischtyp

Auch zwischen den IgE Werten des Mischtyp und der Vergleichsgruppe war ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0001$) zu finden. Die Mittelwerte betrugen 234,4 IU/ml (SEM: 34,31 IU/ml) bzw. 55,58 IU/ml (SEM: 11,38 IU/ml) und die Mediane 183 IU/ml bzw. 36 IU/ml.

Abbildung 10 Vergleich der post-bronchodilatatorischen Werte von FEV₁/FVC beim ACOS und bei Patienten mit reinem Asthma.

Der Tiffeneau Index nach Bronchospasmolyse lag bei Patienten mit ACOS im Mittel bei 0,62 (SEM: 0,02) und bei der Gruppe mit reinem Asthma bei 0,72 (SEM: 0,01). Es konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,0009$).

Abbildung 11 Vergleich des FeNO bei Patienten mit Asthma vom TH2-Typ und Patienten vom Nicht-TH2-Typ.

Bei Patienten, die dem TH2-Typ zugeordnet wurden, lag das FeNO im Mittel bei 52,45 ppm (SEM: 7,39 ppm), der Median lag bei 36,50 ppm. In der Vergleichsgruppe aus Nicht-TH2-Typ

Asthmatikern wurden im Mittel 13,36 ppm (SEM: 4,98 ppm) gemessen, der Median lag bei 13,00 ppm. Dies ergab im Mann-Whitney Test einen signifikanten Unterschied mit $p < 0,007$.

Abbildung 12 Vergleich der prozentualen Anteile neutrophiler Granulozyten im Differentialblutbild bei neutrophilem Asthma und bei Nicht- neutrophilem Asthma.

Das neutrophile Asthma hatte in dieser Studie signifikant ($p = 0,0463$) höhere Anteile neutrophiler Granulozyten im DBB im Vergleich zur Gruppe aus Nicht-neutrophilen Asthmaticern. Der Median lag beim neutrophilen Asthma bei 77,00 %, der Mittelwert bei 75,00 % (SEM: 2,52 %). In der Vergleichsgruppe wurde ein Median von 65,00 % und ein Mittelwert von 65,11 % (SEM: 1,09 %) errechnet. Bei der Beurteilung muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der Gruppe mit neutrophilem Asthma nur drei Patienten waren und in der Vergleichsgruppe 123 Patienten.

Beim Vergleich Mittelwerte und Mediane der verwendeten Biomarker konnten jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen dem, mit Hilfe des verwendeten Biomarkers eingeteilten Phänotyp und der Vergleichsgruppe ermittelt werden. Das heißt, die Biomarker lagen im Mittel deutlich über oder unter dem gewählten Cut off und erlaubten somit eine klare Einteilung des Phänotyps.

4.3 Charakterisierung der einzelnen Phänotypen

4.31 Vergleich der biometrischen Daten

Im Folgenden soll nun das sekundäre Ziel dieser Arbeit, die Untersuchung der Asthma-Phänotypen hinsichtlich Schweregrad, Kontrollstatus und Komorbiditäten dargestellt werden.

Die Gruppe mit neutrophilem Asthma wurde im Folgenden zwar ausgewertet, jedoch immer mit Berücksichtigung der eingeschränkten Übertragbarkeit auf die Gesamtheit aller Patienten mit neutrophilem Asthma.

Tabelle 2 Biometrische Daten der Asthma-Phänotypen

Phänotyp	männlich	weiblich	Altersmedian (Min-Max)	BMI Median (Min-Max)
Allergisches Asthma	34	50	48 (17-88)	27,77 (18,62-50,30)
Eosinophiles Asthma	2	14	67 (42-88)	23,29 (19,38-46,86)
Mischtyp	12	12	56 (29-80)	26,72 (19,70-38,86)
Obese Asthma	3	11	55 (23-70)	32,92 (30,08-48,00)
Neutrophiles Asthma	1	2	44 (38-79)	23,20 (22,26-26,06)
ACOS	9	17	63 (34-86)	27,09 (19,20-43,71)

Tabelle 3 Lungenfunktionswerte der Asthma-Phänotypen

Phänotyp	FEV ₁ %vom Soll Mittelwert (SEM)	FEV ₁ /FVC Mittelwert (SEM)	Delta FEV ₁ %vom Soll Mittelwert (SEM)	Delta FEV ₁ /FVC Mittelwert (SEM)
Allergisches Asthma	75,81 (2,68)	0,73 (0,01)	8,24 (1,12)	0,05 (0,01)
Eosinophiles Asthma	58,88 (5,61)	0,68 (0,04)	8,53 (2,42)	0,07 (0,01)
Mischtyp	70,06 (5,47)	0,69 (0,03)	17,08 (4,56)	0,10 (0,03)
Obese Asthma	83,67 (6,10)	0,74 (0,03)	6,48 (1,88)	0,03 (0,01)
Neutrophiles Asthma	68,70 (10,5)	0,62 (0,05)	12,3 (-)	0,07 (-)
ACOS	52,12 (3,35)	0,61 (0,02)	6,44 (1,18)	0,04 (0,01)

Die verschiedenen Phänotypen wiesen eine homogene Altersverteilung auf, mit einer großen Spannweite vom Jugend- bis ins hohe Alter. Bis auf den Mischtyp, mit ausgeglichenem Geschlechterverhältnis, beinhalteten die Gruppen mehr Frauen als Männer. Erwartungsgemäß hatten die Patienten mit obese Asthma im Mittel den höchsten BMI, gefolgt vom allergischen Asthma und dem ACOS. Den niedrigsten mittleren BMI hatten Asthmatiker mit eosinophilem und neutrophilem Asthma. In der Lungenfunktion schnitt das ACOS wie erwartet am schlechtesten ab, sowohl was die FEV₁ und FEV₁/FVC vor Bronchospasmolyse angeht, als auch bezüglich der Verbesserung selbiger Parameter nach Gabe von Beta-2-Sympathomimetika (in Tab.2 mit Delta FEV₁ und Delta FEV₁/FVC bezeichnet). Überraschend war, dass die Verbesserung des FEV₁ und FEV₁/FVC nach Medikation auch beim obese Asthma sehr gering war. Allerdings war das basale FEV₁ und der Tiffeneau Index bei diesem Typ am besten, weshalb auch kein so großer Volumenzuwachs bis auf Normwerte nötig wäre. Am besten war

die Reversibilität der Atemwegsobstruktion beim Mischtyp. Das eosinophile Asthma hatte das zweitschlechteste basale FEV₁, zeigte aber wie das allergische Asthma eine mittlere Reversibilität. Das allergische Asthma war nach dem obese Asthma der Typ mit den besten basalen Lungenfunktionswerten. Da nicht ausreichend Messwerte für die Patienten mit neutrophilem Asthma vorlagen, konnte dieser Typ nicht beurteilt werden.

4.32 Vergleich von Exazerbationsraten, Schweregrad, Therapiestufen und Kontrollstatus

Abbildung 13 Vergleich der Phänotypen hinsichtlich mittlerer Exazerbationshäufigkeit pro Jahr

Tabelle 4 Wertetabelle zu Abb. 13

	Allergisches Asthma	Eosinophiles Asthma	Mischtyp	Obese Asthma	Neutrophiles Asthma	ACOS
Anzahl Patienten	67	13	20	11	3	20
Median	1,000	2,000	1,500	0,0	2,000	2,000
Mittelwert	3,821	3,692	6,950	2,818	8,667	5,150
Std. Deviation	7,426	5,313	14,33	7,097	13,32	8,132
Std. Fehler	0,9073	1,474	3,203	2,140	7,688	1,818

Im Vergleich der Exazerbationsraten pro Jahr zeigte sich kein Phänotyp, der signifikant häufiger exazerbierte als andere Phänotypen. Die Patienten mit neutrophilem Asthma gaben die meisten Exazerbationen an. Nimmt man das Neutrophile Asthma aus der Beurteilung heraus, hatte der Mischtyp die häufigsten Exazerbationen pro Jahr, gefolgt vom ACOS. Am seltensten exazerbierten Patienten mit obese Asthma. Beim Mischtyp verursachte jedoch ein Ausreißer eine Verzerrung des Mittelwertes, was einen großen Standardfehler verursachte. Betrachtet man den robusteren Median und die Standardfehler, so hatten die Patienten mit ACOS die meisten Exazerbationen.

In der gesamten Stichprobe wurden 105 Patienten identifiziert, die nach aktueller Definition der Internationalen ERS/ATS Leitlinien ein schweres Asthma haben. Ein unkontrolliertes Asthma hatten zusätzlich nach den o.g. Leitlinien 66 Patienten diese Gruppe. Berechnet als Anteil Patienten pro Phänotyp ergab dies folgende Häufigkeitsverteilung:

Abbildung 14 Prozentualen Anteile der Patienten mit schwerem oder schwerem und unkontrolliertem Asthma (gemäß ERS/ATS Leitlinie) pro Phänotyp

Wie aus Abb. 14 zu entnehmen ist, hatten keine Patienten mit neutrophilem Asthma ein schweres oder schweres und unkontrolliertes Asthma. Es scheint zumindest bei den drei Patienten dieser Studie kein Typ mit schwierigem Verlauf zu sein. Der Mischtyp war der Phänotyp mit dem größten Anteil (79 %) schwerer Asthmatiker, darauf folgte das ACOS mit 77 %. Patienten mit ACOS hatten zudem mit 65 % am häufigsten ein schweres und unkontrolliertes Asthma. Hier kam der Mischtyp auf Rang zwei mit 46 %. Das allergische

Asthma und das eosinophile Asthma zeigten annähernd gleiche Anteile an Patienten mit schwerem (62 % bzw. 63 %) oder schwerem und unkontrolliertem Asthma (37 % bzw. 38 %). Beim obese Asthma gab es am wenigsten schwere oder schwer und unkontrollierte Asthmatiker (29 % bzw. 7 %).

Abbildung 15 Prozentuale Anteile der Patienten in den Therapiestufen 1-5 (gemäß GINA Stufenschema) pro Phänotyp

Da der Asthmaschweregrad (vgl. Abb. 14) von der Therapiestufe abhängt, war in der Darstellung der Therapiestufen zu erwarten, dass der Mischtyp und das ACOS die meisten Patienten aufweisen, die mit Stufe vier oder höher therapiert werden müssen. Mit Stufe vier wurden sowohl beim Mischtyp, als auch beim ACOS 52 % der Patienten behandelt. Stufe fünf bekamen 30 % der Patienten mit Mischtyp und 28 % der Patienten mit ACOS. Da Stufe eins und zwei bei Patienten mit ACOS in dieser Studie nicht mehr auszureichen schien, war das ACOS der Phänotyp mit dem höchsten Bedarf an Medikamenten. Darauf folgte der Mischtyp wo zumindest Stufe zwei noch Verwendung fand. Stufe eins bekamen nur Patienten mit allergischem und mit obese Asthma. Stufe vier war außer beim obese Asthma, wo die meisten Patienten der Stufe drei zugeordnet wurden, die häufigste Therapiestufe. Das obese Asthma zeigte sich, wie auch in der Darstellung der Schweregrade, als Phänotyp mit dem mildesten Verlauf. Das allergische Asthma und das eosinophile Asthma bekamen nach dem obese Asthma die niedrigsten Therapiestufen, wobei das allergische Asthma noch mehr Patienten mit Stufe eins hatte.

Abbildung 16 Asthma-Kontrollstatus gemäß ERS/ATS bzw. NV- Leitlinie mit prozentualem Anteil pro Status und Phänotyp

Der Anteil Patienten mit unkontrolliertem Asthma betrug beim ACOS 80 % und zeigte damit, dass bei diesem Phänotyp am seltensten eine Kontrolle zu erreichen war. Diese Erkenntnis ist vereinbar mit dem hohen Bedarf an Medikation in Abb. 15. Da 65 % laut Abb. 14 ein schweres und unkontrolliertes Asthma hatten, scheinen auch viele Patienten mit ACOS trotz nicht-schwerem Asthma einen unkontrollierten Asthmastatus zu haben. Dies mag mit der Ermittlung des Kontrollstatus zusammenhängen, der z.T. auf subjektiven Angaben der Patienten beim ACT™ beruhte. Auch bei Patienten mit obese Asthma war ein großer Unterschied zwischen 7 % schwerem und unkontrolliertem Asthma (Abb.14) und 43 % mit unkontrolliertem Asthmastatus in Abb. 16. Das obese Asthma zeigt jedoch im Vergleich aller Phänotypen mit 21 % die meisten Patienten mit kontrolliertem Asthma und die wenigsten mit unkontrolliertem Status. Das allergische Asthma und der Mischtyp zeigten annähernd gleiche Anteile pro Kontrollstatus, wobei das allergische Asthma etwas häufiger kontrolliert und etwas weniger teilweise-kontrolliert war. Keinem Patienten mit eosinophilem Asthma konnte eine gute Symptomkontrolle zugeschrieben werden und somit war dieser Phänotyp entweder teilweise oder ganz unkontrolliert.

4.33 Vergleich des Raucherstatus und dessen Einfluss auf den Asthmaschweregrad bei verschiedenen Asthma- Phänotypen

Der nächste Teil der Ergebnisse zeigt die Häufigkeiten und Einflüsse von Komorbiditäten, Raucherstatus und BMI bei jedem Phänotyp.

Abbildung 17 Prozentuale Anteile von Rauchern, Ex-Rauchern und Nie-Rauchern pro Phänotyp

Das neutrophile Asthma beinhaltete drei Patienten, die alle eine Raucheranamnese hatten. Auch wenn diese Aussage, wie bereits erläutert, sehr schwach ist, so bestätigt sie die eingangs erläuterte Bedeutung des Rauchens bei diesem Phänotyp. Den größten wertbaren Anteil Raucher stellte der obese-Phänotyp mit 50 % aktuellen Rauchern und 36 % Ex-Rauchern. Patienten mit ACOS mussten in dieser Studie eine Zigarettenrauchbelastung vorweisen, um in diesen Phänotyp eingeteilt zu werden, weshalb hier nur ein Patient Nie-Rauchern war, der aber laut eigenen Angaben 20 Jahre lang täglich Passivrauch ausgesetzt war. Die Anteile von Rauchern bzw. Ex- oder Nie-Rauchern waren beim allergischen und eosinophilen Asthma und dem Mischtyp annähernd gleich und wiesen jeweils mehr Nie-Raucher als Ex-Raucher und noch weniger aktive Raucher auf.

Abbildung 18 Prozentualer Anteil an Patienten mit täglichen Passivrauchexposition pro Phänotyp.

Insgesamt konnte bei 23 Patienten eine Angabe der täglichen Passivrauchexposition gefunden werden. Beim eosinophilen Phänotyp kam diese Angabe mit 25 % am häufigsten vor. Nur 8 % der Patienten mit ACOS gaben Passivrauchbelastung an und 14 % der Patienten mit obese Asthma. Es fällt auf, dass bei den Phänotypen mit hohem Raucheranteil seltener Passivrauchbelastung angegeben wurde. Ein Vergleich der Anzahl exponierter Jahre wurde aufgrund der geringen Patientenzahl pro Phänotyp nicht durchgeführt. Die Range reichte insgesamt von 3-54 Jahren mit einem Mittelwert von 27,21 Jahren und einem Median von 26,00 Jahren. Insgesamt fehlten oftmals Angaben zur Passivrauchbelastung. Anhand der Abb. 18 und Abb. 17 könnte man zu dem Schluss kommen, dass bei allen Phänotypen eine Zigarettenrauchbelastung (entweder aktiv oder passiv) vorlag. Ob aber der Passivrauch dabei die gleichen Effekte aufs Asthma hat wie das aktive Rauchen, bedarf weiterer Studien.

Abbildung 19 Anzahl Packyears pro Phänotyp

Die Auswertung der Packyears mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests und des Dunns post-Tests zeigte eine signifikant ($p = 0,005$) höhere Anzahl Packyears bei der Gruppe mit ACOS (Mittelwert 32,28 PY, SEM 5,15 PY und Median 30 PY) im Gegensatz zu der Gruppe mit allergischem Asthma (Mittelwert 9,84 PY, SEM 2,08 PY und Median 7,25 PY). Weitere Signifikanzen wurden nicht gefunden. Patienten mit Asthma-COPD Overlap Syndrom hatten somit in dieser Studie die stärkste Belastung durch Zigarettenrauch. Eine zusätzliche Belastung durch Passivrauch war in dieser Gruppe nur gering ausgeprägt (siehe Abb.18). Das allergische Asthma stellte sich in dieser Studie als Phänotyp mit der höchsten Anzahl Rauchern unter den TH2-Typ Asthmatikern (Abb. 17), gering bis mittlerem Zigarettenkonsum und seltener Passivrauchexposition dar (Abb. 18). Der obese Phänotyp hatte im Mittel 15,24 PY (SEM 6,65 PY), der Median lag bei 5 PY. Bis auf einen Ausreißer mit 75 PY waren in diesem Phänotyp zwar viele Raucher (Abb. 17), jedoch mit mittlerem Zigarettenkonsum. Das eosinophile Asthma lag mit einem Mittelwert von 7,04 PY (SEM 2,31 PY) und einem Median von 5,12 PY im Bereich von geringem Zigarettenkonsum. Bei diesem Phänotyp wurde jedoch häufig Passivrauchbelastung angegeben. Patienten mit dem Mischtyp waren am seltensten Raucher (Abb. 17) aber hatten im Mittel 15,84 PY (SEM 4,31 PY und Median 15 PY), also einen mittelstarken Konsum. Zudem waren in diese Gruppe am zweitmeisten Patienten mit Passivrauchbelastung. Das neutrophile Asthma hatte im Mittel 36 PY (SEM: 17 PY, Median 30PY).

Im nächsten Teil wurden mit Hilfe des Fisher's-exact-tests die Odds Ratio berechnet für den Faktor Rauchen und schweres Asthma. Bei der Analyse der gesamten Studienpopulation zeigte sich keine signifikant höhere Chance für ein schweres Asthma bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtraucher. Die Odds Ratio lag bei 0,84 [0,44; 1,59], mit einem p-Wert von 0,6257. Wurde die Odds Ratio für jeden Phänotyp einzeln berechnet ergaben sich folgende Erkenntnisse:

Abbildung 20 Odds Ratio für schweres allergisches Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

Es wurde eine OR von 0,69 [0,28; 1,72], und ein $p = 0,4879$ ermittelt, was keine signifikante Chancenerhöhung für schweres Asthma bei Raucher mit allergischem Asthma im Vergleich zu Nichtrauchern mit allergischem Asthma bedeutete.

Abbildung 21 Odds Ratio für schweres eosinophiles Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

Bei einer OR von 1,33 [0,16; 11,08] und $p = 1,000$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich eines schweren Asthmas festgestellt werden.

Abbildung 22 Odds Ratio für schweres Mischtyp-Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

Auch beim Mischtyp war die Odds Ratio mit 2,91 [0,27; 31,23] nicht signifikant ($p = 0,6146$).

Abbildung 23 Odds Ratio für schweres obese Asthma bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

Da keine Patienten mit schwerem obese Asthma Nichtraucher waren, wurde die Odds Ratio mit einer Addition von 0,5 zu jedem Feld der Kontingenztafel berechnet. Die OR war dann 2,65 [0,10; 67,93] und somit wurde keine größere Chance für Raucher nachgewiesen, ein schweres Asthma zu bekommen.

Abbildung 24 Odds Ratio für schweres ACOS bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern

Wie beim obese Phänotyp musste hier 0,5 zu jedem Feld der Kontingenztafel hinzugefügt werden. Auch bei diesem Phänotyp ließ sich kein signifikanter Einfluss des Rauchens auf den Asthma-Schweregrad feststellen. Die OR betrug 1,00 [0,04; 27,72].

Für das neutrophile Asthma konnte keine Kontingenztafel erstellt werden, da die Anzahl von insgesamt drei Patienten zu klein war.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es für Raucher, egal welchen Phänotyps keine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit gibt ein schweres Asthma zu erleiden. Im Hinblick auf die begrenzte statistische Power in dieser Studie, kann hier nicht ausgeschlossen werden, dass ein negativer Effekt des Rauchens in einer größeren Kohorte sichtbar werden würde.

4.4 Prävalenz von Komorbiditäten bei verschiedenen Asthma Phänotypen und Assoziationen zum Asthmaschweregrad.

Abbildung 25 prozentuale Häufigkeit von diversen Komorbiditäten bei verschiedenen Asthma-Phänotypen

In Abbildung 25 erkennt man, dass sich die Phänotypen hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten unterscheiden. Die Komorbidität Pneumonie bedeute in dieser Studie nicht zwingend eine aktuelle Erkrankung, sondern mindestens eine vergangene Pneumonie in der Krankengeschichte. Bei der Darstellung der Häufigkeiten von verschiedenen Komorbiditäten fiel auf, dass die Pneumonie die häufigste Begleiterkrankung war und lediglich beim obese Asthma die Obstruktive Schlafapnoe und der gastroösophageale Reflux noch häufiger vorkamen. Diese beiden Komorbiditäten traten deutlich häufiger bei diesem Asthmatyp auf als bei allen anderen, was durch die größere Leibesfülle dieser Patienten erklärt werden könnte. Ebenfalls häufig war ein Diabetes mellitus, was als Teil des Metabolischen Syndroms bei adipösen Menschen zu erwarten war. Noch mehr Patienten mit Diabetes fanden sich jedoch beim Asthma-COPD Overlap Syndrom. Der Anteil an Patienten mit Depression war am größten beim eosinophilen Asthma und am geringsten beim obese Asthma. Hier hätte man erwarten können, dass besonders bei den Phänotypen mit häufig schwerem und/oder unkontrolliertem Asthma vermehrt Depressionen auftreten, doch beim ACOS und dem Mischtyp waren die Anteile eher gering. Eine Unverträglichkeit von ASS und chronische

Sinusitis traten nur bei den TH2-Typ Asthmatikern auf. Von KHK waren besonders eosinophile und obese Asthmatiker betroffen und kein Patient mit Mischtyp. Eine Herzinsuffizienz trat am häufigsten beim ACOS auf, gefolgt von eosinophilen Asthma und kam bei keinem Patienten mit obese Asthma vor.

Im Folgenden wurde mit Hilfe des Fisher's exact-test die Odds Ratio für schweres Asthma bei Vorhandensein einer bestimmten Komorbidität berechnet.

Abbildung 26 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Pneumonie in der Krankengeschichte.

Für Patienten mit mindestens einer Pneumonie in der Krankengeschichte bestand in dieser Studie eine annähernd 2,6-fache Chance (95% KI: [1,37; 5,02]) ein schweres Asthma zu erleiden im Vergleich zu Patienten ohne Pneumonie. Diese Aussage durfte mit einem $p = 0,004$ als nicht zufällig angenommen werden.

Abbildung 27 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Depression.

Bei einem errechneten p-Wert von 0,8602 und einer Odds Ratio von 1,11 [0,55; 2,23] konnte kein Einfluss von Depression auf den Asthmaschweregrad festgestellt werden.

Abbildung 28 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus.

Die Odds Ratio für schweres Asthma bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern war 4,30 [1,41; 13,05]. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,0055 signifikant. Die meisten Diabetiker waren in der Gruppe mit Asthma-COPD Overlap Syndrom, einem Phänotyp, der in dieser Studie oft ein schweres, unkontrolliertes Asthma mit hohem Medikamentenbedarf aufwies.

Abbildung 29 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne gastroösophagealen Reflux

Für die Gastroösophageale Refluxkrankheit konnte kein Effekt auf den Asthmaschweregrad festgestellt werden. Die Odds Ratio betrug 1,31 [0,63; 2,72], bei einem $p = 0,5832$.

Abbildung 30 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne ASS-Intoleranz

Es fiel auf, dass nur wenige Patienten in dieser Studie an ASS-Unverträglichkeit litten, was dadurch zu erklären sein könnte, dass diese Komorbidität in dieser Studie spezifisch für das eosinophile Asthma und den Mischtyp war und bei den anderen Phänotypen so gut wie gar nicht vorkam. Trat diese Intoleranz jedoch auf, hatten diese Patienten alle ein schweres Asthma. Die OR war daher 10,9, jedoch mit einem breiten 95% Konfidenzintervall von [0,62; 192,3] und $p = 0,0264$. Um eine bessere Aussage zum Zusammenhang zwischen ASS-Intoleranz und Asthmaschwere zu machen, müsste die Kohorte mit ASS-Unverträglichkeit größer sein.

Abbildung 31 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne koronare Herzkrankheit.

Es konnte aufgrund fehlender Signifikanz ($p = 0,7871$) und einer Odds Ratio von 1,33 [0,44; 4,04] keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für KHK-Patienten angenommen werden, ein schweres Asthma zu bekommen im Vergleich zu Patienten ohne KHK.

Abbildung 32 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Herzinsuffizienz.

Zwischen den Vergleichsgruppen mit und ohne Herzinsuffizienz gab es keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf des Asthmas. Die Odds Ratio betrug 2,33 [0,89;6,15], $p = 0,0869$.

Abbildung 33 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne chronische Sinusitis

Patienten mit chronischer Sinusitis hatten eine etwa dreimal höhere Wahrscheinlichkeit ein schweres Asthma zu bekommen als Patienten ohne chronische Sinusitis (OR 3,07 [1,19; 7,96]). Die Wahrscheinlichkeit eines Alpha Fehlers lag bei 0,024.

Abbildung 34 Odds Ratio für schweres Asthma bei Patienten mit oder ohne Obstruktive Schlafapnoe.

Patienten mit OSAS hatten in dieser Studie keine größere oder kleinere Chance für ein schweres Asthma als Patienten ohne OSAS. Die OR war 0,83 [0,40; 1,69], der p-Wert war 0,7123.

Zusammenfassend wurden für die Patienten mit Pneumonie, chronische Sinusitis oder Diabetes mellitus signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von schwerem Asthma gefunden. Keine negativen oder positiven Effekte auf den Asthmaschweregrad hatten Depression, GERD, KHK, Herzinsuffizienz und OSAS. Die ASS-Intoleranz kam zwar ausschließlich bei Patienten mit schwerem Asthma vor, jedoch konnte statistisch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Da nicht nur die Art der Komorbidität, sondern auch die Anzahl für die Schwere des Asthmas eine Rolle spielen könnte, wurden die Phänotypen daraufhin ebenfalls untersucht. Die Grafiken zeigen jeweils den Mittelwert und SEM, sowie falls vorhanden, einen Hinweis auf Signifikanz.

Abbildung 35 Vergleich der mittleren Anzahl an Komorbiditäten bei den verschiedenen Asthma Phänotypen

Mit Hilfe des One-way-ANOVA konnte kein Phänotyp ermittelt werden, der signifikant mehr oder weniger Komorbiditäten aufwies als die anderen ($p = 0,6549$). Patienten mit allergischem Asthma hatten am wenigsten Begleiterkrankungen (MW 3,35, SEM 0,27). Am meisten Komorbiditäten fanden sich beim Mischtyp (MW 4,00 SEM 0,43), darauf folgte das ACOS (MW 3,92, SEM 0,44), das obese Asthma (MW 3,86, SEM 0,70) und dann das eosinophile Asthma (MW 3,80, SEM 0,51). Die beiden Phänotypen mit dem schwersten Verlauf, den höchsten Therapiestufen und am häufigsten unkontrollierten Asthma zeigten hier im Mittel auch am meisten Komorbiditäten. Das obese Asthma, welches oft noch kontrolliert war, selten einen schweren Status aufwies und noch mit niedrigeren Therapiestufen behandelt wurde, bot aber ebenfalls viele Komorbiditäten, wenngleich ein hoher Standardfehler die Aussagekraft minderte. Über das neutrophile Asthma konnte keine Aussage getroffen werden, da die Patientenzahl nicht ausreichte. Es scheint aber tendenziell ein Phänotyp mit vielen Nebenerkrankungen zu sein.

Im Vergleich der mittleren Anzahl Komorbiditäten bei Patienten mit schwerem Asthma und nicht-schwerem Asthma ergaben sich mit Hilfe des t-Tests folgende Ergebnisse:

Tabelle 5 Ergebnisse der t-Tests auf Unterschiede in der Anzahl Komorbiditäten bei schwerem und nicht-schwerem Asthma, getrennt nach Asthma-Phänotyp

	MW schweres Asthma	SEM schweres Asthma	MW nicht-schweres Asthma	SEM nicht-schweres Asthma	p-Wert	signifikant?
Allergisches Asthma	3,69	0,35	2,76	0,37	0,0889	nein
Eosinophiles Asthma	3,90	0,64	3,60	0,92	0,7925	nein
Mischtyp	4,17	0,50	3,25	0,75	0,4259	nein
Obese Asthma	5,00	2,16	3,40	0,54	0,3224	nein
ACOS	4,30	0,53	2,67	0,33	0,1166	nein

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, wurden im Mittel bei jedem untersuchten Phänotyp in der Gruppe schwerer Asthmatiker mehr Komorbiditäten gefunden als in der Gruppe mit nicht-schwerem Asthma. Am größten war der Unterschied beim ACOS. Eine Signifikanz konnte bei keinem Unterschied ermittelt werden.

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse wurde bei jedem Phänotyp separat eine Abhängigkeit zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und Lungenfunktionsparametern, Asthmadauer (Jahre vom Erkrankungsbeginn bis zur Datenerhebung), ACT™, BMI und Exazerbationsraten untersucht. Aufgrund der Übersichtlichkeit werden hier nur die Grafiken gezeigt, bei denen eine signifikante Korrelation gefunden wurde.

Tabelle 6 Wertetabelle zu Abb. 36

Anzahl Paare	11
Pearson r	-0,6200
95% KI	[-0,8892; -0,03185]
p-Wert	0,0419
signifikant?	Ja
R ²	0,3844

Abbildung 36 Korrelation zwischen Punkten im Asthmakontrolltest und der Anzahl Komorbiditäten beim allergischen Asthma

Tabelle 7 Berechnete Werte zu Abb.37

Anzahl Paare	71
Pearson r	0,3258
95% KI	[0.1001; 0.5197]
p-Wert	0,0056
signifikant?	Ja
R ²	0,1062

Abbildung 37 Korrelation zwischen Asthmadauer in Jahren und der Anzahl an Komorbiditäten beim allergischen Asthma

Tabelle 8 Berechnete Werte zu Abb.38

Anzahl Paare	65
Spearman r	0,3000
95% KI	[0.05318; 0.5123]
p-Wert	0,0152
signifikant?	Ja
R ²	/

Abbildung 38 Korrelation zwischen der Exazerbationsrate pro Jahr und der Anzahl an Komorbiditäten beim allergischen Asthma

Für das allergische Asthma konnten Zusammenhänge zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und den Punkten im Asthmakontrolltest, der Asthmadauer und den Exazerbationsraten gefunden werden. Die Korrelation zwischen dem ACT™-Score und der Anzahl Begleiterkrankungen war dabei am deutlichsten. Hier konnte ein Abfall des ACT™-Score, was gleichbedeutend ist mit einem Verlust von Asthmakontrolle, zu etwa 38 % durch einen Anstieg der Komorbiditäten erklärt werden. Eine hohe Signifikanz konnte für die Korrelation mit der Asthmadauer gefunden werden. Je länger das Asthma schon bestand, desto mehr Nebenerkrankungen traten auf. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nur etwa 10 % der

Anstiege der beiden Parameter erklären. Für die Untersuchung des gegenseitigen Einflusses von der Summe der Begleiterkrankungen und der Exazerbationsrate wurde ein non-parametrischer Test gewählt, der mit einem Spearman r von 0,3 einen positiven Zusammenhang zeigte. Wie Abb. 38 veranschaulicht, gab es bei den Angaben der Exazerbationsraten einige Ausreißer, bei einer ansonsten annähernd linear ansteigenden Punktwolke.

Tabelle 9 Berechnete Werte zu Abb.39

Anzahl Paare	15
Pearson r	0,6705
95% KI	[0.2409; 0.8804]
p-Wert	0,0062
signifikant?	Ja
R ²	0,4496

Abbildung 39 Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und FEV₁/FVC beim eosinophilen Asthma

Tabelle 10 Berechnete Werte zu Abb.39

Anzahl Paare	15
Pearson r	0,5471
95% KI	[0.04833; 0.8275]
p-Wert	0,0348
signifikant?	Ja
R ²	0,2994

Abbildung 40 Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und dem BMI beim eosinophilen Asthma

Beim eosinophilen Asthma konnte eine positive Korrelation zwischen dem Tiffeneau Index und der Anzahl Komorbiditäten festgestellt werden. Je mehr Begleiterkrankungen vorhanden

waren, desto höher war das FEV₁/FVC. Ebenfalls gleisinnig ansteigend war die Anzahl Komorbiditäten und der BMI, jedoch mit einem breiten Konfidenzintervall.

Tabelle 11 Berechnete Werte zu Abb.41

Abbildung 41 Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und der Asthmadauer beim obese Asthma

Patienten mit obese Asthma hatten umso mehr Komorbiditäten, je länger das Asthma schon bestand. Etwa 53 % des Anstiegs in der Anzahl Komorbiditäten konnte durch die Länge der Asthmadauer erklärt werden.

Für den eosinophil/allergischen Mischtyp und das Asthma-COPD Overlap Syndrom konnte keine Korrelation mit der Menge an Komorbiditäten gefunden werden. Das neutrophile Asthma konnte aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht analysiert werden.

4.5 Assoziation des BMI, der Asthmadauer und der Anzahl neutrophiler Granulozyten mit dem Asthmaschweregrad der verschiedenen Phänotypen

Als nächstes wurde der BMI bei Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma bei jedem Phänotyp einzeln und in der gesamten Kohorte verglichen. Es sollte damit untersucht werden, ob und bei welchem Phänotyp Adipositas ein Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf darstellt.

Abbildung 42 Vergleich des BMI bei Asthmatikern mit schwerem und nicht-schwerem Asthma im Gesamtkollektiv

Beim Vergleich des BMI von Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma ohne Berücksichtigung des Phänotyps konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,9545$).

Tabelle 12 Ergebnisse der t-Tests auf Unterschiede im BMI zwischen Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma, getrennt nach Asthma-Phänotyp

	MW schweres Asthma	SEM schweres Asthma	MW nicht- schweres Asthma	SEM nicht- schweres Asthma	p-Wert	signifikant?
Allergisches Asthma	28,95	0,87	28,81	1,36	0,9285	nein
Eosinophiles Asthma	27,87	2,73	26,54	3,19	0,7614	nein
Mischtyp	26,45	2,26	25,94	2,02	0,8699	nein
Obese Asthma	37,07	3,71	35,48	2,08	0,6932	nein
ACOS	29,40	1,54	27,86	2,39	0,6260	nein

Es stellte sich heraus, dass der BMI in dieser Studie kein Risikofaktor für einen schweren Asthmaverlauf darstellte. Bei keinem untersuchten Phänotyp konnte ein signifikanter Unterschied in der Höhe des BMI festgestellt werden. Das neutrophile Asthma konnte aufgrund zu niedriger Patientenanzahl nicht ausgewertet werden. Trotzdem hatten im Mittel die Patienten mit schwerem Asthma einen geringfügig höheren BMI als die Patienten ohne schweres Asthma.

Da auch die Dauer der bestehenden Asthmaerkrankung einen Einfluss auf den Schweregrad haben könnte, wurde für das Gesamtkollektiv und für jeden Phänotyp einzeln ein Vergleich der Asthmadauer bei den beiden Schweregrad-Gruppen durchgeführt.

Abbildung 43 Vergleich der Asthmadauer bei Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma im Gesamtkollektiv

Mit Hilfe des Mann-Whitney Tests konnte ein p-Wert von 0,005 und damit eine signifikant längere Asthmadauer bei der Gruppe mit schwerem Asthma festgestellt werden. Die Mittelwerte lagen bei 23,80 Jahren bzw. 14,43 Jahren, die Mediane bei 18,00 Jahren bzw. 10,50 Jahren.

Tabelle 13 Ergebnisse der t-Tests zum Vergleich der Asthmadauer bei schwerem und nicht-schwerem Asthma, für jeden Phänotyp getrennt

	MW schweres Asthma	SEM schweres Asthma	MW nicht-schweres Asthma	SEM nicht-schweres Asthma	p-Wert	signifikant?
Allergisches Asthma	28,02	3,31	16,04	3,15	0,0239	ja
Eosinophiles Asthma	11,50	3,13	9,17	2,93	0,6239	nein
Mischtyp	20,06	3,47	19,75	5,75	0,9685	nein
Obese Asthma	18,50	11,11	9,63	2,18	0,4903	nein
ACOS	24,35	5,13	18,20	7,52	0,5593	nein

Die Dauer des bestehenden Asthmas war bei allen Phänotypen in der Gruppe schwerer Asthmatiker länger als in der Gruppe mit mildem Asthma. Für den allergischen Phänotyp konnte im t-Test eine signifikant höhere mittlere Asthmadauer in der Gruppe der schweren Asthmatiker gefunden werden. Bei den restlichen Phänotypen wurde kein signifikanter

Unterschied festgestellt. Die Auswertung des obese Asthmas wurde aufgrund der nicht gleichen Varianzen mit Welch Korrektur durchgeführt. Bei diesem Phänotyp ist trotz fehlender Signifikanz ein Unterschied von knapp neun Jahren zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Die kleine Patientenzahl verursachte allerdings einen großen Standardfehler.

Da wie eingangs erwähnt die neutrophile Inflammation in mehreren Studien mit einem schwereren Asthmaverlauf assoziiert war, wurden für alle Asthmatiker zusammen und für jeden Phänotyp getrennt t-Tests durchgeführt, um einen Unterschied in der Höhe der Neutrophilen im Blut bei Patienten mit schwerem und nicht-schwerem Asthma aufzudecken.

Abbildung 44 Vergleich der Anteile an neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild bei schwerem und nicht-schwerem Asthma im Gesamtkollektiv

Betrachtet man alle Asthmatiker dieser Studie zusammen, war kein signifikanter Unterschied ($p = 0,2141$) in der Anzahl neutrophiler Granulozyten im DBB zwischen den verschiedenen Asthma-Schweregraden erkennbar. Die Mittelwerte betrugen 65,14 % (SEM: 1,25 %) bei schwerem Asthma und 67,46 % (SEM: 1,35 %) bei nicht-schwerem Asthma. Entgegen der Erwartung hatten milde Asthmatiker sogar mehr Neutrophile im DBB als schwere Asthmatiker.

Tabelle 14 Ergebnisse der t-Tests auf Unterschiede in der Anzahl Neutrophiler im Differentialblutbild bei schwerem und nicht-schwerem Asthma für jeden Phänotyp getrennt

	MW schweres Asthma	SEM schweres Asthma	MW nicht- schweres Asthma	SEM nicht- schweres Asthma	p-Wert	signifikant?
Allergisches Asthma	67,43	1,50	69,57	2,06	0,3960	nein
Eosinophiles Asthma	58,20	5,06	65,33	4,15	0,3467	nein
Mischtyp	58,83	3,09	53,20	3,12	0,3712	nein
Obese Asthma	63,33	8,21	67,00	4,38	0,6745	nein
ACOS	69,06	3,38	62,40	6,52	0,3703	nein

Bei keinem Asthma-Phänotyp konnte ein signifikanter Unterschied in der Anzahl neutrophiler Granulozyten beim schweren und nicht-schwerem Asthma gefunden werden. Es fiel jedoch auf, dass die prozentualen Anteile Neutrophiler beim Mischtyp und beim ACOS in der Gruppe schwerer Asthmatiker höher waren als in der Vergleichsgruppe mit milderem Asthma, wohingegen bei den anderen Phänotypen das Verhältnis umgekehrt war.

4.6 Weitere mögliche Einflüsse auf die Exazerbationsraten, die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion bei den verschiedenen Phänotypen

Als letztes wurden für jeden Phänotyp Korrelationsanalysen zwischen der Exazerbationsrate, dem ACT™-Wert, dem FEV₁ und FEV₁/FVC vor und nach Bronchospasmolyse und den jeweiligen Differenzen, jeweils mit der Asthmadauer, Laborwerten, den Packyears und dem BMI durchgeführt um eine Abhängigkeit der Lungenfunktion, dem Asthmakontrollgrad bzw. der Rate an Asthmaanfällen von einem der Korrelationspartner festzustellen und ggf. einen Unterschied zwischen den Phänotypen zu entdecken. Es werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nachfolgend nur die signifikanten Korrelationen dargestellt.

Tabelle 15 Berechnete Werte zu Abb.45

Anzahl Paare	67
Pearson r	-0,2482
95% KI	[-0.4610; -0.008439]
p-Wert	0,0428
signifikant?	Ja
R ²	0,06160

Abbildung 45 Korrelation zwischen der Asthmadauer in Jahren und dem Tiffeneau Index beim allergischen Asthma

Es fand sich eine schwache negative Korrelation zwischen dem FEV₁/FVC und der Dauer des allergischen Asthmas. Das bedeutet, dass je länger das Asthma schon bestand, desto stärker fiel die Obstruktion der Atemwege in der Lungenfunktion aus. Es wurde jedoch keine Korrelation mit dem FEV₁ gefunden.

Tabelle 16 Berechnete Werte zu Abb.46

Anzahl Paare	19
Spearman r	0,4772
95% KI	[0.01474; 0.7715]
p-Wert	0,0388
signifikant?	Ja
R ²	/

Abbildung 46 Korrelation zwischen dem IgE im Serum und der Verbesserung des FEV₁/FVC nach Bronchospasmyse beim allergischen Asthma

Je höher der IgE Wert beim allergischen Asthma war, desto besser reversibel war die Obstruktion der Atemwege, hier als Delta FEV₁/FVC (FEV₁/FVC vor – FEV₁/FVC nach Bronchospasmyse mit einem Beta-2-Sympathomimetikum) angegeben.

Tabelle 17 Berechnete Werte zu Abb.47

Anzahl Paare	4
Pearson r	-0,9913
95% KI	[-0.9998; -0.6379]
p-Wert	0,0087
signifikant?	Ja
R ²	0,9826

Abbildung 47 Korrelation zwischen FeNO und Verbesserung des FEV₁ nach Bronchospasmolyse beim eosinophilen Asthma

Beim eosinophilen Asthma konnte eine annähernd lineare negative Korrelation zwischen der Verbesserung der FEV₁ nach Beta-2-Sympathomimetikagabe und des FeNO festgestellt werden.

Tabelle 18 Berechnete Werte zu Abb.48

Anzahl Paare	19
Pearson r	-0,4797
95% KI	[-0.7669; -0.03251]
p-Wert	0,0377
signifikant?	Ja
R ²	0,2301

Abbildung 48 Korrelation zwischen der Dauer des Asthmas in Jahren und dem Tiffeneau Index beim Mischtyp.

Wie auch beim allergischen Asthma konnte eine schwache negative Korrelation zwischen der Asthmadauer und dem Tiffeneau Index festgestellt werden. Je länger die Krankheit schon bestand, desto mehr Obstruktion wurde in der Lungenfunktion mittels des Tiffeneau Index ermittelt.

Tabelle 19 Berechnete Werte zu Abb.49

Anzahl Paare	18
Spearman r	0,4848
95% KI	[0.008064; 0.7819]
p-Wert	0,0415
signifikant?	Ja
R ²	/

Abbildung 49 Korrelation zwischen der Exazerbationsrate und der Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut beim Mischttyp-Asthma.

Es fand sich beim Mischttyp eine schwache Abhängigkeit der Exazerbationshäufigkeit von der Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut. Beide Werte steigen gleichsinnig an. Je höher die Eosinophilie, desto mehr Asthmaanfälle und umgekehrt. Diese Aussage muss jedoch aufgrund des großen Konfidenzintervalls mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 20 Berechnete Werte zu Abb.50

Anzahl Paare	7
Pearson r	0,7673
95% KI	[0.03342; 0.9636]
p-Wert	0,0441
signifikant?	Ja
R ²	0,5887

Abbildung 50 Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil neutrophiler Granulozyten im Differentialblutbild und dem Punktwert im Asthmakontrolltest beim Asthma-COPD Overlap Syndrom.

Die Patienten mit ACOS zeigten einen höheren Punktwert und damit eine bessere Asthmakontrolle, je mehr Neutrophile im Blut gemessen wurden. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings das große Konfidenzintervall (siehe Tab.19). Dies steht im Gegensatz zu den

Ergebnissen in Tabelle 14, wo mehr Neutrophile bei schweren Asthmatikern gefunden wurden im Vergleich zu nicht-schweren Asthmatikern.

Beim obese asthma konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen den Werten der Lungenfunktion, dem ACT™ oder den Exazerbationsraten mit Laborwerten, der Asthmadauer oder dem BMI gefunden werden. Das neutrophile Asthma konnte aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht sinnvoll analysiert werden.

5. Diskussion

5.1 Primäres Studienziel: Prävalenz der verschiedenen Asthma-Phänotypen

Ziel dieser Studie war es, mit einfach verfügbaren Mitteln, kostengünstig und schnell im klinischen Setting eine Einteilung von stationären Asthmapatienten in verschiedenen Asthma-Phänotypen zu testen. Dazu wurden lediglich die schon während der stationären Behandlung erhobenen Laborparameter, Lungenfunktionswerte, Angaben des Patienten selbst bzw. Daten aus der Krankenakte verwendet. Diese Art von Einteilung, ohne vorher ausgewählte Studienteilnehmer, lediglich mit dem Einschlusskriterium des ärztlich diagnostizierten Asthmas, wurde bisher noch nie durchgeführt. Das Studienziel wurde bei 78 % der 213 Patienten erreicht. Bei 22 % fehlten entscheidende Daten, sodass nicht mit Sicherheit ein Phänotyp diagnostiziert werden konnte. Die Prävalenz des allergischen Asthmas war in dieser Studienpopulation mit 39 % am höchsten. Auch wenn eine solche Phänotypisierung wie in dieser Studie noch nie durchgeführt wurden, so fand man jedoch auch in anderen Querschnittsstudien am häufigsten einen allergischen Hintergrund bei den eingeschlossenen Patienten [20, 24, 27, 44]. Die zweithöchste Prävalenz hatte hier mit 12 % das Asthma-COPD Overlap Syndrom. In der Literatur geht man von einer Prävalenz von 12-55 % in einer Population von Asthmatikern aus [11]. An dieser großen Spanne sieht man, dass eine eindeutige Definition von ACOS noch fehlt und verschiedene Definitionen zu verschiedenen Prävalenzen führen. Das eosinophile oder neutrophile Asthma, sowie der Mischtyp wurden bisher noch nicht separat vom allergischen Asthma untersucht und daher gibt es dazu bisher keine Angaben zur Prävalenz. In dieser Studie sind 11 % Mischtyp- und 8 % eosinophile Asthmatiker gefunden worden. Das neutrophile Asthma bildete den geringsten Anteil mit

knapp 1 %. Ein obese Asthma hatten in dieser Studie 7 % der Patienten. Nach der Phänotypisierung des SARP und auch in der Leicester Studie war die Prävalenz eines hauptsächlich übergewichtige Frauen betreffenden, nicht-allergischen oder eosinophilen, late-onset Astmas bei etwa 8-13 % [20, 24, 27].

5.11 Primäres Studienziel: Überprüfung der Biomarker

Alle verwendeten Biomarker zeigten bei den Phänotypen, wo eine Wert über dem Cut off erwartet wurde, signifikant höhere Werte als die Vergleichsgruppe aus den Phänotypen, wo dieser Biomarker unterhalb des Cut off erwartet wurde.

In dieser Studie wurde ein Cut off für eosinophilen Granulozyten von 0,26 Zellen/nl verwendet. In einer Studie von Zhang et al. wurden verschiedene Cut off von Eosinophilen im Blut auf ihre Sensitivität und Spezifität getestet und ein Cut off von 0,26 Eosinophile/nl identifizierte dabei am besten ein eosinophiles Asthma [44]. Wie sich in meiner Studie zeigte, konnte auch ein weiterer Astmatyp, ein Mischtyp aus allergischem und eosinophilem Asthma damit eingeteilt werden. Wurden im Rahmen von Medikamentenstudien, z.B. für Mepolizumab oder Dupilumab, die Studienteilnehmer anhand von Eosinophilie oder FeNO in Kohorten eingeteilt, wurde ein Cut off von 0,30 Eosinophile/nl benutzt. In Anbetracht der mittleren Anzahl Eosinophiler beim Mischtyp (0,68/nl) und beim eosinophilen Typ (0,57/nl) und den 25% Quantilen von 0,32 bzw. 0,33 Eosinophile/nl wären bei Verwendung dieses Cut off etwa 75% in den gleichen Phänotyp eingeordnet worden. Ein Viertel wären dann bei Vorliegen von Allergie in das allergische Asthma eingeteilt worden, wären dabei jedoch mit einem age of onset von über 25 Jahren oder einer ASS-Intoleranz auffällig geworden. Bei Fehlen von Allergie wäre statt eines eosinophilen Astmas ein TH2-low Typ vermutet worden, was aber nicht zum erhöhten FeNO oder einer ASS-Intoleranz gepasst hätte. Aufgrund des Vorgehens nach dem in Abb. 1 und Abb. 2 dargestellten Algorithmus, ist bei Vorliegen aller Daten die Einteilung in die Phänotypen relativ robust. Zudem könnten die in dieser Studie in den Mischtyp oder eosinophilen Typ eingeteilten Patienten auch eine gute Voraussetzung haben, erfolgreich mit Dupilumab oder Mepolizumab behandelt zu werden, da diese Medikamente wie in der Einleitung schon erwähnt, in Studien besser bei Patienten wirkten, die eine Eosinophilie über 0,3/nl Blut hatten [16]. Besonders der Mischtyp mit sowohl allergischem und eosinophilen Anteilen stellt eine interessante Zielgruppe für beide Medikamente da.

Beim Vergleich des BMI zwischen dem obese Phänotyp und der Vergleichsgruppe aus den restlichen Asthma-Phänotypen fiel das Ergebnis ebenfalls signifikant aus, mit einem höheren

BMI beim obese Asthma. Der Cut off war hier gemäß der allgemein gültigen Grenze für beginnende Adipositas bei $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ gesetzt worden. Da aber auch Asthmatiker anderer Phänotypen adipös sein können mussten zur Einteilung in das obese Asthma weitere Faktoren erfüllt werden. Wichtig für eine Einteilung in diesen Typ war ein Fehlen von TH2-typischen Biomarkern, also einem FeNO unterhalb von 25 ppm. Dieser Cut off wurde 2011 von der ATS vorgeschlagen, um Patienten mit einer wahrscheinlichen TH2-dominanten Inflammation und schlechter Ansprechbarkeit auf Steroide zu identifizieren [6]. Ein Cut off von 50 ppm gilt als signifikanter Hinweis auf Steroidresistenz [6]. In der schon erwähnten Mepolizumab Studie, mit vorab nach Eosinophilie oder FeNO über 50 ppm ausgewählten Patienten, zeigte sich eine bessere FEV₁ und weniger Exazerbationen unter Mepolizumab als in Studien ohne diese Vorauswahl [16, 28].

Der TH2-Typ hatte in dieser Studie signifikant höhere FeNO Werte als die Vergleichsgruppe ohne vermutete TH2-Inflammation. Bei einem Mittelwert von 18,36 ppm und einem Standardfehler von 4,98 ppm in der Gruppe der Non-TH2 Vergleichsgruppe lag der Grenzwert von 25 ppm in dieser Studie gut. Der Median lag in der Gruppe mit TH2-Inflammation bei 36,50 ppm. Der Mittelwert lag bei 52,45ppm, was diese Patienten, zumindest diejenigen mit eosinophilem Asthma, zur potentiellen Zielgruppe für Mepolizumab machen könnte. Eine Schwäche dieser Studie ist aber, dass Einflüsse auf das FeNO, wie das Lebensalter, Zigarettenkonsum, Verzehr von grünem Gemüse oder aktuelle Infekte mit Rhinoviren nicht berücksichtigt werden konnten. Ein Lebensalter über 64 Jahren kann bis zu 40 % höhere Werte, Rhinovirus Infektion bis zu 50-150 %, grünes Gemüse bis zu 40-60 % höhere Werte verursachen und Rauchen den FeNO Wert um 30-60 % senken [6].

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Trennung von allergischem und nicht-allergischem Asthma war die Angabe des Alters bei Erkrankungsbeginn. Da es in der Literatur bisher keinen eindeutigen Cut off gibt, wurde eine Altersgrenze von 25 Lebensjahren festgelegt. Im t-Test wurde ein signifikanter Unterschied zwischen dem age of onset beim allergischen Asthma und der Vergleichsgruppe aus allen anderen Phänotypen festgestellt. Die Patienten mit allergischem Asthma hatten im Mittel einen Erkrankungsbeginn mit 23,39 Jahren bei einem Standardfehler von 2,20 Jahren. In der SARP Studie wurde ein Cut off von 12 Jahren verwendet, wobei Cluster 1, 2 und 4, mit einem Alter bei Erkrankungsbeginn von etwa 8-11 Jahren und positivem Nachweis von Allergie, dem allergischen Asthma- Phänotyp ähneln. Jedoch hatten 28-39 % ein Alter von über 12 Jahren, was zeigt, dass dieser Cut off zu niedrig gewählt wurde [24]. In einer nachfolgenden Studie wurden gleiche Cluster wie in der SARP Studie gefunden, nur mittels Einteilung nach Lungenfunktionswerten. Dabei wurde ein Alter

bei Erkrankungsbeginn von 5-31 Jahren in den Clustern 1,2 und 4 festgestellt [27]. Im Vergleich mit diesen beiden Studien und auch im Hinblick darauf, dass das allergische Asthma in der Literatur eher als Asthma des Kindesalters gilt, verwundert der relativ hohe Mittelwert in meiner Studie. Da hier vor allem Angaben vom Patienten selbst verwendet wurden und diese sich ggf. nicht genau an den Erkrankungsbeginn zurückerinnern können oder auch erst spät einen Arzt deswegen konsultiert haben, ist eine Ungenauigkeit hier nicht auszuschließen. Zudem konnte aus selbigem Grund das Alter bei Erkrankungsbeginn beim allergischen Asthma dem Algorithmus folgend auch über dem 25. Lebensjahr liegen, wenn eindeutig eine Allergie festzustellen war (vgl. Abb. 1 und 2). So konnten die subjektiven Angaben des Patienten durch objektive Messwerte überstimmt werden, was aber den Mittelwert nach oben trieb. Da das 25 % Quantil der Vergleichsgruppe bei 32 Jahren lag, war das Risiko den Cut off zu hoch gewählt zu haben gering. Wenn keine Allergie festzustellen war, der Patient aber einen frühen Erkrankungsbeginn angab, wurde ein allergisches Asthma angenommen. In diesem Fall wurde durch die Bedingung des erhöhten FeNO über 25 ppm sichergestellt, dass der Patient ein Asthma vom TH2-Typ hat.

Für die Trennung von allergischem Asthma bzw. dem Mischtyp von nicht-allergischen Asthmatypen wurde ein Cut off beim IgE von 100 IU/ml Serum gewählt. Dieser Wert wurde auch in der European Community Respiratory Health Survey (ECRHSII) und der Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma (EGEA2) zur Identifizierung von Allergie verwendet und von Siroux et al. in einer latenten Klassenanalyse zur Phänotypisierung von Asthma übernommen [34]. Das 25 % Quantil der Gruppe mit allergischem Asthma lag bei 101 IU/ml, beim Mischtyp bei 107 IU/ml, das 75 % Quantil der Vergleichsgruppe bei 65,5 IU/ml. Ein sinnvoller Cut off sollte demnach zwischen etwa 70-100 IU/ml liegen. Da der Referenzwert für Erwachsene im Kliniklabor des Bergmannsheil bei 120 IU/ml liegt, scheint der Cut off von 100 die bestmögliche Wahl gewesen zu sein. Nach der Phänotypisierung eines allergischen Asthmas bzw. Mischtyps u.a. mit diesem Cut off, war das IgE in diesen Gruppen signifikant höher als in der Vergleichsgruppe.

Für die Identifizierung von Patienten mit Asthma-COPD Overlap Syndrom mussten Patienten dieser Studie zunächst einmal die Kriterien für ein allergisches Asthma oder gemischt allergisch-eosinophiles Asthma aufweisen. Damit war gesichert, dass eine allergische Komponente vorlag. Zudem musste eine fixierte Atemwegsobstruktion gemäß GINA Leitlinien im Sinne einer $FEV_1/FVC < 0,7$ nach Bronchospasmolyse bestehen, um eine COPD Komponente zu beweisen [19]. Im Vergleich des FEV_1/FVC pBd konnten signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit ACOS gefunden werden, als bei reinen Asthmatikern. Als weiterer COPD-typischer

Faktor mussten die Patienten Raucher oder Ex-Raucher sein, oder berufsbedingt oder privat dauerhaft Passivrauch ausgesetzt worden sein. Bisher geht dieses Kriterium nicht in die Definition von ACOS ein, obwohl laut einem Literatur Review die Patienten mit ACOS signifikant häufiger Raucher oder Ex-Raucher sind [11]. Chin Kook Rhee schlägt daher eine engere Definition des ACOS vor, in der eine Raucheranamnese mit mehr als zehn Packyears als eines von vier Kriterien mit berücksichtigt wird [32]. Ein Alter von 60 und älter, sowie 20 und mehr Packyears bei einer $FEV_1/FVC < 0,7$ stellten sich in einer Querschnittstudie als beste Vorhersageparameter für ein ACOS heraus [22]. In der Gruppe mit ACOS hatten in dieser Studie nur drei Patienten unter zehn Packyears, obwohl keine Mindestanzahl gefordert war. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Anzahl Packyears auf Angaben des Patienten beruhte. Man kann an dieser Stelle kritisieren, dass es auch Nie-Raucher mit ACOS in Studien gibt [37]. Es fand sich in der Literatur jedoch kein Hinweis darauf, ob es andere Belastungen z.B. durch Passivrauch bei diesen Patienten gab. Der Vorteil an der in dieser Studie verwendeten Einteilung war, dass Asthmatiker, die nach langjähriger Krankheitsdauer im Zuge eines Remodeling unter TH2-Inflammation eine fixierte Atemwegsobstruktion zeigten, aber eben nicht wie bei der COPD durch Inflammation in Reaktion auf inhalative Noxen, fälschlicherweise in die Gruppe des ACOS eingeordnet werden konnten.

Für die Einteilung der Asthmatiker in den neutrophilen Phänotyp musste gemäß dem Algorithmus zunächst jeder andere Phänotyp ausgeschlossen werden. Zusätzlich musste eine Blutneutrophilie $> 70\%$ gemessen werden. Der Nachteil dieser Vorgehensweise war, dass zum Beispiel adipöse Patienten mit neutrophilem Asthma nicht erkannt werden konnten, da diese in das obere Asthma eingeteilt worden wären. Es fehlt hier ein weiterer Biomarker. Nur drei Patienten passten in den neutrophilen Astmatyp. Diese hatten zwar im t-Test signifikant mehr Neutrophile im DBB als die Vergleichsgruppe, aber aufgrund der geringen Patientenzahl war dies kaum aussagekräftig. Das neutrophile Asthma ist bisher nur über Sputumneutrophilie identifiziert worden [39]. Ob es sich hierbei überhaupt um einen eigenständigen Phänotyp handelt oder um eine neutrophile Inflammation bei schwerem Asthma, ist kontrovers. Da dieser Astmatyp hier vornehmlich aus Rauchern besteht und bei Rauchern die neutrophilen Granulozyten im Blut erhöht sind, ist die Ursache der Blutneutrophilie unklar. Zudem könnten orale Cortikosteroide ebenfalls die Anzahl Neutrophiler erhöhen. Die drei Patienten mit neutrophilem Asthma bekamen jedoch alle keine Medikation nach Stufe fünf (vgl. Abb. 15). Eine Medikation mit OCS bekamen hingegen viele Patienten in der Vergleichsgruppe mit im Mittel trotzdem signifikant weniger Neutrophilen im Blut. In einer Studie von Nadif et al. wurden anhand von Eosinophilen und Neutrophilen im Blut vier verschiedene Cluster gebildet.

Eine eosinophile Gruppe mit und eine ohne Neutrophilie und eine Gruppe ohne Eosinophilie, einmal mit und einmal ohne Neutrophilie. Der Cut off für Neutrophile wurde dort bei 5000/mm³ gesetzt [25]. Die Gruppe ohne Eosinophilie aber mit Neutrophilie entspricht am ehesten dem neutrophilen Asthma in meiner Studie. Nadif et al. fanden mehr Raucher, stärkere COPD ähnliche Symptome, mehr ICS Gebrauch, ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn und seltener Allergien in dieser Gruppe. Zwar stimmen viele Charakteristika mit der vorliegenden Studie überein, jedoch kann auch hier die Neutrophilie durch ICS oder Rauchen verursacht worden sein. Auch ein zur Zeit der Studie von Nadif et al. noch nicht bekanntes ACOS könnte in Anbetracht der COPD ähnlichen Symptome eine Rolle gespielt haben. Andererseits fand man bei den Patienten mit Neutrophilie in der Studie von Nadif, wie auch hier geringere bzw. keine Hinweise auf TH-2 Inflammation, was als Indiz für einen selbstständigen nicht-TH2-Phänotyp gewertet werden könnte. Zudem weiß man, dass Zigarettenqualm, sowie respiratorische Infekte die angeborene Immunantwort triggern. Man vermutet, dass dabei TH17, IL-8, IL-17, TNF- α und IFN- γ eine Rolle spielen. Jedoch hatten monoklonale Antikörper gegen IL-17 und TNF- α bisher in humanen Studien keinen Erfolg und reduzierten nicht die Neutrophilie [31, 36]. Gegen einen eigenständigen Phänotyp spricht, dass unter Zigarettenabusus die aktivierten Makrophagen weniger IL-10 produzieren, was zu weniger TH2-Inflammation führen könnte und somit bei Rauchern ein allergischer oder eosinophiler Hintergrund nicht erkannt werden könnte [29]. Interessant wäre eine Fortführung der vorliegenden Studie, um eine größere Anzahl Patienten mit neutrophilem Asthma einschließen zu können und dann den Anteil an Rauchern und an Patienten unter Cortikosteroiden zu berechnen und mit Nichtrauchern bzw. Patienten ohne OCS mit neutrophilem Asthma zu vergleichen. Auch eine erneute Messung aller Blutwerte nach Nikotinabstinenz wäre interessant um eine ggf. dann auftretende Eosinophilie oder ein höheres IgE zu messen.

5.2 Vergleich der verschiedenen Studien zur Phänotypisierung von Asthmatikern

Bisherige Einteilungen in verschiedene Asthmagruppen waren in der Regel Querschnittsstudien mit aufwendiger latenter Klassenanalyse, die wie bei der Leicester oder SARP Studie vorab Raucher mit über fünf Packyears ausgeschlossen haben. Da jedoch 20-35 % aller Asthmatiker Raucher sind, wird ein Großteil in diesen Studien nicht berücksichtigt [4]. Bei einer Studie, die die SARP Einteilung modifiziert hat und auf eine städtische Population

angewendet hat, gab es zudem eine Altersbegrenzung von 75 Jahren [27]. Der Vorteil der vorliegenden Studie ist, dass es keine Ausschlusskriterien gab, sodass alle Patienten berücksichtigt werden konnten. Außerdem wurde mit einem einfachen Algorithmus gearbeitet. In den in der Literatur gefundenen Versuchen zur Phänotypisierung von Asthmatikern wurden latente Klassenanalysen mit zum Teil sehr vielen Variablen verwendet. Die SARP Studie verwendete 34 Variablen, von denen das Geschlecht, FEV₁ und FEV₁/FVC jeweils vor und nach Bronchospasmyse, das Alter bei Erkrankungsbeginn, die Asthmadauer und der Medikamentenbedarf sich als am geeignetsten herausstellten [24]. In der modifizierten SARP Einteilung wurden nur die Werte der Lungenfunktion verwendet und es kamen annähernd die gleichen fünf Cluster wie bei der Analyse mit 34 Variablen heraus [27]. Der generelle Nachteil dieser Klassenanalysen ist, dass es einer großen Population bedarf, was in der Klinik im Einzelfall nicht hilfreich ist. Bei der SARP Studie wurden zudem keine inflammatorischen Biomarker wie Eosinophile oder IgE als Variablen verwendet. In den fünf gefundenen Clustern gab es daher keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl Eosinophiler oder in der Höhe des FeNO. Es gab drei Cluster, die ein höheres IgE aufwiesen als Cluster 3 und 5 [24]. Eine Trennung in TH2-Typ oder Non-TH2-Typ kann hier im Gegensatz zu meiner Studie nicht vorgenommen werden und damit auch keine Identifikation von Phänotypen, die von neuen Therapien profitieren könnten. In der Leicester Studie von Haldar et al. wurden die Eosinophilen im Sputum, das FeNO und der BMI mitberücksichtigt, aber nicht der Atopiestatus oder das IgE. Es wurde zum einen ein early-onset- allergisches Asthma mit Eosinophilie, ein ähnlicher Typ ohne Sputumeosinophilie, ein late-onset eosinophiler Typ und ein nicht-eosinophiler, obese- Phänotyp definiert. Diese Phänotypen ähneln den von mir definierten Typen, bis auf den Atopiestatus, der in der Leicester Studie bei allen Phänotypen zu über 50 % vorkam [20]. Es ist fraglich, ob in der Gruppe mit nicht-eosinophilem, obese Asthma auch allergische Asthmatiker zu finden waren. Siroux et al. verwendeten Daten aus der ECRHSII und EGEA2 und definierten jeweils vier Cluster anhand von 19 Variablen, darunter auch inflammatorische Biomarker und IgE. Es stellten sich jeweils zwei Cluster mit early-onset, allergischem-Asthma heraus, die sich im Schweregrad unterschieden und je zwei Cluster mit adult-onset, nicht-allergischem Asthma mit unterschiedlichem Schweregrad. Die meisten Eosinophilen wurden beim schweren allergischen Asthma gefunden, die wenigsten beim milden adult-onset Asthma. Die meisten Neutrophilen hatte das schwere adult-onset Asthma, die wenigsten das milde allergische Asthma [34]. Hier fehlte die Berücksichtigung des BMI sowie ein Non-TH2-Typ und es konnte nicht klar zwischen eosinophilem und allergischem Asthma unterschieden werden. Der Vorteil meiner Phänotypisierung ist, dass der Fokus nicht auf den Schweregrad gelegt wurde, sondern auf den zugrundeliegenden Pathomechanismus.

Damit können anhand der Phänotypen auch potentielle Nutzer für die Therapie mit monoklonalen Antikörpern gefunden werden, die wie in der Einleitung erläutert am besten bei den Patienten wirken, die auch den Inflammationstyp vorweisen können, der gehemmt werden soll. Des Weiteren kann jeder einzelne Patient, bei dem die nötigen Biomarker gemessen wurden, mit dem Algorithmus in einen Phänotyp eingeordnet werden. Da die verwendeten Biomarker alle einfach und kostengünstig zu messen bzw. zu erfragen sind, ist eine Verwendung im klinischen Alltag gut möglich. Die genannte Stärke dieser Studie ist zugleich jedoch auch ein Schwachpunkt. Es ist nicht auszuschließen, dass Confounder nicht beachtet wurden, da es keine Ausschlusskriterien gab. Die genaue Differenzierung in fünf verschiedene Phänotypen ging zu Lasten der Patientenzahl, die außer beim allergischen Asthma gering war. Zum Teil waren somit statistisch signifikante Aussagen oder eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation schwierig.

5.3 Sekundäres Studienziel: Charakterisierung der Asthma- Phänotypen

5.31 Vergleich der biometrischen Daten und der Lungenfunktion mit anderen Studien

Bei der Betrachtung der biometrischen Daten und der Lungenfunktion fiel auf, dass die Altersspanne in dieser Studie sehr groß war. Zwischen den Phänotypen gab es kaum Unterschiede im Alter, daher kann eine Verfälschung der Ergebnisse durch Alter als Confounder ausgeschlossen werden. Ähnlich wie in der Literatur, war hier der Frauenanteil insgesamt höher, und auch bei fast jedem Phänotyp gab es mehr Frauen als Männer. Nur der Mischtyp hatte ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Der obese Phänotyp betrifft in der Literatur, wie auch hier besonders viele Frauen und selten Männer. Bei Betrachtung des BMI zeigte sich, dass alle Phänotypen ausgenommen des obese Asthmas normalgewichtige wie auch adipöse Patienten beinhalteten, was wiederum ausschließt, dass ein Phänotyp (ausgenommen das obese Asthma) durch einen höheren BMI als Confounder verfälschte Werte hatte. Der Einfluss des BMI wurde zudem noch für jeden Phänotyp getrennt beurteilt (Erläuterungen folgen im Abschnitt 5.34.). Die Werte der Lungenfunktion offenbarten, dass die untersuchten Studienteilnehmer oftmals schwere Atemwegsobstruktionen mit basalen FEV_1 Werten von $< 80 \%$ hatten und eine ungewöhnlich geringe Reversibilität der FEV_1 von $< 12 \%$ (vgl. Tab. 2). Nur die Gruppe mit obese Asthma hatte im Mittel ein basales FEV_1 von $83,67 \%$ und nur der Mischtyp hatte eine gute Reversibilität von etwa 17% . Diese im Vergleich zu anderen Studien schlechten Lungenfunktionswerte kann man auf die Auswahl der Kohorte

zurückführen, die hier ausschließlich aus stationär aufgenommenen Patienten bestand, also Asthmatikern, die oftmals wegen eines schlecht kontrollierten Asthmas ins Krankenhaus gekommen sind. In den verglichenen Studien bestehen die Kohorten meist aus milden bis schweren Asthmatikern, die oft nur ambulant behandelt wurden. Interessant war das Ergebnis, dass der Mischtyp aus allergischem und eosinophilem Asthma eine bessere Reversibilität zeigte als der rein eosinophile oder allergische Typ. In der o.g. Studie mit modifizierter SARP Einteilung hatte die Gruppe (Cluster 4) die beste Reversibilität, die die höchste Anzahl Eosinophiler (MW: 3,98 %) und das höchste IgE (MW: 200 IU/ml) aufwies. Der Unterschied zwischen Cluster 4 und meinem Mischtyp- Asthma besteht darin, dass ein age of onset von durchschnittlich 18 Jahren mit einer Spanne von 6-31 Jahren vorlag, also jünger als der Mischtyp [27]. Man könnte daraus schließen, dass Cluster 4 aus Patienten mit allergischem und Mischtyp-Asthma besteht. In meiner Studie hatten Patienten mit allergischem Asthma im Mittel das höchste IgE und etwa gleich viele Eosinophile wie der Mischtyp. Die besten basalen Lungenfunktionswerte hatten in der Studie von Patrawalla et al. die Patienten in Cluster 1. Dieses bestand aus jungen, nicht adipösen, early-onset-Asthmatikern mit wenigen Komorbiditäten und wenigen Rauchern. Die Eosinophilen waren niedrig, das IgE gering erhöht. Eine vergleichbare Gruppe gab es in meiner Studie nicht, da jeder Phänotyp adipöse, rauchende, alte Patienten mit vielen Komorbiditäten hatte. Am ehesten wäre Cluster 1 mit dem allergischen Asthma vergleichbar, welches, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, auch eine gute basale Lungenfunktion zeigte. Trotz des hohen IgE und einer Eosinophilie, war aber im Gegensatz zum Mischtyp keine gute Reversibilität zu verzeichnen. Die Patienten mit allergischem Asthma hatten im Vergleich zum Mischtyp jedoch auch mehr Raucher und eine längere Asthmadauer (vgl. Tab. 1, 12). Es bestand beim allergischen Asthma außerdem eine negative Korrelation zwischen der Asthmadauer und dem Tiffeneau Index (vgl. Abb. 45).

Am schlechtesten reversibel war in der Clusteranalyse der Cluster 3, welcher vornehmlich aus Patienten mit late-onset, hohem BMI, häufigem GERD und Hypertonie, sowie den wenigsten Eosinophilen und dem niedrigsten IgE bestand [27]. Diese Beschreibung passt zum obese Asthma, welches in dieser Studie die zweitschlechteste Reversibilität der Obstruktion zeigte (vgl. Tab. 2). Allerdings gab es in Cluster 3 auch Patienten mit Atopie, sodass man wieder eine Mischung mit allergischem Asthma vermuten kann und in Anbetracht des späten age of onset ggf. auch Patienten mit eosinophilem Asthma. Das könnte auch die schlechtere basale Lungenfunktion in Cluster 3 erklären, die beim reinen obese Asthma in meiner Studie relativ gut war, aber beim eosinophilen Asthma schlecht. Beim eosinophilen Asthma konnte hier zudem eine negative Korrelation zwischen dem FeNO und der Verbesserung des FEV₁ nach

Bronchospasmolyse festgestellt werden (vgl. Abb.47). Demnach war die Atemwegsobstruktion umso fixierter, je höher das FeNO war. Die mittlere Reversibilität der Atemwegsobstruktion beim eosinophilen Asthma war aber verhältnismäßig gut. Das schlechteste basale FEV₁ zeigte in dieser Studie das ACOS, ebenso wie die geringste Reversibilität. Dies war zu erwarten, da die Definition des ACOS u.a. besagt, dass es zu einer fixierten Obstruktion kommt. In der Clusteranalyse hatte die Gruppe 5, mit der längsten Asthmadauer, den ältesten Patienten, oftmals GERD, Hypertonie und Diabetes die schlechteste basale Lungenfunktion. Die Eosinophilen und das IgE waren in diesem Cluster mittelgradig erhöht [27]. Interessanterweise waren die Patienten mit ACOS in meiner Studie auch häufig Diabetiker, hatten die zweitlängste Krankheitsdauer und boten ebenfalls eine Eosinophilie oder Atopie. Zusammenfassend kann man aus den erhobenen Lungenfunktionswerten und im Vergleich mit der Studie von Patrawalla schließen, dass die Asthmadauer beim allergischen Asthma und dem ACOS einen Einfluss auf die Reversibilität der Atemwegsobstruktion und beim allergischen Asthma auch auf die basale Lungenfunktion zu haben scheint. Ein Einfluss durch Rauchen, Komorbiditäten und Adipositas könnte ebenfalls vermutet werden. Allerdings konnten diese Vermutungen für das Rauchen und den BMI in dieser Studie nicht mit statistischer Signifikanz bestätigt werden. Nur für einige Komorbiditäten gab es noch entsprechende Hinweise, wie später genauer erläutert wird. Ein hohes IgE und Eosinophilie scheinen ein Indikator für eine gute Reversibilität zu sein, was aber ggf. durch oben genannte Einflussfaktoren gemildert werden könnte. Zum Beispiel fand sich eine positive Korrelation zwischen der Höhe des IgE und der Verbesserung des Tiffeneau Index nach Bronchospasmolyse beim allergischen Asthma (vgl. Abb. 46). Insgesamt zeigte das allergische Asthma jedoch nur eine mittelmäßige Reversibilität. Das obese Asthma war kaum durch bronchienerweiternde Medikation zu verbessern. Da das obese Asthma vermutlich wie in der Einleitung erläutert mit einer zu hoher Compliance der Atemwege, Druck des Körpergewichts auf den Thorax plus ggf. vagale Überaktivität und oxidativen Stress einhergeht, erscheint es logisch, dass eine rein bronchospasmolytische Therapie nicht ausreichend hilft. Zusammenfassend muss erwähnt werden, dass die einmalig gemessene Lungenfunktion bei einer Erkrankung mit anfallsartigem Charakter wie dem Asthma eine limitierte Aussage hat. Trotzdem wurden Übereinstimmungen mit den

Ergebnissen aus anderen Studien gefunden und Hinweise auf Unterschiede zwischen den Phänotypen deutlich.

5.32 Exazerbationsraten, Asthma-Schweregrad, Asthma-Kontrollstatus und Therapiestufen bei den verschiedenen Phänotypen

Im Vergleich der Exazerbationsraten aller Phänotypen exazerbierte kein Asthmatyp signifikant häufiger als die anderen. Das ACOS hatte etwas mehr Exazerbationen als die reinen Asthma-Phänotypen, was auch in einem ACOS-Review so beschrieben wurde [26]. Einen Vergleich der Exazerbationsraten zwischen den Asthmaphänotypen, wie es hier durchgeführt wurde, wurde meines Wissens bisher noch nicht gemacht. Die Anzahl der Exazerbationen ist auch ein Kriterium für den Schweregrad des Asthmas. Das schwere Asthma wird in der Literatur oft mit weniger Atopie, Blut- oder Sputum-Eosinophilie, Neutrophilie im Sputum oder Blut, nasalen Symptomen und späterem Alter bei Erkrankungsbeginn in Verbindung gebracht, was einem eosinophilen Asthma entspricht [2, 39]. In meiner Studie hatten jedoch alle Asthmaphänotypen mit TH2-dominanter Inflammation annähernd gleiche Exazerbationsraten mit etwas mehr Anfällen beim Mischtyp und nicht wie man erwarten könnte beim eosinophilen Asthma. In der Korrelationsanalyse zwischen der Exazerbationsrate und der Anzahl an Komorbiditäten war ein signifikanter positiver Zusammenhang beim allergischen Asthma gefunden worden (vgl. Abb. 38). Beim Mischtyp korrelierten die Exazerbationsraten mit der Anzahl Eosinophiler im Blut (vgl. Abb. 49). Beim eosinophilen Asthma fand sich diese Korrelation hingegen nicht. Es fand sich auch keine andere Korrelation mit den Exazerbationsraten. Es könnte demnach sein, dass der Mischtyp und das allergische Asthma in dieser Studie mehr Exazerbationen aufgrund von längerer Asthmadauer bzw. mehr Eosinophilie zeigten und der eosinophile Phänotyp per se schon schwer verläuft. In der SARP Studie traten umso mehr Asthmaanfälle auf, umso schlechter die Lungenfunktion war [24]. Dieses Ergebnis lässt sich zumindest für das ACOS und das obese Asthma auf meine Studie übertragen. Obese Asthmatiker hatten hier am wenigsten Asthmaanfälle. Eine signifikante Korrelation zwischen den Werten der Lungenfunktion und der Häufigkeit der Asthmaanfälle gab es nicht. Auch wenn das neutrophile Asthma nicht bewertet wurde, so gab es zumindest bei den drei Patienten einen Hinweis darauf, dass das neutrophile Asthma mit vielen Exazerbationen assoziiert ist (vgl. Tab. 3). Es wurde in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss der neutrophilen Granulozyten auf den Schweregrad festgestellt (vgl. Tab. 13). Die Anzahl Neutrophiler war aber bei den beiden Phänotypen mit den meisten Exazerbationen (ACOS und Mischtyp) in der Gruppe mit schwerem Asthma etwas höher als bei der Gruppe mit mildem Asthma. Bei diesen beiden Asthmatypen könnte demnach die Neutrophilie eine Rolle

hinsichtlich des Schweregrades und der Exazerbationshäufigkeit spielen. Entgegen dieser Vermutung gab es eine negative Korrelation zwischen dem Grad der Asthmakontrolle und der Anzahl Neutrophiler beim ACOS (vgl. Abb. 50). Diese Korrelation ist jedoch mit einem großen Konfidenzintervall berechnet worden und müsste in einer größeren Kohorte verifiziert werden. Ein anderer Grund für diese Korrelation und die höhere Anzahl Neutrophiler könnten Kortikosteroide sein. Der Mischtyp und das ACOS wurden sehr häufig mit Therapiestufe fünf behandelt, was OCS miteinschließt. Es wurde in dieser Studie aufgrund der sonst zu geringen Probandenzahl keine Subpopulation mit/ohne Steroidtherapie gebildet, was eine Möglichkeit wäre, den Effekt der OCS zu untersuchen.

Bei der Berechnung der Prävalenz von schwerem Asthma zeigte sich, dass beim Mischtyp die meisten Patienten ein schweres Asthma hatten, gefolgt vom ACOS (vgl. Abb. 14). Beim schweren und zusätzlich unkontrollierten Asthma waren es etwas mehr ACOS- Patienten als Mischtyp-Patienten. Diese beiden Phänotypen dominierten auch bei der Betrachtung des Asthma Kontrollstatus (vgl. Abb. 16) und der Therapiestufen (vgl. Abb. 15). Das ACOS war der Phänotyp mit den meisten Exazerbationen, dem geringsten Kontrollgrad und höchsten Medikamentenbedarf, gefolgt vom Mischtyp, dem eosinophilen Asthma, dem allergischen Asthma und am Ende dem obese Asthma, was in allen Kategorien am mildesten abschnitt. Es konnte für diese Ergebnisse keine vergleichbare Studie gefunden werden, da eine solche Analyse bisher noch nicht durchgeführt wurde. Ein interessanter Aspekt war auch die Differenz zwischen der Anzahl an Patienten mit unkontrolliertem Asthma und mit schwerem Asthma beim ACOS und obese Asthma. Bei diesen Phänotypen waren deutlich mehr Patienten unkontrolliert als schwer asthmakrank. Der Asthmakontrollstatus wurde z.T. durch den ACT™ bestimmt, der das subjektive Krankheitsempfinden in einem Punktwert ausdrückt. Es scheint demnach so zu sein, dass die Patienten mit obese Asthma oder ACOS trotz objektiv nicht schwerem Asthma (gemäß ERS/ATS Leitlinie) ein hohes Krankheitsempfinden haben. Das neutrophile Asthma wurde trotz vieler Exazerbationen nur mit Stufe eins, zwei und drei therapiert und war sowohl gut als auch schlecht kontrolliert. Eine Aussage konnte bei der geringen Patientenzahl nicht getroffen werden.

5.33 Zigarettenrauchexposition und dessen Effekte

Da Raucher in vielen Studien ausgeschlossen werden, ist bisher wenig bekannt über die Prävalenz von Rauchern in den verschiedenen Phänotypen und ob es dabei unterschiedliche Effekte des Rauchens gibt. Auch die Passivrauchexposition wurde soweit mir bekannt ist, noch nie berücksichtigt. Die Effekte von Zigarettenrauchen aufs Asthma reichen in der Literatur von höherer Erkrankungswahrscheinlichkeit, schlechterer Lebensqualität, mehr Asthmaanfällen,

mehr unkontrolliertem Asthma und persistierender Atemwegsobstruktion bis hin zu schlechterem Ansprechen auf Cortikosteroide [29]. Dabei war es auch von Bedeutung, wieviel geraucht wurde. Es wurde jedoch nicht auf den Asthma- Phänotyp Rücksicht genommen.

Das ACOS bestand bei mir per definitionem ausschließlich aus Rauchern bzw. einem Patienten mit massiver Passivrauchexposition (vgl. Abb. 17-19). Die Anzahl an Packyears war im Mittel signifikant höher als die des allergischen Asthmas. Natürlich ist ein Patient keine Grundlage, um dem Passivrauch die gleichen schädigenden Effekte aufs Asthma wie dem aktiven Rauchen zuzusprechen, aber es lohnt sich eventuell, bei den Nichtrauchern in den ACOS-Studien eine Passivrauchexposition zu erfragen. Übereinstimmend mit den oben genannten Nebenwirkungen des Rauchens und auch aus den Erkenntnissen über die COPD, wiesen die ACOS Patienten die bereits erläuterte schlechte Lungenfunktion auf. Eine schlechtere Lebensqualität wurde zwar nicht mittels eines speziellen Fragebogens abgefragt, konnte sich aber in einem niedrigen ACT™-Score widerspiegeln. Das bringt uns zurück zu der Vermutung des schlechten ACT™-Werts trotz nicht-schwerem Asthma. Gleiches könnte für das obese Asthma gelten, wo ebenfalls viele Raucher zu finden waren und ggf. auch ein niedriger ACT™-Score für mehr unkontrollierte Asthmatiker trotz mildem Asthma gesorgt haben könnte. Im Unterschied zu den Patienten mit ACOS, welche viele Packyears aufwiesen, hatten die obese Asthmatiker aber eher einen milden Konsum (vgl. Abb. 18). Die Patienten mit neutrophilem Asthma waren alle starke Raucher, mit im Mittel vielen Exazerbationen, aber guter Asthmakontrolle und ohne schweres Asthma. Die Asthmatiker mit TH2-Typ waren vergleichsweise selten Raucher und häufiger Nichtraucher als die Non-TH2-Asthmatiker. Die Gruppe mit allergischem Asthma wies dabei die meisten Raucher auf, aber mit geringem Konsum und kaum Passivrauchbelastung. Der Mischtyp hatte am wenigsten Raucher, aber mit mittelstarkem Konsum und der zweithöchsten Passivrauchbelastung. Die Patienten mit eosinophilem Asthma waren ebenfalls selten Raucher und hatten die wenigsten Packyears. Dafür war hier die Passivrauchbelastung am größten. Insgesamt gab es also beim TH2-Typ kaum Unterschiede in der Zigarettenrauchbelastung. Aufgrund der oben genannten Nebenwirkungen des Rauchens wurde erwartet, dass bei den Rauchern eine größere Wahrscheinlichkeit besteht, ein schweres Asthma zu entwickeln. In dieser Studie fand sich aber bei keinem Phänotyp eine signifikante Odds Ratio (vgl. Abb. 20-24). Auch im Vergleich von Patienten mit schwerem und unkontrolliertem Asthma gegenüber Patienten mit mildem Asthma war kein Zusammenhang mit dem Raucherstatus festzustellen. Selbst wenn die Patienten mit Passivrauchexposition als Raucher gezählt wurden, hatten diese Patienten das gleiche Risiko für ein schweres Asthma wie Nichtraucher. In der Korrelationsanalyse zwischen

den Werten der Lungenfunktion, die den Grad der Atemwegsobstruktion bzw. dessen Reversibilität anzeigen, und der Anzahl Packyears bestand bei keinem Phänotyp eine signifikante Korrelation. Des Weiteren wurde keine Abhängigkeit des ACT™-Score oder der Exazerbationsrate von der Anzahl an Packyears gefunden. In dieser Studie scheint Zigarettenrauch, aktiv oder passiv inhaliert und unabhängig von der Menge bei keinem Phänotyp einen signifikanten Effekt auf das Asthma zu haben. Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, dass es andere Faktoren gibt, die den Effekt des Rauchens auf das Asthma beeinflussen und die hier nicht ausgeschlossen wurden. Ebenso könnte die geringe Anzahl an Patienten hier einen tatsächlich vorhandenen Effekt nicht erkennen lassen. Ein Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass die Angaben zum Zigarettenkonsum vom Patienten kamen und es somit kein objektiver Parameter ist. Außerdem fehlten oftmals Angaben zur Passivrauchbelastung. Eine sicherere Methode wäre eine Cotininbestimmung, die auch Passivrauchbelastung mitberücksichtigt. Der Nachteil wäre der Aufwand, da Cotinin kein Standardlaborwert ist.

5.34 Komorbiditäten: Prävalenz und Einfluss auf die verschiedenen Asthma-Phänotypen

Im Vergleich der Prävalenz verschiedener Komorbiditäten bei den fünf Asthma-Phänotypen fiel auf, dass Diabetes mellitus bei 27 % der ACOS-Patienten vorlag und beim obese Asthma immerhin noch 21 % betraf. Das sind weit mehr als bei Steppuhn et al. in einer Gruppe unphänotypisierter Asthmatiker gefunden wurde. Dort trat Diabetes bei nur 12 % auf, jedoch mit signifikanter Assoziation zum Asthma (Odds Ratio: 1,31 [1,06; 1,63]) [35]. Unter diesem Wert blieb die Prävalenz beim allergischen Asthma (7 %) und dem Mischtyp (4 %). Das eosinophile Asthma bestand aus 13 % Diabetikern. In einem Review von Nielsen et al. werden drei Studien genannt, bei denen Diabetes beim ACOS signifikant häufiger vorkam als bei der COPD oder beim Asthma [26]. In der TENOR Studie wurden Pneumonien, Adipositas und Diabetes als Risikofaktoren für Asthma-Exazerbationen genannt [7]. Dementsprechend exazerbierten ACOS-Patienten in dieser Arbeit auch am häufigsten (vgl. Abb. 13). Für Diabetes wurde außerdem ein signifikanter Zusammenhang mit schwerem Asthma gefunden (vgl. Abb. 28). Patienten mit Diabetes hatten in dieser Studie eine etwa viermal so große Chance ein schweres Asthma zu haben wie Nicht-Diabetiker. Ebenfalls dazu passend war, dass das Overlap Syndrom die meisten Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma beinhaltete (vgl. Abb. 14, 16). Welchen Effekt der Diabetes auf das Asthma hat oder umgekehrt, ist bisher unklar. Scheinbar war dieser Effekt beim obese Asthma nicht ausgeprägt, da sich hier trotz vieler Diabetiker ein eher milder Asthmatyp darstellte. Obese Asthmatiker hatten häufiger als die

anderen Phänotypen einen gastroösophagealen Reflux und ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom. In Anbetracht des hohen Körpergewichts in dieser Gruppe ist dieses Ergebnis, ebenso wie ein häufiger Diabetes, gut nachzuvollziehen. Es stellt sich die Frage, ob der Diabetes beim ACOS durch andere Faktoren als beim obese Asthma bedingt ist. Zusammen mit den Ergebnissen von Steppuhn et al. kann Diabetes als Risikofaktor sowohl für Asthma allgemein, als auch speziell für das ACOS als Risikofaktor für einen schweren Verlauf angesehen werden.

Bei fast allen Asthmagruppen traten Pneumonien häufiger auf als die anderen erfassten Komorbiditäten. Nur obese Asthmatiker hatten häufiger GERD und OSAS als Pneumonien (vgl. Abb. 25). Pneumonien sind als Risikofaktor für einen Asthmaanfall bekannt und umgekehrt ist das Asthma durch seine veränderte Immunreaktion ein Grund für mehr respiratorische Infekte [9, 19]. Für Patienten mit Pneumonie in der Anamnese wurde in dieser Studie ein etwa 2,6-fach höheres Risiko für ein schweres Asthma gefunden als für Patienten ohne Pneumonie. Mit 67 % war die Pneumonie -Prävalenz beim Mischtyp am größten. Passend dazu war der Mischtyp neben dem ACOS sehr häufig schwer verlaufend und unkontrolliert (vgl. Abb. 14, 16). Das obese Asthma war dagegen der Phänotyp mit dem am besten kontrollierten und mildesten Asthma.

Weder für das OSAS noch für den Reflux konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Asthmaschweregrad gefunden werden (vgl. Abb. 29, 34). Dabei wurde jedoch nur ein Zusammenhang in der gesamten Studienpopulation untersucht. Ob es beim obese Asthma einen Effekt gibt, konnte aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht ermittelt werden. Der gastroösophageale Reflux und das OSAS sind zwar als Risikofaktoren für vermehrte Exazerbationen bei adult-onset Asthma in den ERS/ARS Leitlinien aufgeführt, jedoch hatte ein Therapieansatz mit Protonenpumpenhemmern bisher keinen Erfolg hinsichtlich einer besseren Asthmakontrolle [9]. Die obstruktive Schlafapnoe wird meist mittels eines CPAP Gerätes behandelt. Bates et al. schlagen eine CPAP Maske für obese Asthmatiker vor, die nicht nur das OSAS behandelt, sondern auch die bei diesem Asthmatyp vermuteten kollaptischen Atemwege in der Nacht offenhalten könnte und infolgedessen eine verbesserte Belüftung der Lunge erreichen könnte. Bates et al. sehen in den dauerhaft reduzierten Lungenvolumina bei den obese Asthmatikern einen Grund für Atemwegs-Remodeling und eine verdickte Wand in den Atemwegen [5]. Inwieweit das CPAP langfristig dem Asthmapatienten hilft, wurde bisher noch nicht erforscht. Interessant wäre dabei ob es einen Unterschied zwischen adipösen Asthmatikern mit allergischem Asthma und obese Asthmatikern gibt. Nach der Theorie von Bates et al. liegt dem Remodeling beim allergischen, adipösen Asthmatiker die permanente

TH2-gesteuerte Inflammation zugrunde. Ein Erfolg mit der CPAP Maske wäre demnach hier nicht dauerhaft zu erwarten.

Depressionen waren bei Steppuhn et al. bei 13,3 % aller Asthmatiker diagnostiziert gewesen und damit signifikant häufiger als bei Nicht-Asthmatikern. Es wurde nach Ausschluss von Confoundern wie BMI, Raucherstatus, Alter und Bildungsstatus ein Zusammenhang zwischen Asthma und Depressionen mit einer Odds Ratio von 2,02 [1,74; 2,75] gefunden [35]. In dieser Studie lag die höchste Prävalenz (ohne Wertung des neutrophilen Asthmas) beim eosinophilen Asthma mit 37,5 % (vgl. Abb. 25). Am seltensten (14 %) hatten obese Asthmatiker eine Depression. Damit waren Depressionen deutlich häufiger als bei Steppuhn et al, was den Zusammenhang mit Asthma noch bestärkt. In beiden Studien beruhte die Diagnose Depression auf Angaben vom Patienten selbst bzw. aus der Patientenakte, also ohne selbst durchgeführtes Assessment. Die Frage ob Depressionen Asthma auslösen oder umgekehrt wurde in einer Studie von Gao et al. mittels Literaturrecherche beantwortet. Das Ergebnis war ein 43 % höheres Risiko für die Entwicklung von Asthma bei Menschen mit Depression und kein statistisch signifikanter Hinweis auf eine umgekehrte Assoziation [17]. In den verwendeten Studien wurden jedoch nur Patienten mit adult-onset Asthma eingeschlossen. Es fand ein Ausschluss von Confoundern wie Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus statt. In meiner Arbeit wurden keine Confounder ausgeschlossen und auch early-onset Asthmatiker miterfasst. Es konnte nicht festgestellt werden, ob zuerst ein Asthma oder eine Depression bei dem Patienten diagnostiziert wurde. Hier ging es daher um den Einfluss von Depression auf das bestehende Asthma. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen Asthmatikern mit oder ohne Depression hinsichtlich eines schweren Asthmaverlaufs (vgl. Abb. 27). Vereint man die Ergebnisse, so kann man sagen, dass Depressionen zwar die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen können, aber scheinbar wenig Einfluss auf die Schwere des Asthmas haben. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass es Confounder in dieser Studie geben kann, die das Ergebnis verfälschen. Generell ist ein Einfluss auf den Schweregrad gut denkbar. Eine Depression könnte zum Beispiel die Medikamenten- Compliance beeinträchtigen.

Die Unverträglichkeit von ASS und anderen NSAR ist in der Literatur oft mit Eosinophilie und einem late-onset Asthmatyp assoziiert. Es ist zusammen mit nasalen Polypen und Asthma Teil der Samter Trias, welche typisch für das eosinophile Asthma ist. Diverse Autoren nennen diesen eosinophilen Phänotyp im Zusammenhang mit schwerem Asthma [16, 39]. Bisher wurde meines Wissens noch keine Studie zur Assoziation von ASS- Intoleranz und Asthmaschweregrad durchgeführt. In dieser Arbeit konnte aufgrund der geringen Anzahl an Probanden mit ASS-Intoleranz keine statistisch signifikante Aussage diesbezüglich getroffen

werden. Interessant ist aber, dass alle Patienten mit ASS-Intoleranz ein schweres Asthma hatten (vgl. Abb. 30). Diese acht Patienten hatten alle Asthma mit TH2-typischen Biomarkern. Die ASS-Intoleranz ist demnach in dieser Arbeit, übereinstimmend mit der Literatur, eine Komorbidität, die zusätzlich einen Hinweis auf den Inflammationstyp geben kann und ggf. auch als Risikofaktor für einen schweren Verlauf betrachtet werden muss. Eine Untersuchung dieser Hinweise in einer größeren Kohorte wäre sinnvoll.

Bei der Untersuchung der Prävalenz von KHK dominierte das obese Asthma mit 21 %. Die niedrigste Prävalenz war mit 0 % beim Mischtyp zu finden. Steppuhn et al. fanden bei 16,7 % der Asthmatiker eine KHK und einen signifikanten Zusammenhang der beiden Erkrankungen [35]. In dieser Studie wurde sowohl für die KHK als auch für die Herzinsuffizienz kein Zusammenhang mit der Asthmaschwere gefunden (vgl. Abb. 31, 32). Die Herzinsuffizienz war am verbreitetsten unter Patienten mit eosinophilem Asthma und ACOS (Jeweils 19 %). Kein Patient mit obese oder neutrophilem Asthma litt an Herzinsuffizienz (vgl. Abb. 25). Bei Steppuhn et al. lag die Prävalenz bei 8,2 % und es wurde wie für die KHK ein starker Zusammenhang mit der Prävalenz von Asthma festgestellt [35]. Kardiovaskuläre Erkrankungen scheinen demnach allgemein ein Risikofaktor für Asthma zu sein (oder umgekehrt), wohingegen ein Einfluss auf den Schweregrad nicht festzustellen war. Eine Assoziation zwischen Asthma und KHK oder auch Herzinsuffizienz könnte durch die gleichen Risikofaktoren erklärt werden. Rauchen und Übergewicht, bzw. metabolisches Syndrom und eine dauerhafte systemische Inflammation wären auch für das Asthma als Risikofaktor denkbar. Interessant ist hierbei aber, dass nicht unbedingt die Phänotypen mit den meisten adipösen Patienten oder den meisten Rauchern auch am häufigsten eine KHK oder Herzinsuffizienz zeigten (vgl. Abb. 17, 25 und Tab. 11).

Die chronische Sinusitis tritt oftmals zusammen mit einer Eosinophilie und der Samter Trias auf und wird in diesem Zuge ebenfalls oft mit schwerem adult-onset Asthma in Verbindung gebracht [2, 9, 40]. Die Prävalenz lag bei 31 % beim eosinophilen Asthma und 33 % beim Mischtyp (vgl. Abb. 25). Beim allergischen Asthma waren es noch 14 %, beim ACOS 19 %. Non-TH2-Typ Asthmatiker, also dem obese oder neutrophilen Asthma zugehörige Patienten, zeigten keine chronische Sinusitis. Scheinbar besteht in dieser Studie, wie auch in der Literatur beschrieben, eine Verbindung zur Eosinophilie bzw. zur TH2-Inflammation. Auch ein Effekt auf den Asthmaschweregrad konnte festgestellt werden. Patienten mit chronischer Sinusitis hatten eine etwa dreifach höhere Häufigkeit ein schweres Asthma zu entwickeln als Patienten ohne diese Komorbidität (vgl. Abb. 33).

Übereinstimmend mit der von Zhang und Steppuhn et al. gefundenen Assoziation zwischen der Anzahl chronischer Erkrankungen und der Asthmakontrolle wurden in dieser Studie bei schweren Asthmatikern mehr Komorbiditäten gefunden als bei den milden Asthmatikern (vgl. Tab. 4) [35, 43]. Dieser Unterschied war beim ACOS am größten, jedoch bei keinem Phänotyp signifikant. Im Vergleich der mittleren Anzahl Komorbiditäten zwischen den einzelnen Asthma-Phänotypen wurde kein Asthmatyp gefunden, der signifikant mehr Komorbiditäten aufwies als die anderen. Am meisten Komorbiditäten hatte der Mischtyp und nachfolgend das ACOS, also die beiden Phänotypen mit den schwersten und am geringsten kontrollierten Verläufen. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit den Aussagen von Zhang und Steppuhn. Das obese Asthma hatte am drittmeisten Komorbiditäten und das allergische Asthma am wenigsten. Beim neutrophilen Asthma hatten die drei Patienten viele Nebenerkrankungen, was natürlich auch dem Zufall geschuldet sein kann.

Eine statistisch signifikante Korrelation der Anzahl an Komorbiditäten mit der Asthmakontrolle im ACT™, der Asthmadauer und der Exazerbationsrate konnte beim allergischen Asthma gefunden werden (vgl. Abb. 36, 37, 38). Auch beim obese Asthma korrelierte die Asthmadauer mit der Summe der Nebenerkrankungen (vgl. Abb. 41). In Anbetracht der hohen Prävalenz von allergischem Asthma im Vergleich mit den anderen Phänotypen, ist es gut vorstellbar, dass die Asthmatiker- Populationen von Steppuhn und Zhang überwiegend aus diesem Phänotyp bestanden. In beiden Studien wurden Zusammenhänge zwischen der Exazerbationsrate bzw. dem Bedarf an ärztlicher Hilfe durch Verlust von Asthmakontrolle und der Menge der Komorbiditäten festgestellt [35, 43]. Sehr überraschend war, dass beim eosinophilen Asthma der Tiffeneau Index, also der Grad der Atemwegsobstruktion, besser war, wenn der Patient mehr Komorbiditäten hatte (vgl. Abb. 40). Patienten mit eosinophilem Asthma hatten einen höheren BMI, wenn sie mehr Komorbiditäten hatten. Diesen Zusammenhang hatten auch Steppuhn et al. bei ihrer unphänotypisierten Asthmatiker- Kohorte festgestellt. Dort stieg der BMI signifikant mit der Anzahl Nebenerkrankungen an (oder umgekehrt) [35]. Eine mit dem BMI ansteigende Anzahl Nebenerkrankungen erscheint schlüssig, da Adipositas allgemein als Risikofaktor u.a. für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes bekannt ist. Passend dazu trat die Herzinsuffizienz und die KHK beim eosinophilen Asthma am häufigsten von allen TH2-Typen auf (vgl. Abb.25). Das Konfidenzintervall dieser Korrelation war aber sehr groß, was darauf schließen lässt, dass der BMI nicht alleine für eine höhere Belastung mit Komorbiditäten verantwortlich ist und auch vielleicht nicht für alle Komorbiditäten relevant ist. Zudem war der BMI im Mittel nicht höher als bei den anderen Phänotypen (ausgenommen beim obese Asthma). Es könnte demnach sein, dass beim eosinophilen Asthma auch niedrigere

BMI ausreichen, um kardiovaskuläre Erkrankungen zu begünstigen. Ein zusätzlicher Einfluss durch die eosinophilen Inflammation wäre denkbar. Allerdings müsste der Mischtyp dann ebenfalls diesen Zusammenhang zeigen. Das ACOS, der Mischtyp und das neutrophile Asthma boten keine signifikanten Zusammenhänge mit der Anzahl an Komorbiditäten in der Korrelationsanalyse.

Ob der BMI nicht nur einen Effekt auf die Nebenerkrankungen hat, sondern auch auf die Asthmaschwere wurde im Vergleich der mittleren BMI von schweren und nicht-schweren Asthmatikern untersucht. Hierbei wurde weder in der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied gefunden noch bei jedem Phänotyp einzeln (vgl. Abb. 42, Tab. 11). Allerdings war bei jedem Asthmatyp ein minimal höherer BMI bei schweren Asthmatikern zu erkennen. Die Ergebnisse einer Studie von Holguin et al. mit Daten aus dem SARP Projekt zeigten deutlichere Ergebnisse. Dabei wurden sowohl bei late- als auch bei early-onset Asthmatikern mit Adipositas mehr Asthmasymptome und mehr schweres Asthma festgestellt als bei schlanken Asthmatikern [21]. Holguin et al. vermutete außerdem, dass sich Adipositas beim early-onset Asthma im Zuge des schweren Asthmas entwickle, wohingegen beim late-onset Asthma eine Kausalität zwischen BMI und Asthmaschwere bestünde. Diese Theorie wurde von Dixon et.al. dadurch bestätigt, dass bei obese Asthmatikern eine Gewichtsreduktion einen großen Benefit für das Asthma brachte und bei adipösen Asthmatikern anderer Phänotypen nicht [13]. Die Studienpopulation bei Holguin et al. bestand im Unterschied zu dieser Studie nur aus Nichtrauchern oder Patienten mit weniger als 5 PY. Zudem waren die adipösen Asthmatiker älter und hatten eine längere Asthmadauer als die normalgewichtige Vergleichsgruppe. Die Anzahl weiterer Komorbiditäten wurde nicht erfasst. Die fehlende signifikante Assoziation zwischen BMI und Asthmaschwere in dieser Studie könnte durch die Raucher und zusätzliche Effekte durch Komorbiditäten, die Asthmadauer und das Patientenalter bedingt sein.

Die Asthmadauer war in der gesamten Studienpopulation bei schweren Asthmatikern signifikant länger als bei milden Asthmatikern (vgl. Abb. 43, Tab. 12). Für jeden Phänotyp einzeln berechnet ergab sich nur für das allergische Asthma eine Signifikanz. Die Asthmadauer korrelierte beim allergischen und allergisch-eosinophilen Asthma mit dem Tiffeneau Index (vgl. Abb. 45, 48). Außerdem gab es die erwähnte Korrelation zwischen der Anzahl Komorbiditäten und der Asthmadauer beim obese Asthma und dem allergischen Asthma (vgl. Abb. 37, 41). Somit wurde das allergische Asthma in dieser Studie am stärksten von der Asthmadauer beeinflusst. Beim obese Asthma wurde auch diese Korrelation gefunden und es traten insgesamt trotz einer kurzen Asthmadauer viele Komorbiditäten auf. Aber die Summe der

Nebenerkrankungen hatte bei diesem Phänotyp keinen signifikanten Effekt auf die Exazerbationsrate oder den ACT™-Score.

5.4 Zusammenfassung der gefundenen Charakteristika verschiedener Asthma Phänotypen

Das allergische Asthma stellte sich in dieser Studie als Phänotyp mit der besten basalen Lungenfunktion in der Gruppe der TH2-Astmatypen, aber der schlechtesten Reversibilität dar. Da hier im Mittel die höchsten IgE Werte gemessen wurden und es eine positive Korrelation zwischen dem IgE und der Verbesserung des Tiffeneau Index nach Bronchospasmyse gab, wurden Einflüsse durch andere Faktoren angenommen, die die Reversibilität verschlechterten. Die schlechte Reversibilität könnte mit der langen Asthmadauer zusammenhängen. Das allergische Asthma wies die längste Asthmadauer aller Phänotypen auf. Eine lange Asthmadauer korrelierte zudem mit einem kleineren Tiffeneau Index und korrelierte schwach mit einem vermehrten Auftreten von Komorbiditäten. Im Verhältnis zur Gesamtkohorte hatten allergische Asthmatiker aber am wenigsten Nebenerkrankungen. Mit der Anzahl an Komorbiditäten korrelierte auch der Score im ACT™ und die Exazerbationsrate. Dementsprechend war die Asthmakontrolle verhältnismäßig gut und es kamen weniger Asthmaanfälle als bei den anderen Phänotypen vor. Das allergische Asthma konnte somit auch teilweise noch mit Stufe eins therapiert werden und benötigte, nach dem obese Asthma, die wenigsten Medikamente. Als für den Asthmaschweregrad relevante Komorbiditäten stellten sich Pneumonien, chronische Sinusitis und Diabetes heraus. Allergische Asthmatiker litten hauptsächlich an Pneumonien. Im Vergleich der TH2-Typ Asthmatiker, waren die allergischen Asthmatiker am häufigsten Raucher, jedoch mit geringem Zigarettenkonsum. Die Passivrauchbelastung war gering. Ein signifikanter Effekt des Rauchens auf die Asthmaschwere konnte nicht festgestellt werden. Ebenso war kein signifikanter Einfluss durch einen erhöhten BMI nachweisbar. Demzufolge empfiehlt sich bei diesem Phänotyp besonders, frühzeitig zu therapieren und Pneumonien zu vermeiden.

Das eosinophile Asthma betraf überwiegend Frauen und war in dieser Arbeit ein Astmatyp mit ähnlichem Schweregrad und Medikationsbedarf wie das allergische Asthma. Auch die Exazerbationsraten waren denen der allergischen Asthmatiker ähnlich. Das Asthma war jedoch bei keinem eosinophilen Asthmatiker kontrolliert und damit im Vergleich zum allergischen Asthma schlechter kontrollierbar. Bei diesem Phänotyp wurde die zweitschlechteste basale Lungenfunktion gemessen und eine mittelmäßige Reversibilität. In Gegensatz zum allergischen

Asthma scheint die Asthmadauer hier keinen bedeutenden Einfluss zu haben. Die Erkrankungsdauer war bei diesen Patienten am kürzesten und es fanden sich keine Korrelationen diesbezüglich. Das FeNO hatte hier einen Zusammenhang mit der Reversibilität des FEV₁. Je mehr FeNO gemessen wurde, desto schlechter war die Atemwegsobstruktion zu therapieren. Das FeNO könnte bei diesem Phänotyp ein geeigneter Marker sein, für die Identifizierung von Therapie-refraktären Asthmatikern, die ggf. von Dupilumab profitieren. Dupilumab senkte in Studien das FeNO und verbesserte die Lungenfunktion [16, 40]. Bisher wurde für das eosinophile Asthma nur Mepolizumab erfolgreich verwendet [16, 28]. Es wurden etwas mehr Nebenerkrankungen festgestellt als beim allergischen Asthma. Vor allem Depressionen, Diabetes, chronische Sinusitis, Herzinsuffizienz und KHK traten bei diesem Asthmatyp häufig auf. Zudem konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und dem BMI gefunden werden. Obwohl im Mittel bei diesem Phänotyp keine höheren BMI gemessen wurden, traten vermehrt Komorbiditäten auf, bei denen Adipositas ein Risikofaktor ist. Zwar waren auch beim obese Asthma mit OSAS und GERD zwei Erkrankungen häufig, die mit Adipositas in Verbindung stehen, aber nicht mit Entzündungsgeschehen. Eine Vermutung ist daher, dass beim eosinophilen Asthma neben dem BMI auch die eosinophile Inflammation eine Rolle spielen könnte. In diesem Falle wäre dann interessant, warum dieser Zusammenhang nicht für den allergisch-eosinophilen Mischtyp galt. Ein signifikanter Einfluss auf den Schweregrad konnte in dieser Studie u.a. für die chronische Sinusitis gefunden werden. Diese Komorbidität ist außerdem typisch für das eosinophile Asthma. Auch wenn die Summe der Komorbiditäten keinen signifikanten Einfluss auf den Asthmaschweregrad zeigte, so lohnt es sich ggf. bei diesem Phänotyp die Komorbiditäten mit zu therapieren. Das eosinophile Asthma bildete die Gruppe mit den zweitwenigsten Rauchern, dem geringsten Zigarettenkonsum, aber der größten Belastung durch Passivrauch. Zigarettenrauch stellt ebenso wie ein zu hoher BMI einen Risikofaktor für die o.g. Komorbiditäten da, war aber in dieser Studie nicht statistisch signifikant mit der Asthmaschwere in Verbindung zu bringen.

Der allergisch-eosinophile Mischtyp, ist geprägt durch eine relativ gute basale Lungenfunktion und der besten Reversibilität von allen Phänotypen. Ein hohes IgE zusammen mit Eosinophilie könnte bei diesem Typ als Indikator für ein gutes Ansprechen auf Beta-2-Sympathomimetika gewertet werden. Im Gegensatz zum allergischen Asthma, wo dies nicht zutrifft, war beim Mischtyp nur ein schwacher Einfluss durch die Asthmadauer festzustellen. Die Asthmadauer war im Vergleich der Phänotypen mittelmäßig lang. Trotz der guten Lungenfunktion waren hier nicht weniger Exazerbationen als beim allergischen oder eosinophilen Asthma angegeben worden. Die Anzahl der Asthmaanfälle stieg gleichsinnig mit den Eosinophilen im Blut an. Bei

diesem Phänotyp könnten demnach mittels Mepolizumab die Eosinophilen und auch die Exazerbationsraten gesenkt werden. Außerdem war es der Asthmatyp mit dem zweithöchsten Medikationsbedarf und dem größten Anteil an Patienten mit schwerem Asthma und zweitgrößten Anteil mit schwerem und unkontrolliertem Asthma. Das Geschlechterverhältnis war hier anders als bei den anderen Gruppen ausgeglichen, was bedeuten könnte, dass von diesem Phänotyp mehr Männer betroffen sind, als bei den anderen Asthmatypen, wo immer ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts vorzufinden war. Patienten mit Mischtyp-Asthma waren selten Raucher, konsumierten aber am meisten Zigaretten von allen TH2-Typ Asthmatikern. Die Passivrauchbelastung war ebenfalls hoch. Bei diesem Phänotyp wurden bei schweren Asthmatikern mehr Neutrophilie im Blut gemessen als bei den milden Asthmatikern. Ob dieses Ergebnis auf die OCS, das Rauchen oder auf eine zusätzliche neutrophile Inflammation zurückzuführen ist, ist unklar. Im Mittel wurden hier die meisten Nebenerkrankungen beobachtet, vor allem Pneumonien und chronische Sinusitis. Beide Erkrankungen zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit schwerem Asthma und sollten daher vermieden werden. Es lohnt sich ggf. hinsichtlich einer zusätzlichen neutrophilen Inflammation in einer weiteren Studie eine Subpopulation zu bilden, die keine OCS nimmt und keine Raucher beinhaltet.

Das obese Asthma war am mildesten von allen Asthmatypen. Es betraf deutlich mehr Frauen als Männer. Es hatten die wenigsten Patienten ein schweres oder unkontrolliertes Asthma und es wurden am wenigsten Medikamente benötigt. Die basale Lungenfunktion war sehr gut, aber die geringe Atemwegsobstruktion war kaum reversibel. Der Anteil an Rauchern war hoch, die konsumierte Menge war mittelmäßig. Eine Passivrauchexposition wurde selten angegeben. Es wurde wie auch bei allen anderen Phänotypen keine statistisch signifikante Assoziation zum schweren Asthma festgestellt. Ob allerdings das Rauchen die Lebensqualität beeinflusst, wie es in der Literatur beschrieben ist, und infolgedessen die Asthmakontrolle als ungenügend empfunden wurde, ist spekulativ. Auf jeden Fall war die Anzahl Patienten mit unkontrolliertem Asthma deutlich höher als die Anzahl schwerer Asthmatiker. Im Vergleich der Asthmadauer zwischen schweren und milden obese Asthmatikern fiel auf, dass die schweren Asthmatiker eine längere Krankheitsdauer hatten. Der Unterschied war aufgrund des großen SEM nicht signifikant. Es wäre interessant dieses Ergebnis in einer größeren Kohorte zu verifizieren. Die Asthmadauer korrelierte zudem mit der Anzahl an Nebenerkrankungen. Das obese Asthma wies die drittmeisten Komorbiditäten auf, wenngleich die Asthmadauer am kürzesten von allen Asthmatypen war. Weitere statistisch signifikante Effekte der Anzahl an Komorbiditäten z.B. auf die Exazerbationsrate oder den ACT™ (wie beim allergischen Asthma) konnten nicht

gefunden werden. Des Weiteren wurde, wie bei allen Phänotypen, kein signifikanter Hinweis für einen Effekt der Komorbiditätenzahl auf den Asthmaschweregrad gefunden. Es traten in absteigender Reihenfolge OSAS, GERD, KHK und Diabetes auf. Für den Diabetes wurde eine signifikante Odds Ratio von 4,3 bezüglich eines schweren Asthmas berechnet. Die gefundenen Komorbiditäten haben alle Adipositas als gemeinsamen Risikofaktor. Das hohe Körpergewicht spielt wie in der Literatur vermutet wird eine pathophysiologische Rolle. Demzufolge könnte, wie von einigen Autoren vorgeschlagen, eine frühzeitige Lifestyleänderung, gepaart mit einer CPAP Therapie und Rauchentwöhnung erfolgreich sein.

Das neutrophile Asthma ist weiterhin umstritten. Eine Identifikation alleine durch Blutneutrophilie erscheint nicht ausreichend. Der hier benutzte Algorithmus müsste durch einen weiteren Biomarker ergänzt werden, um auch adipöse neutrophile Asthmatiker zu erfassen. Die anhand dieses Schemas eingeteilten Patienten waren alle starke Raucher, hatten viele Exazerbationen und viele Komorbiditäten aber dabei nie eine Therapie der Stufe vier oder fünf. Die gefundene Blutneutrophilie könnte auch durch den Zigarettenkonsum bedingt sein. In einer weiteren Studie sollte eine Subpopulation gebildet werden, die Raucher von Nichtrauchern trennt.

Das Asthma-COPD Overlap Syndrom zeigte sich oft schwer und unkontrolliert verlaufend, mit vielen Exazerbationen und häufig mit Therapiestufe vier oder fünf. Die Atemwegsobstruktion ist definitionsgemäß fixiert und auch die basalen Lungenfunktionswerte waren schlecht. Gemäß dem Algorithmus hatten alle Patienten dieses Phänotyps eine Belastung mit Zigarettenrauch. Dabei war es egal ob diese Belastung aktiv oder passiv erfolgte. Die Anzahl Packyears war bei dieser Asthmagruppe am höchsten. Auch hier wurde wie beim obese Asthma eine Differenz zwischen der Anzahl unkontrollierter Asthmatikern und schwerer Asthmatikern festgestellt. Es stellt sich wieder die Frage, ob hier die Lebensqualität geringer ist als bei anderen Phänotypen und ob dies mit dem Rauchen zusammenhängt. Des Weiteren hatten die Patienten mit schwerem ACOS im Mittel mehr Neutrophile im Blut als die mit mildem ACOS. Wie bereits erläutert, kann die Ursache der Neutrophilie hier auch bei den OCS oder dem Rauchen liegen. Die Summe der Komorbiditäten war hoch. Es dominierten die Pneumonie, Diabetes und OSAS. Das Auftreten von Diabetes beim ACOS wurde schon in anderen Studien beschrieben, bisher ohne Erklärung für diese Assoziation. Den negativen Effekt aufs Asthma konnte diese Studie bestätigen. Es ist ebenfalls unklar, ob die Ursache des Diabetes oder auch der Effekt des Diabetes aufs Asthma beim obese Asthma anders ist als beim ACOS. Das ACOS weist, wie das eosinophile Asthma, im Mittel einen BMI unter 30 kg/m² auf, dafür aber ggf. eine eosinophile, TH2-dominante Inflammation, die eine Rolle spielen

könnte. Ein Therapieansatz könnte die Behandlung des Diabetes darstellen. In Studien mit unphänotypisierten Patienten zeigte sich zwar kein Erfolg, was aber nicht ausschließt, dass ACOS-Patienten eine Zielgruppe wären. Zudem könnte Mepolizumab zur Senkung der Eosinophilie helfen. Ebenso ist eine Rauchentwöhnung, wie eigentlich bei jedem Patienten, sinnvoll.

6. Zusammenfassung

Diese Studie hatte zum Ziel, eine einfache und günstige Phänotypisierung von stationär aufgenommenen Asthmatikern anhand eines entwickelten Algorithmus durchzuführen und diese Phänotypen anschließend hinsichtlich Unterschieden im Schweregrad, dem Kontrollstatus, den benötigten Therapiestufen und den Exazerbationsraten zu untersuchen. Außerdem wurden die Häufigkeiten von Rauchern und Nichtraucher sowie von Passivrauchexposition zwischen den Phänotypen verglichen und für jeden Astmatyp eine statistische Assoziation zwischen Rauchen und schwerem Asthma gesucht. Als nächstes wurde für jeden Phänotyp eine Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten (Pneumonie, OSAS, KHK, Herzinsuffizienz, GERD, ASS-Intoleranz, chronische Sinusitis, Depression und Diabetes) berechnet und für diese Komorbiditäten ein statistischer Zusammenhang mit schwerem Asthma gesucht. Zusätzlich wurde die mittlere Anzahl an diesen Nebenerkrankungen pro Phänotyp berechnet, auf statistische Assoziation zu schwerem Asthma getestet und mit den anderen Phänotypen verglichen. Des Weiteren wurde die Anzahl an Komorbiditäten für jeden Astmatyp getrennt mit Werten der Lungenfunktion, der Asthmadauer, dem Punktwert im Asthmakontrolltest, dem BMI und der Exazerbationsrate korreliert. Für den BMI, die Asthmadauer und die Anzahl an neutrophilen Granulozyten wurden ebenfalls Tests auf Zusammenhang mit schwerem Asthma durchgeführt. Weitere durchgeführte Korrelationsanalysen waren die zwischen den Exazerbationsraten, dem ACT™-Score und den Werten der Lungenfunktion jeweils mit der Asthmadauer, dem IgE, den eosinophilen Granulozyten, den Neutrophilen, dem FeNO, dem BMI und den PY.

Mit Hilfe des entwickelten Algorithmus konnten 78% der eingeschlossenen Patienten einem Phänotyp zugeordnet werden. Bei 22% fehlten die benötigten Biomarker für eine Einteilung, sodass keine Phänotypisierung möglich war. Den größten Anteil bildeten Patienten mit allergischem Asthma. Das neutrophile Asthma konnte mit Hilfe des Algorithmus nur bei drei Patienten festgestellt werden. Die Einteilung in das neutrophile Asthma muss rückblickend als

nicht genau genug beschrieben werden, da für adipöse neutrophile Asthmatiker der Algorithmus nicht greift. Zudem waren alle neutrophilen Asthmatiker in dieser Studie Raucher, was als Confounder die Neutrophilie bedingen könnte.

Bei der Charakterisierung der Phänotypen zeigte sich, dass der Mischtyp und das ACOS die schwersten Asthmaformen, gemessen an den ERS/ATS Leitlinien, der Asthmakontrolle im ACT™ und der benötigten Therapiestufe, in dieser Studie bildeten. Das obese Asthma verlief am mildesten. Zwischen den Exazerbationsraten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Asthmagruppen gefunden werden.

Die Häufigkeitsverteilung der Raucher bzw. Nichtraucher zeigte, dass bei Asthmatypen mit TH2-Typ Inflammation (allergisches, eosinophiles und gemischt allergisch/eosinophiles Asthma) weniger Raucher vorkamen als bei Non-TH2-Typ Asthmagruppen (neutrophiles und obese Asthma). Die Anzahl an Packyears war beim Mischtyp, dem neutrophilen Asthma und dem ACOS am höchsten. Die Passivrauchbelastung konnte nur bei wenigen Patienten in Erfahrung gebracht werden und betraf vor allem das eosinophile Asthma. Insgesamt wiesen alle Asthma-Phänotypen annähernd eine gleiche Zigarettenrauchbelastung auf, die entweder aktiv oder passiv erfolgte. Für keine Gruppe konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang des Raucherstatus mit dem Asthma Schweregrad festgestellt werden. Auch für den BMI konnte keine Assoziation zum Schweregrad gefunden werden. Es zeigte sich allerdings, dass in der Gruppe schwerer Asthmatiker bei jedem Phänotyp ein leicht höherer BMI vorlag als in der Gruppe ohne schweres Asthma. Gleiches gilt für die Asthmadauer. Hierbei wurde lediglich beim allergischen Asthma ein signifikanter Unterschied in der Asthmadauer bei schweren und nicht-schweren Asthmatikern gefunden. Die Asthmadauer korrelierte bei diesem Phänotyp außerdem mit einem niedrigeren Tiffeneau Index. Bei der Untersuchung einer Assoziation zwischen der Anzahl neutrophiler Granulozyten im DBB und schwerem Asthma konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden. Auffällig war aber, dass beim ACOS und dem Mischtyp bei schweren Asthmatikern die Neutrophilie im Mittel ausgeprägter war als bei nicht-schweren Asthmatikern und bei allen anderen Phänotypen ein umgekehrtes Ergebnis vorlag.

Bei der Betrachtung der Komorbiditäten wurden in der gesamten Kohorte nur für den Diabetes, die chronische Sinusitis und die Pneumonie eine statistische Assoziation zum schweren Asthma gefunden. Die Pneumonie war die häufigste Komorbidität bei fast allen Phänotypen, ausgenommen dem obese Asthma. Dort wurden besonders Komorbiditäten gefunden, für die ein Risikofaktoren u.a. Übergewicht darstellt. Die chronische Sinusitis wurde

am häufigsten beim eosinophilen Asthma und dem Mischtyp gefunden. Einen Diabetes hatten vor allem die Patienten mit ACOS, obese Asthma und eosinophiles Asthma. Die meisten Nebenerkrankungen wiesen das ACOS und der Mischtyp auf, wobei kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und schwerem Asthma bei irgendeinem Phänotyp gefunden werden konnte. Die Anzahl an Komorbiditäten korrelierte jedoch beim allergischen und obese Asthma mit der Asthmadauer. Für das allergische Asthma konnten zudem Korrelationen zwischen der Anzahl an Nebenerkrankungen und dem ACT™-Score, sowie der Exazerbationshäufigkeit gefunden werden. Beim eosinophilen Asthma korrelierten die Komorbiditäten mit der Höhe des BMI. Dies war besonders interessant, da eosinophile Asthmatiker, trotz nicht nennenswert höherem BMI als Asthmatiker anderer Phänotypen, häufig an Komorbiditäten litten, für die Adipositas und dauerhafte Entzündungsgeschehen Risikofaktoren ist. Eine Erklärung dafür wäre, dass die eosinophile Inflammation plus erhöhtem BMI das Risiko bei diesem Phänotyp erhöhen. Ein ähnliches Bild zeigt sich für den Diabetes beim ACOS. Auch in anderen Studien fiel auf, dass ACOS-Patienten überproportional häufig einen Diabetes haben [26]. Die Kausalität dieses Zusammenhanges ist bisher unklar, könnte aber ebenfalls mit der eosinophilen Inflammation zusammenhängen.

Eine weitere negative Korrelation die gefunden wurde, war zwischen dem FeNO und der Reversibilität des FEV₁ nach Bronchospasmolyse beim eosinophilen Asthma. Beim allergischen Asthma korrelierte hingegen ein hoher IgE wert mit einer besseren Reversibilität des Tiffeneau Index nach Bronchospasmolyse. Beim Mischtyp konnte eine Korrelation zwischen der Anzahl Eosinophiler im DBB und der Exazerbationsrate gefunden werden.

Beim Vergleich der Anzahl an Patienten mit schwerem obese Asthma oder schwerem ACOS mit der Anzahl an Patienten mit unkontrolliertem Asthma bei diesen Phänotypen fiel auf, dass deutlich mehr Asthmatiker ein unkontrolliertes Asthma aufwiesen als ein schweres Asthma. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass der Kontrollstatus u.a. mit Hilfe des subjektiven ACT™ bestimmt wurde. Im Falle einer schlechten Lebensqualität, die laut Studien durch Rauchen bei Asthma verursacht werden kann, könnte dieser ACT™ schlechter ausfallen [29].

Aus den gewonnenen Erkenntnissen wären folgende Therapien bzw. Präventionsmaßnahmen für den jeweiligen Phänotyp ggf. sinnvoll:

Das allergische Asthma sollte frühzeitig therapiert werden, um eine lange Asthmadauer zu vermeiden. Eine Pneumonie Prophylaxe z.B. mit Pneumokokken Impfstoff ist ebenfalls, wie für alle lungenkranken Patienten, sinnvoll. Bei diesem Phänotyp könnte außerdem das IgE zur Vorhersage eines guten Ansprechens auf Beta-2-Sympathomimetika herangezogen werden.

Eosinophile Asthmatiker, die schlecht auf die üblichen Bronchodilatoren ansprechen könnten anhand des erhöhten FeNO identifiziert werden und mittels Dupilumab behandelt werden. Dupilumab senkte in Studien das FeNO und verbesserte die Lungenfunktion [16, 38]. Des Weiteren könnte mit Mepolizumab die Eosinophilie gesenkt werden, was ggf. auch einen Effekt auf die Komorbiditäten haben könnte.

Der allergisch/eosinophile Mischtyp könnte ebenfalls von einer Senkung der Eosinophilie mittels Mepolizumab profitieren, um die Exazerbationsraten zu minimieren.

Die Therapie des obese Asthma sollte übereinstimmend mit Studien von Dixon et al. mit einer Lifestyleänderung einhergehen, da die zahlreichen Nebenerkrankungen bei diesem Phänotyp oftmals durch die Adipositas erklärt werden könnten und die Lungenproblematik im Vergleich zu den anderen Asthmagruppen eher mild ausfällt. Sicherlich sollte wie bei allen Asthmatikern eine Rauchentwöhnung stattfinden, auch wenn keine signifikanten Einflüsse auf den Schweregrad festgestellt werden konnten. Auch im Hinblick auf die Lebensqualität könnte hiermit eine Verbesserung erzielt werden.

Das ACOS ist ein Phänotyp der womöglich auch von Mepolizumab profitieren könnte. Hier wäre eine weitere Erforschung des Zusammenhangs zwischen ACOS und Diabetes und der Rolle der eosinophilen Inflammation interessant.

Generell muss der Einfluss von nicht erfassten Störgrößen als Schwäche dieser Studie gesehen werden, da es keine Ausschlusskriterien gab. Dies könnte besonders bei der Interpretation der Neutrophilie im DBB eine Rolle spielen, die entweder einen speziellen Inflammationstyp signalisiert oder aber durch Rauchen oder OCS verursacht worden sein kann. Hier würde sich eine Subgruppenbildung anbieten, die aufgrund der geringen Patientenzahl hier nicht durchführbar war. Eben diese geringe Kohortengröße reduziert zudem die Power dieser Studie. Fehlende statistisch signifikante Assoziationen und Wahrscheinlichkeiten wie zwischen Rauchen und schwerem Asthma könnten evtl. in größeren Kohorten sichtbar werden. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass durch Unterdokumentation in der Patientenakte bei einigen Patienten Daten fehlen könnten oder auch vom Patienten falsch angegeben wurden. Bezüglich des Diabetes muss angemerkt werden, dass hier nicht zwischen Typ I und Typ II Diabetes unterschieden wurde. Dies sollte in folgenden Studien berücksichtigt werden, da vor allem der Typ II Diabetes mit Adipositas assoziiert ist und der Typ I mit Autoimmunreaktionen.

Ein Vorteil dieser Studie liegt in der Erfassung aller Patienten, d.h. ohne Ausschluss von Rauchern, Alten oder Patienten mit Nebenerkrankungen. Somit wurden genau die Patienten untersucht, die auch im klinischen Alltag anzutreffen sind und die von dem entwickelten

Algorithmus und den sich daraus ergebenden Erkenntnissen profitieren sollen. Der Algorithmus verwendet nur Biomarker, die einfach und günstig zu analysieren sind und kann für jeden einzelnen Patienten angewendet werden, ohne aufwendige latente Klassenanalyse.

Literaturverzeichnis

- [1] ACT Asthma Control Test (2002). (Zugriff am 24.10.2016)
<http://www.atemwegsliga.de/asthmakontrolltest.html>.
- [2] Amelink, M., Groot, J. C. de, Nijs, S. B. de, Lutter, R., Zwinderman, A. H., Sterk, P. J., Brinke, A. ten and Bel, E. H. (2013). Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *The Journal of allergy and clinical immunology* **132** (2), 336–341.
- [3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Deutscher Allergie- und Asthmabund, Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie, Deutscher Verband für Physiotherapie, Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie and Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2009). NVL Asthma – Langfassung, 2. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
- [4] Bakakos, P., Kostikas, K. and Loukides, S. (2016). Smoking asthma phenotype: diagnostic and management challenges. *Current opinion in pulmonary medicine* **22** (1), 53–58.
- [5] Bates, J. H. T. (2016). Physiological Mechanisms of Airway Hyperresponsiveness in Obese Asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology* **54** (5), 618–623.
- [6] Bjermer, L., Alving, K., Diamant, Z., Magnussen, H., Pavord, I., Piacentini, G., Price, D., Roche, N., Sastre, J., Thomas, M. and Usmani, O. (2014). Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory medicine* **108** (6), 830–841.
- [7] Chipps, B. E., Zeiger, R. S., Borish, L., Wenzel, S. E., Yegin, A., Hayden, M. L., Miller, D. P., Bleecker, E. R., Simons, F. E. R., Szefer, S. J., Weiss, S. T. and Haselkorn, T. (2012). Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma:

- Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *The Journal of allergy and clinical immunology* **130** (2), 332-42.e10.
- [8] Chung, K. F. (2016). Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *Journal of internal medicine* **279** (2), 192–204.
 - [9] Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R., Boulet, L.-P., Brightling, C., Chanez, P., Dahlen, S.-E., Djukanovic, R., Frey, U., Gaga, M., Gibson, P., Hamid, Q., Jajour, N. N., Mauad, T., Sorkness, R. L. and Teague, W. G. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* **43** (2), 343–373.
 - [10] COPD Assessment Test (2009). (Zugriff am 24.10.2016) <http://www.catestonline.org>.
 - [11] Ding, B. and Enstone, A. (2016). Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): structured literature review and physician insights. *Expert review of respiratory medicine* **10** (3), 363–371.
 - [12] Dixon, A. E. and Poynter, M. E. (2016). Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *American journal of respiratory cell and molecular biology* **54** (5), 601–608.
 - [13] Dixon, A. E., Pratley, R. E., Forgione, P. M., Kaminsky, D. A., Whittaker-Leclair, L. A., Griffes, L. A., Garudathri, J., Raymond, D., Poynter, M. E., Bunn, J. Y. and Irvin, C. G. (2011). Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* **128** (3), 508-15.e1-2.
 - [14] Dixon, A. E., Subramanian, M., DeSarno, M., Black, K., Lane, L. and Holguin, F. (2015). A pilot randomized controlled trial of pioglitazone for the treatment of poorly controlled asthma in obesity. *Respiratory research* **16**, 143.
 - [15] Duden | Phä-no-typ | Rechtschreibung, Bedeutung, Definition (24.10.2016). (Zugriff am 25.10.2016) <http://www.duden.de/rechtschreibung/Phaenotyp>.
 - [16] Fajt, M. L. and Wenzel, S. E. (2015). Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *The Journal of allergy and clinical immunology* **135** (2), 299-310; quiz 311.
 - [17] Gao, Y.-H., Zhao, H.-S., Zhang, F.-R., Gao, Y., Shen, P., Chen, R.-C. and Zhang, G.-J. (2015). The Relationship between Depression and Asthma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PloS one* **10** (7), e0132424.
 - [18] Gauthier, M., Ray, A. and Wenzel, S. E. (2015). Evolving Concepts of Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* **192** (6), 660–668.

- [19] GINA, Global Initiative for Asthma. GINA Report 2015.
- [20] Haldar, P., Pavord, I. D., Shaw, D. E., Berry, M. A., Thomas, M., Brightling, C. E., Wardlaw, A. J. and Green, R. H. (2008). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine* **178 (3)**, 218–224.
- [21] Holguin, F., Bleecker, E. R., Busse, W. W., Calhoun, W. J., Castro, M., Erzurum, S. C., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Israel, E., Jarjour, N. N., Moore, W. C., Peters, S. P., Yonas, M., Teague, W. G. and Wenzel, S. E. (2011). Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *The Journal of allergy and clinical immunology* **127 (6)**, 1486-93.e2.
- [22] Kiljander, T., Helin, T., Venho, K., Jaakkola, A. and Lehtimäki, L. (2015). Prevalence of asthma-COPD overlap syndrome among primary care asthmatics with a smoking history: a cross-sectional study. *NPJ primary care respiratory medicine* **25**, 15047.
- [23] Lange, P., Halpin, D. M., O'Donnell, D. E. and MacNee, W. (2016). Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV₁. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* **11 Spec Iss**, 3–12.
- [24] Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., Teague, W. G., Li, H., Li, X., D'Agostino, R., JR, Castro, M., Curran-Everett, D., Fitzpatrick, A. M., Gaston, B., Jarjour, N. N., Sorkness, R., Calhoun, W. J., Chung, K. F., Comhair, S. A. A., Dweik, R. A., Israel, E., Peters, S. P., Busse, W. W., Erzurum, S. C. and Bleecker, E. R. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine* **181 (4)**, 315–323.
- [25] Nadif, R., Siroux, V., Oryszczyn, M.-P., Ravault, C., Pison, C., Pin, I. and Kauffmann, F. (2009). Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* **64 (5)**, 374–380.
- [26] Nielsen, M., Barnes, C. B. and Ulrik, C. S. (2015). Clinical characteristics of the asthma-COPD overlap syndrome--a systematic review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* **10**, 1443–1454.
- [27] Patrawalla, P., Kazeros, A., Rogers, L., Shao, Y., Liu, M., Fernandez-Beros, M.-E., Shang, S. and Reibman, J. (2012). Application of the asthma phenotype algorithm from the Severe Asthma Research Program to an urban population. *PloS one* **7 (9)**, e44540.
- [28] Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., Ortega, H. and Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM). A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **380 (9842)**, 651–659.
- [29] Polosa, R. and Thomson, N. C. (2013). Smoking and asthma: dangerous liaisons. *The European respiratory journal* **41 (3)**, 716–726.

- [30] Rastogi, D., Fraser, S., Oh, J., Huber, A. M., Schulman, Y., Bhagtani, R. H., Khan, Z. S., Tesfa, L., Hall, C. B. and Macian, F. (2015). Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* **191** (2), 149–160.
- [31] Ray, A., Oriss, T. B. and Wenzel, S. E. (2015). Emerging molecular phenotypes of asthma. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* **308** (2), L130-40.
- [32] Rhee, C. K. (2015). Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *The Korean journal of internal medicine* **30** (4), 443–449.
- [33] Robert Koch-Institut (RKI). Beitrag zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
- [34] Siroux, V., Basagana, X., Boudier, A., Pin, I., Garcia-Aymerich, J., Vesin, A., Slama, R., Jarvis, D., Anto, J. M., Kauffmann, F. and Sunyer, J. (2011). Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *The European respiratory journal* **38** (2), 310–317.
- [35] Steppuhn, H., Langen, U., Keil, T. and Scheidt-Nave, C. (2014). Chronic disease co-morbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* **23** (1), 22–29.
- [36] Trejo Bittar, H. E., Yousem, S. A. and Wenzel, S. E. (2015). Pathobiology of severe asthma. *Annual review of pathology* **10**, 511–545.
- [37] van den Berge, M. and Aalbers, R. (2016). The asthma-COPD overlap syndrome: how is it defined and what are its clinical implications? *Journal of asthma and allergy* **9**, 27–35.
- [38] Wenzel, S., Ford, L., Pearlman, D., Spector, S., Sher, L., Skobieranda, F., Wang, L., Kirkesseli, S., Rocklin, R., Bock, B., Hamilton, J., Ming, J. E., Radin, A., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., Graham, N. and Pirozzi, G. (2013). Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *The New England journal of medicine* **368** (26), 2455–2466.
- [39] Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* **18** (5), 716–725.
- [40] Wenzel, S. E. (2013). Complex phenotypes in asthma: current definitions. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* **26** (6), 710–715.
- [41] Wood, L. G. (2015). Metabolic Dysregulation Driving the Obese Asthma Phenotype in Adolescents? *American journal of respiratory and critical care medicine* **191**, 121–127.
- [42] Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., Jia, G., Abbas, A. R., Ellwanger, A., Koth, L. L., Arron, J. R. and Fahy, J. V. (2009). T-helper type 2-driven inflammation defines major

- subphenotypes of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* **180** (5), 388–395.
- [43] Zhang, T., Carleton, B. C., Prosser, R. J. and Smith, A. M. (2009). The added burden of comorbidity in patients with asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* **46** (10), 1021–1026.
- [44] Zhang, X.-Y., Simpson, J. L., Powell, H., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., Jenkins, C., Peters, M. J., Lin, J.-T. and Gibson, P. G. (2014). Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* **44** (9), 1137–1145.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Ein besonderer Dank geht an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Koch für die Ermöglichung dieser Arbeit und Ihre sehr gute Betreuung.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. David Jungck und Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Knobloch für ihre Hilfe bei organisatorischen Dingen und die Unterstützung bei Vorträgen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Heide Margrit Westrup

Geburtsdatum: 03.11.1984

Geburtsort: Papenburg

Bildungsweg

1991-1995 Grundschule St. Michael Papenburg

1995-2004 Mariengymnasium Papenburg

2004-2007 Ausbildung zur MTLA am Universitätsklinikum Münster

2007-2011 Tätigkeit als MTLA im Medizinischen Labor Münster

2011-2013 Erster Studienabschnitt Humanmedizin

an der Ruhr Universität Bochum mit dem Abschluss des ersten Staatsexamens

2013-2016 Zweiter Studienabschnitt Humanmedizin

an der Ruhr Universität Bochum mit dem Abschluss des zweiten Staatsexamens

11/2016-10/2017 Praktisches Jahr

11/2017 Drittes Staatsexamen

Seit 01/2018 Assistenzärztin im Mathias Spital Rheine

Vorträge

2016 Westrup, H. M.; Jungck, D.; El Arfai, A.; Kronsbein, J.; Koch, A.
Prävalenz und Charakteristika verschiedener Asthma
Phänotypen, Pneumologie 2016, 70, V517