

Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik V  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Jürgen Behr

**Wirksamkeit von Biologika bei schwerem  
Asthma und komorbider chronischer  
Rhinosinusitis mit Nasenpolypen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Kristin Dünzelmann  
aus Bremen

Jahr  
2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. Katrin Milger-Kneidinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dennis Nowak

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Moritz Gröger  
Dr. Carlo Mümmler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2024

*Für Lavi*



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>Abstract (English)</b> .....	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1 Asthma bronchiale</b> .....	<b>15</b>
1.1.1 Epidemiologie .....	15
1.1.2 Definition .....	15
1.1.3 Diagnostik.....	15
1.1.4 Schweres Asthma.....	16
<b>1.2 Pathophysiologie</b> .....	<b>17</b>
1.2.1 „One airway, one disease“ .....	17
1.2.2 Mechanismen der Typ-2-Entzündung.....	17
<b>1.3 Phänotypen</b> .....	<b>21</b>
1.3.1 Einteilungsmöglichkeiten der Phänotypen .....	21
1.3.2 Allergisches Asthma (Early-onset).....	22
1.3.3 Eosinophiles nicht-allergisches Asthma (Adult-onset).....	23
1.3.4 Gemischtförmiges Asthma .....	24
1.3.5 ASS-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) .....	24
<b>1.4 Asthmatherapie</b> .....	<b>26</b>
1.4.1 Definition der Asthmakontrolle .....	26
1.4.2 Asthmastufentherapie für Erwachsene .....	27
<b>1.5 Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen</b> .....	<b>30</b>
1.5.1 Definition und Ätiologie.....	30
1.5.2 Pathophysiologie .....	30
1.5.3 Histologie.....	30
1.5.4 Diagnostik.....	31
1.5.5 Therapie .....	31
<b>1.6 Biomarker</b> .....	<b>32</b>
1.6.1 Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) .....	32

1.6.2	Eosinophilenzahl im Blut.....	33
1.6.3	Allergie und IgE-Konzentration.....	34
<b>1.7</b>	<b>Monoklonale Antikörper (Biologika).....</b>	<b>35</b>
1.7.1	Definition .....	35
1.7.2	Antikörper für schweres Asthma.....	35
1.7.3	Omalizumab (Anti-IgE) .....	35
1.7.4	Mepolizumab und Benralizumab (Anti-IL-5/R).....	37
1.7.5	Dupilumab (Anti-IL-4R).....	38
<b>1.8</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>40</b>
1.8.1	Primäre Endpunkte.....	40
1.8.2	Sekundäre Endpunkte.....	40
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>41</b>
<b>2.1</b>	<b>Material: Scores, Tests und Geräte .....</b>	<b>41</b>
2.1.1	Symptomscores.....	41
2.1.2	FeNO-Test.....	41
2.1.3	Prick-Testlösung.....	41
2.1.4	Lungenfunktion.....	41
<b>2.2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>42</b>
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	42
2.2.2	Datensammlung und Datenanalyse .....	42
2.2.3	Zeitpunkte t0 und t1.....	45
<b>2.3</b>	<b>Beschreibung der Symptomscores .....</b>	<b>46</b>
2.3.1	Visuelle Analogskalen (VAS).....	46
2.3.2	Asthmakontrolltest (ACT) .....	47
2.3.3	Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (German Adapted Version) .....	48
<b>2.4</b>	<b>Klinische Wirksamkeit der Therapie.....</b>	<b>50</b>
2.4.1	Minimal clinically important difference (MCID).....	50
<b>2.5</b>	<b>Lungenfunktionsmessung.....</b>	<b>52</b>
2.5.1	Bodyplethysmographie .....	52
<b>2.6</b>	<b>Messungen der Biomarker .....</b>	<b>55</b>
2.6.1	Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) .....	55
2.6.2	Absolute Eosinophilenzahl im Blut .....	55
2.6.3	Nachweis einer Allergie .....	55
2.6.4	Orale Glukokortikoide .....	57
<b>2.7</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>57</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>59</b>
<b>3.1</b>	<b>Ausgangskarakteristika der Patienten/innen.....</b>	<b>59</b>

3.1.1	Allergie, Asthma-Manifestation und Familienanamnese.....	59
3.1.2	Polypen-Operation und vorherige Antikörperbehandlung.....	62
3.1.3	BMI und Eosinophilenzahlen .....	62
3.1.4	FeNO-Konzentration und Orale Glukokortikoide (OCS) .....	64
3.1.5	Verteilung der Asthma-Phänotypen in den Studienkohorten .....	64
3.1.6	Asthmakontrolltest (ACT) .....	66
3.1.7	Visuelle Analogskalen (VAS).....	66
3.1.8	SNOT-20 (GAV)-Scores .....	67
3.1.9	Lungenfunktionsparameter.....	68
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse nach 6-monatiger Biologikabehandlung.....</b>	<b>71</b>
3.2.1	FeNO-Konzentration .....	71
3.2.2	Orale Glukokortikoide.....	72
3.2.3	Asthmakontrolltest (ACT) .....	72
3.2.4	Visuelle Analogskalen (VAS).....	72
3.2.5	SNOT-20 (GAV) .....	74
3.2.6	Lungenfunktionsparameter.....	76
<b>3.3</b>	<b>Minimal clinically important difference (MCID).....</b>	<b>79</b>
3.3.1	Vergleich der wahrnehmbaren klinischen Symptomveränderung.....	79
<b>3.4</b>	<b>Ausmaß der Veränderungen .....</b>	<b>82</b>
<b>3.5</b>	<b>Antikörper-naive- und vorbehandelte Probanden .....</b>	<b>84</b>
3.5.1	Therapie mit Benra-/Mepolizumab .....	84
3.5.2	Therapie mit Dupilumab .....	84
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>89</b>
<b>4.1</b>	<b>Beantwortung der Studienendpunkte .....</b>	<b>89</b>
<b>4.2</b>	<b>Omalizumab (Anti-IgE).....</b>	<b>89</b>
4.2.1	Charakteristika der Anti-IgE-Kohorte .....	89
4.2.2	Wirksamkeit einer Anti-IgE-Therapie auf die oberen und unteren Atemwege ..	90
<b>4.3</b>	<b>Benralizumab und Mepolizumab (Anti-IL-5/R) .....</b>	<b>93</b>
4.3.1	Charakteristika der Anti-IL-5/R-Kohorte .....	93
4.3.2	Wirksamkeit einer Anti-IL-5/R-Therapie auf die oberen- und unteren Atemwege 93	
<b>4.4</b>	<b>Dupilumab (Anti-IL-4R) .....</b>	<b>96</b>
4.4.1	Charakteristika der Anti-IL-4R-Kohorte .....	96
4.4.2	Wirksamkeit einer Anti-IL-4R-Therapie auf die oberen- und unteren Atemwege 97	
<b>4.5</b>	<b>Lassen sich OCS infolge einer mAK-Behandlung reduzieren? .....</b>	<b>98</b>
<b>4.6</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>99</b>
<b>4.7</b>	<b>Grenzen der Untersuchung .....</b>	<b>100</b>

<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>101</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>112</b>
<b>Affidavit .....</b>	<b>113</b>



## Zusammenfassung

*Hintergrund:* Die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) zählt zu den häufigsten Komorbiditäten bei Patienten/innen mit schwerem Asthma. Biologika, die bei schwerem Asthma zu einer Verringerung der Asthma-Symptome führten, wurden für die Indikation der CRSwNP untersucht. Es bestätigte sich eine Wirksamkeit von Anti-IgE-, Anti-IL-4R- und Anti-IL-5-Antikörpern. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit lagen diese Studiendaten und auch eine Zulassung der Biologika für die Indikation der CRSwNP noch nicht vor. Ziel dieser Arbeit war es, die klinische Wirksamkeit von Omalizumab (Anti-IgE), Benra-/Mepolizumab (Anti-IL5/R) und Dupilumab (Anti-IL-4R) auf nasale Symptome bei Patienten/innen mit schwerem Asthma und komorbider CRSwNP zu untersuchen.

*Methoden:* Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von Patienten/innen durchgeführt, die im Zeitraum von 2018 bis 2020 aufgrund eines schweren Asthmas eine Biologikatherapie begannen und bei denen eine komorbide CRSwNP vorlag. Die Daten für die Asthma- und CRSwNP-Symptombelastung wurden anhand von Scores, visuellen Analogskalen, der Lungenfunktion und Biomarkern an zwei Terminen innerhalb eines 6-monatigen Intervalls ( $t_0$ ,  $t_1$ ) evaluiert.

*Ergebnisse:* Es wurden 50 Patienten/innen in die Analyse der Arbeit aufgenommen, von denen 9 mit Anti-IgE, 26 mit Anti-IL-5/R und 15 mit Anti-IL-4R-Biologika behandelt wurden. Die Ausgangswerte des SNOT-20 (GAV) lagen im Median in der Anti-IgE: 55, Anti-IL-5/R: 52 und Anti-IL-4R: 56,  $p=0,76$ , die VAS der nasalen Symptome lagen im Median bei 4, 7 und 8 ( $p=0,14$ ), die Symptomlast war in der VAS-gesamte Symptome in der Anti-IL-4R-Kohorte höher (4, 5 und 8,  $p=0,002$ ). Nach 6-monatiger Biologikabehandlung verbesserten sich die Ergebnisse im SNOT-20 (GAV) in allen Kohorten signifikant: Anti-IgE: -8 ( $p<0,01$ ), Anti-IL-5/R: -12 ( $p<0,001$ ) und Anti-IL-4R: -28 ( $p<0,001$ ), mit einer signifikant größeren Verbesserung in der Anti-IL-4R- als in der Anti-IgE- ( $p<0,001$ ) und Anti-IL-5/R-Kohorte ( $p<0,001$ ). VAS-nasale Symptome verbesserte sich im Median in der Anti-IgE: 0 (n. s.), Anti-IL-5/R: -2 ( $p<0,01$ ) und Anti-IL-4R: -3 ( $p<0,001$ ) und der gesamten Symptome in der Anti-IgE: -0 (n. s.), Anti-IL-5/R: -1 ( $p<0,001$ ) und Anti-IL-4R: -4 ( $p<0,001$ ).

*Schlussfolgerung:* Es bestätigte sich, dass die Behandlung mit Omalizumab, Mepo-/Benralizumab und Dupilumab die nasalen Symptome reduzieren- und die Asthmasymptome verbessern kann. Bei einem Vergleich der Biologika wurde die größte nasale Symptom-Reduktion in der Anti-IL-4R-Kohorte beobachtet, in der die Patienten/innen mit Dupilumab behandelt wurden.

## Abstract (English)

*Background:* Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is one of the most common comorbidities in patients with severe asthma. Biologics that led to a reduction in asthma symptoms in severe asthma were investigated for the indication of CRSwNP. The efficacy of anti-IgE, anti-IL-4R and anti-IL-5 antibodies was confirmed. At the time of the investigations in this study, these study data and the approval of biologics for the indication of CRSwNP were not yet available. The aim of this study was to investigate the clinical efficacy of omalizumab (anti-IgE), benra-/mepolizumab (anti-IL5/R) and dupilumab (anti-IL-4R) on nasal symptoms in patients with severe asthma and comorbid CRSwNP.

*Methods:* A retrospective data analysis was performed on patients with severe asthma and comorbid CRSwNP. The patients were treated with anti-IgE, anti-IL-5/R or anti-IL-4R-monoclonal antibodies between 2018 and 2020. CRSwNP and asthma symptom burden was evaluated before and after 6 months of therapy. Data for symptoms were collected using scores (ACT, SNOT20 GAV), visual analog scales (VAS for nasale symptoms and VAS for total symptoms), lung function and asthma biomarkers.

*Results:* Fifty patients were included hereof treated with anti-IgE: 9, anti-IL-5/R: 26 and anti-IL-4R: 15 patients. At baseline median SNOT-20 was similar among groups (anti-IgE: 55, anti-IL-5/R: 52 and anti-IL-4R: 56,  $p=0.76$ ), median visual analogue scale (VAS) for nasal symptoms was 4, 7 and 8 ( $p=0.14$ ) and VAS for total symptoms was higher in the anti-IL-4R group (4, 5 and 8,  $p=0.002$ ). After 6 months SNOT-20 (GAV) improved significantly in all patient groups with median improvement of anti-IgE: -8 ( $p<0.01$ ), anti-IL-5/R: -12 ( $p<0.001$ ) and anti-IL-4R: -28 ( $p<0.001$ ), with larger improvement in the anti-IL-4R group than in anti-IgE ( $p<0.001$ ) and anti-IL-5/R ( $p<0.001$ ) groups. VAS nasal symptoms improved by median anti-IgE: 0 (n. s.), anti-IL-5/R: -2 ( $p<0.01$ ) and anti-IL-4R: -3 ( $p<0.001$ ), VAS total symptoms by anti-IgE: -0 (n. s.), anti-IL-5/R: -1 ( $p<0.001$ ) and anti-IL-4R: -4 ( $p<0.001$ ).

*Conclusions:* Treatment by all antibodies showed effectiveness in reducing symptoms of CRSwNP in patients with severe asthma, with the largest reduction observed in anti-IL-4R-treated patients. This suggests that dupilumab may be particularly helpful in patients who have failed previous antibodies and/or have a more severe manifestation of CRSwNP.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 – Mechanismen der Typ-2-Entzündung .....	20
Abbildung 1.2 – Asthma-Phänotypen in Abhängigkeit vom Manifestationsalter .....	22
Abbildung 1.3 – Medikamentöse-Stufentherapie bei Asthma für Erwachsene .....	29
Abbildung 1.4 – Wirkung von Omalizumab .....	36
Abbildung 1.5 – Wirkung von Mepo/-Benralizumab .....	37
Abbildung 1.6 – Wirkung von Dupilumab .....	39
Abbildung 2.1 – Ablauf der Datensammlung .....	44
Abbildung 2.2 – Visuelle Analogskala (VAS) .....	46
Abbildung 2.3 – Physiologische Fluss-Volumen-Kurve .....	53
Abbildung 2.4 – Volumen-Zeit-Kurve und Fluss-Volumen-Kurve beim Asthma .....	54
Abbildung 3.1 – Allergie, Asthma-Manifestationsalter, Positive Familienanamnese für Atopie .....	60
Abbildung 3.2 – Vorherige Nasennebenhöhlenoperation und Antikörpervorbehandlungen	61
Abbildung 3.3 – BMI, IgE-Konzentration, Bluteosinophile und höchste dokumentierte Eosinophilenzahlen .....	63
Abbildung 3.4 – Verteilung der Asthma-Phänotypen und AERD-Prävalenz.....	65
Abbildung 3.5 – FeNO-Konzentration und OCS-Dosis .....	71
Abbildung 3.6 – ACT, VAS-nasale-/gesamte Symptome.....	73
Abbildung 3.7 – SNOT 20 GAV (total) und Subscores (PNS, SRS, ALQ).....	75
Abbildung 3.8 – Lungenfunktionsparameter .....	77
Abbildung 3.9 – Response Vergleiche im ACT und SNOT-20 GAV-GS .....	80
Abbildung 3.10 – Vergleiche der Biologika-Response.....	81
Abbildung 3.11 – Ausmaß der Veränderungen der einzelnen Parameter .....	83
Abbildung 3.12 – mAK-vorbehandelte und naive Probanden/innen (1).....	85
Abbildung 3.13 – mAK-vorbehandelte und naive Probanden/innen (2).....	87

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 – Grad der Asthmakontrolle .....	26
Tabelle 2.1 – Anamnestische Fragen .....	45
Tabelle 2.2 – MCID (minimal clinically important difference): Definition .....	51
Tabelle 2.3 – Vergleiche der unterschiedlichen SNOT-Scores .....	51
Tabelle 2.4 – Beschreibung von Lungenfunktionsparametern .....	52
Tabelle 3.1 – Ausgangswerte vor Beginn der Biologikabehandlung (t0).....	70
Tabelle 3.2 – Ergebnisse nach 6-monatiger Biologikabehandlung.....	78
Tabelle 3.3 – Biologika-Response .....	81

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACQ</b>	Asthma Control Questionnaire
<b>ACT</b>	Asthmakontrolltest
<b>ADCC</b>	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
<b>AERD</b>	Aspirin Exacerbated Respiratory Disease
<b>AK</b>	Antikörper
<b>ALQ</b>	Allgemeine Lebensqualität
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance
<b>AR</b>	Allergische Rhinitis
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>Asthma</b>	Asthma bronchiale
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>Basophile</b>	Basophile Granulozyten
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>B-Zelle</b>	B-Lymphozyt
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>CRScNP</b>	Chronische Rhinosinusitis mit (cum) Nasenpolypen (deutscher Sprachgebrauch)
<b>CRSsNP</b>	Chronische Rhinosinusitis ohne (sine) Nasenpolypen
<b>CRSwNP</b>	Chronische Rhinosinusitis mit (with) Nasenpolypen (englischer Sprachgebrauch)
<b>DCs</b>	Dendritische Zellen
<b>DEGAM</b>	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
<b>ECP</b>	Eosinophilic Cationic Peptide
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>Eosinophile</b>	Eosinophile Granulozyten
<b>EPOS</b>	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
<b>ERS</b>	European Respiratory Society
<b>EU</b>	Europäische Union
<b>FABA</b>	Fast-acting bronchodilator
<b>FeNO</b>	Fraction of Exhaled Nitric Oxide
<b>FESS</b>	Functional Endoscopic Sinus Surgery
<b>FEV1</b>	Einsekundenkapazität
<b>FVC</b>	Forcierte Vitalkapazität
<b>GAN</b>	German Asthma Net
<b>GAV</b>	German Adapted Version
<b>GINA</b>	Global Initiative for Asthma
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor
<b>GS</b>	Gesamtscore
<b>ICS</b>	Inhalative Glukokortikoide
<b>IgE</b>	Immunglobulin E
<b>ILC2</b>	Innate Lymphoid Cells 2
<b>IL</b>	Interleukin
<b>INCS</b>	Intranasale Glukokortikoide

<b>LABA</b>	Langwirksames $\beta$ -Mimetikum
<b>LAMA</b>	Langwirksamer Muskarinantagonist
<b>LLN</b>	Lower limit of normal
<b>LTRA</b>	Leukotrien-Antagonist
<b>mAK</b>	monoklonaler Antikörper
<b>MBP</b>	Major Basic Protein
<b>NCS</b>	Nasal Congestion Score
<b>NHH</b>	Nasenhaupthöhle
<b>NNH</b>	Nasennebenhöhle
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NP</b>	Nasale Polyposis
<b>NPS</b>	Nasal Polyp Score
<b>NVL</b>	Nationale Versorgungsleitlinie
<b>OCS</b>	Orale Glukokortikoide
<b>PEF</b>	Peak expiratory flow
<b>PGL</b>	Prostaglandin
<b>PNS</b>	Primär nasale Symptome
<b>PPB</b>	parts per billion
<b>PROs</b>	Patient Reported Outcomes
<b>PY</b>	Packyears
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte Studie
<b>SABA</b>	Kurzwirksames $\beta$ -Mimetikum
<b>SNOT-20</b>	Sino Nasal Outcome Test 20
<b>SRS</b>	Sekundär Rhinogene Symptome
<b>Staph. aureus</b>	Staphylokokkus aureus
<b>T</b>	Zeitpunkt
<b>Th-Zelle</b>	T-Helfer-Zelle
<b>TLC</b>	Totale Lungenkapazität
<b>TSLP</b>	Thymic-Stromal-Lymphopietin
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Asthma bronchiale

### 1.1.1 Epidemiologie

Asthma bronchiale zählt zu den häufigsten chronisch entzündlichen Atemwegserkrankungen [1]. Die WHO schätzt die Anzahl der weltweit von Asthma betroffenen Menschen auf ca. 300 Millionen, dies entspricht einem Anteil von 3,1 % der Weltbevölkerung (UN 2017) [1, 2]. In Deutschland liegt die Asthma-Prävalenz mit ca. 5 % im europäischen Mittelfeld (Institute for Health Metrics and Evaluation 2018) [3]. Die Lebenserwartung von Asthma Patienten/innen hat sich in den letzten Jahrzehnten positiv entwickelt und gleicht bei geeigneter Therapie und guter Asthmakontrolle der Lebenserwartung gesunder Menschen [4]. Auch die Mortalitätszahlen zeigen in Deutschland eine rückläufige Tendenz [5]. Sie sind in den letzten 10 Jahren um ein Drittel gesunken: Im Jahr 2020 starben in Deutschland 31 Patienten/innen infolge ihres Asthmas [6].

### 1.1.2 Definition

Die GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) [7] definiert *Asthma* als eine „...heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Atemwegsentszündung charakterisiert ist. Es ist definiert durch eine Anamnese von respiratorischen Symptomen (wie z.B. Luftnot, Brustenge, Giemen, Husten), welche in Intensität und im Zeitverlauf variieren.“

### 1.1.3 Diagnostik

Die Diagnose des Asthmas wird anhand charakteristischer Symptome (wie z. B. anfallsartige Atemnot, thorakale Enge und Husten), einer ausführlichen Anamnese (Eigen-, Familien-, Sozial und Berufsanamnese) und körperlichen Untersuchung sowie der Lungenfunktionsdiagnostik gestellt [8].

In der Diagnostik der Lungenfunktion sind zwei Kriterien wegweisend: Eine Atemwegsobstruktion ( $FEV_1 < 80 \%$ ,  $FEV_1/FVC < LLN$ ) und eine Variabilität der Lungenfunktionsparameter wie z. B. der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) und des expiratorischen Spitzenflusses (Peak expiratory flow, PEF). Im Bronchospasmolysetest wäre eine teilweise- bis komplette Reversibilität der Symptome typisch [8].

#### 1.1.4 Schweres Asthma

Ein schweres Asthma liegt nach Definition der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL-Asthma 2020) [8] in Anlehnung an die internationalen ATS/ERS-Leitlinien [9] vor „...wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (..) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) > 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion:  $FEV_1 < 80\%$  des Sollwertes ( $FEV_1/FVC < LLN$ );
- häufige Exazerbationen:  $\geq 2$  corticosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;
- schwere Exazerbationen:  $\geq 1$  Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;
- teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma.“

Exazerbationen sind Krankheitsphasen mit einer „...progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion, welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen“ [26]. Die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) ist eine häufige Komorbidität bei Patienten/innen mit schwerem Asthma [7-9] und erhöht das Auftreten von rezidivierenden Exazerbationen [9] (siehe Abschnitt 1.5.2). Die NVL empfiehlt schon in der Asthmaanamnese mögliche Komorbiditäten der oberen Atemwege zu identifizieren und zu behandeln [8].

Die GINA sieht schweres Asthma als Untergruppe des *schwer zu behandelnden Asthmas* („*difficult-to-Treat-Asthma*“). Beim *schwer zu behandelnden Asthma* werden die Patienten/innen ebenfalls in den Stufen 4 und 5 der Asthma-Stufentherapie (siehe Abbildung 1.3) behandelt, jedoch sind Auslöser für die Asthmasymptome identifizierbar, die die fehlende Asthmakontrolle erklären (z. B. eine inkorrekte Inhalationstechnik, Incompliance des Patienten, unzureichende Behandlung von Komorbiditäten) [10].



Patienten/innen mit *schwerem Asthma* leiden trotz leitliniengerechter Therapie in der höchst verschriebenen Dosis- und der gänzlichen Vermeidung von Asthma-assoziierten Risikofaktoren sowie der Beachtung von Komorbiditäten unter Asthmasymptomen und einer fehlenden Asthmakontrolle (siehe Tabelle 1.1) [10].

Die Prävalenz von schwerem unkontrollierten Asthma schwankt zwischen 3 % [11] bis 10 % [12] der Asthmatiker/innen. Eine retrospektive Datenanalyse von *Bergmann et al.* (2022) aus Deutschland identifizierte aus einem Datensatz von insgesamt 625.000 Patienten/innen mit schwerem Asthma einen Anteil von 54.000 Patienten/innen, deren Asthma unkontrolliert war. Dies entspräche einem Anteil von 15 % [13]. Auch scheint die Prävalenz des schweren Asthmas altersabhängig zu sein, da es häufiger bei Patienten/innen vorliegt, deren Asthma sich erst nach dem 40. Lebensjahr manifestiert [14].

## 1.2 Pathophysiologie

### 1.2.1 „One airway, one disease“

Das Konzept „*One airway, one disease*“ („ein Atemweg, eine Krankheit“) wurde 1997 von Grossman aufgestellt und beschreibt, dass Asthma und allergische Rhinitis (AR) ein und dieselbe Krankheit sind, die sich in verschiedenen Teilen der Atemwege manifestiert [17]. Später wurde dieses Konzept auch auf die CRSwNP ausgedehnt [16]. Als pathophysiologische Grundlage wurde postuliert, dass dem gesamten Atemtrakt eine fast identisch aufgebaute Schleimhaut zugrunde liegt, die immunologisch ähnlich auf schädigende Umwelteinflüsse antwortet [18]. CRSwNP und Asthma weisen heterogene klinische Ausprägungen auf denen immunologische Entzündungstypen bzw. Signalwege zugrunde liegen (siehe Abschnitt 1.3). Ein häufiger Entzündungstyp wird in den Leitlinien als „*Typ-2*“ bezeichnet [8, 9, 26]. Die *Typ-2*-Entzündung und die Pathomechanismen werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

### 1.2.2 Mechanismen der *Typ-2*-Entzündung

Das Immunsystem ist auf einem komplexen, exakt aufeinander abgestimmten Zusammenspiel unterschiedlicher Immunzellen und Mechanismen aufgebaut. *Zytokine* sind zentrale Regulatoren und Botenstoffe des angeborenen und erworbenen Immunsystems und steuern grundlegende Prozesse wie z. B. Zellwachstum, Differenzierung und Zell-Apoptose. Ein Ungleichgewicht von Zytokinen ist mit verschiedenen immunologischen Erkrankungen

assoziiert. Darunter sind chronisch entzündliche Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege wie schweres Asthma und CRSwNP.

Zu den häufigsten Asthma-Phänotypen (siehe Abschnitt 1.3) gehört das *allergische Asthma*, dem eine IgE-vermittelte Entzündung in den Atemwegen im Sinne einer Immunreaktion vom Soforttyp (Allergie Typ I nach Coombs und Gell) zugrunde liegt [19]. Voraussetzung für die Immunreaktion ist eine *allergische Sensibilisierung* (siehe unten), infolge derer es nach erneutem Allergenkontakt (z. B. Tierhaare, Hausstaubmilben, Pollen) zur Initiierung der Entzündungskaskaden kommt. Daneben gibt es *nicht-allergische Phänotypen* des Asthmas und der CRSwNP, bei denen unspezifische Reize (wie z. B. Mikroorganismen, Toxine oder Tabakrauch), die über die Atemwege in Kontakt mit dem Atemwegsepithel prädisponierter Menschen geraten, Auslöser der chronischen Atemwegsentzündung sein können [19]. In beiden beschriebenen Formen kommt es bei Kontakt des Atemwegsepithels mit den genannten Reizen zu einer Aktivierung des Epithels und dessen Sekretion von „Alarminen“, hierzu gehören IL-33, IL-25 und TSLP (Thymusstroma-Lymphopoietin). Die Alarmine aktivieren eine Vielzahl von Zellen u. a. ILC2-Zellen (Innate Lymphoid Cells Typ-2) [20, 21]. Auch Dendritische Zellen (DCs) werden aktiv, mobilisieren sich und wandern zu lokalen Lymphknoten, wo sie Teile des z. B. Allergens oder Toxins naiven Th0-Zellen (CD4+-T-Zellen) präsentieren [20, 21]. Letztere verlassen die Lymphknoten und differenzieren sich zu *immunkompetenten Th2-Zellen*. Bei Th2-Zellen handelt es sich um T-Helfer-Zellen einer Subpopulation von T-Lymphozyten des *adaptiven* Immunsystems [20, 21]. Th2-Zellen sezernieren typische Zytokine wie IL-4, IL-13 und IL-5 („*Typ-2-Zytokine*“) [22-24], die ebenfalls durch ILC2-Zellen (d. h. *allergenunspezifischen Zellen des angeborenen Immunsystems*) sezerniert werden. Die ILC2-Zellen veränderten das Paradigma, dass Allergien ausschließlich durch Prozesse des adaptiven Immunsystems im Sinne einer gesteigerten Th2-Immunantwort entstehen. Infolge wurde für die Form der Entzündung der Begriff „*Typ-2*“ (Typ-2-Entzündung) verwendet [26].

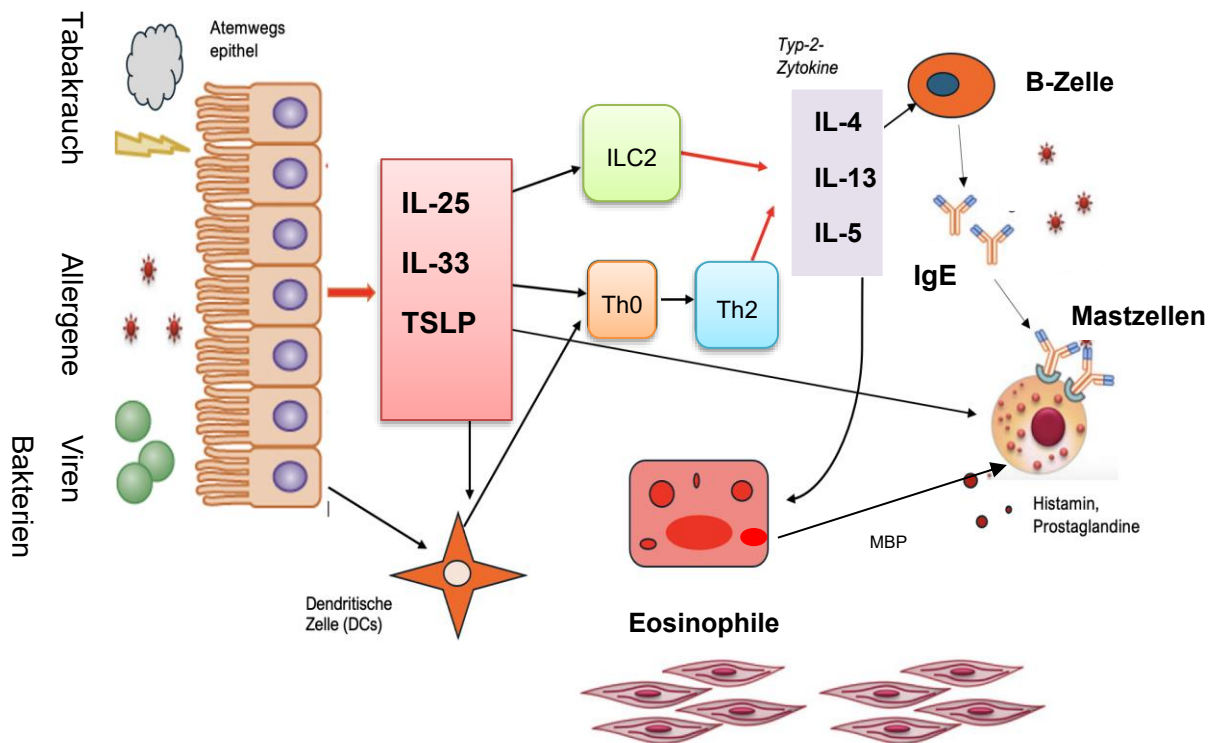
Wie beschrieben sezernieren Th2- und ILC2-Zellen charakteristische (*Typ-2*) - Zytokine.

Hierzu gehören neben IL-5, das Eosinophile anlockt, auch IL-13 und IL-4. IL-13 hat einen gemeinsamen Rezeptor mit IL-4 (IL-4R $\alpha$ , siehe Abbildung 1.6) und die Wirkungen der Zytokine ähneln sich in Teilen [20, 21]. IL-4 scheint vor allem am Switch der B-Zellen in Richtung IgE-Sekretion beteiligt zu sein und erhöht die Expression von IgE-Rezeptoren auf B-Zellen und Makrophagen. IL-13 trägt wesentlich zur Hyperplasie der Becherzellen im respiratorischen Gewebe bei und fördert die Schleimsekretion in den Atemtrakt. Daneben aktivieren IL-4 und IL-13 die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) der Epithelschicht, die Stickstoffmonoxid (NO) produziert [31] (siehe Abschnitt 1.6.1).

Beim allergischen Asthma führt die Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern, die sich an die Oberflächenrezeptoren von Mastzellen und Basophilen anheften, zur *allergischen Sensibilisierung* gegenüber dem Allergen [32, 33]. Nach neuerlichem Allergenkontakt werden die Antigene an die IgE-Rezeptorkomplexe der Mastzellen und der Basophilen gekoppelt, aktivieren diese und es kommt zur raschen Degranulation und Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie u. a. Histaminen, Leukotrienen, Prostaglandin D2 [21] (siehe Abbildung 1.1). Beim allergischen Asthma ist die *allergische Spätreaktion* zu großen Teilen durch eine Dominanz von u. a. Eosinophilen, Basophilen, Th2-Zellen und Mastzellen gekennzeichnet [34].

Bei persistierender Anwesenheit der proinflammatorischen Zytokine und Entzündungszellen differenzieren sich weitere Th2-Zellen aus naiven Th0-Zellen, zahlreiche Eosinophile werden angelockt und wandern ins Gewebe, die Permeabilität der Epithelzellbarriere wird erleichtert und das Eindringen von Allergenen und Mikroorganismen begünstigt [27, 28]. Bei allergischen- und nicht-allergischen Asthma Phänotypen kommt es bei anhaltender klinischer Symptomatik mit wiederholten Bronchokonstriktionen und dem Persistieren von Entzündungszellen in den Atemwegsschleimhäuten zu strukturellen Veränderungen des Atemwegsepithels (*Atemwegsremodeling*).

Typisch für ein Atemwegsremodeling („Airway remodeling“) sind z. B. ein Verlust der epithelialen Integrität der Bronchialschleimhaut mit Verdickung der Basalmembran, Drüsenzellhyperplasie, subepithelialer Fibrosierung, gesteigerter Mukusproduktion und Schleimhautmetaplasie [34-39]. Das Atemwegsremodeling trägt zum chronischen Verlauf der Erkrankung und einer persistierenden respiratorischen Symptomatik bei [40, 41].



Atemwegsremodeling mit Kontraktion der glatten Muskulatur, Fibrose u. a.

Abbildung 1.1 – Mechanismen der Typ-2-Entzündung

Die Abbildung zeigt die Typ-2-Entzündung mit den charakteristischen Zytokinen und Zellen. Beim allergischen Asthma führen inhalierte Allergene, bei der CRSwNP oder nicht allergischen Asthma-Phänotypen Reizstoffe (wie z. B. Toxine, Bakterien, Viren) zur Aktivierung des Epithels und der epithelialen Sekretion von Alarminen. Hierunter sind *IL-33*, *IL-25* und *TSLP*, die ILC2-Zellen und Dendritische Zellen aktivieren. DCs präsentieren Teile des Allergens bzw. Toxins naiven Th0-Zellen, die sich nun zu Th2-Zellen differenzieren. ILC2 und Th2-Zellen produzieren hohe Mengen an *IL-4*, *IL-5* und *IL-13* (Typ-2-Zytokine), was zu hohen Eosinophilenzahlen und dem Klassenwechsel der Plasmazellen (nicht in der Abbildung dargestellt) zu IgE-seziernden B-Zellen führt. Eosinophile setzen auch Mediatoren frei darunter das *Major Basic Protein* (MBP), das Mastzellen zur Freisetzung von z. B. Histaminen, Prostaglandinen anregt. Darüber hinaus sensibilisiert *IL-13* direkt die Kontraktion der glatten Muskulatur der Atemwege, regt die Epithelzellen zur Sekretion von Muzinen an und induziert eine Fibrose (Atemwegsremodeling).

## 1.3 Phänotypen

Unter dem Begriff *Phänotyp* wird ein „durch Erbanlagen und Umwelteinflüsse geprägtes Erscheinungsbild eines Organismus“ verstanden [42]. Asthma ist eine komplexe Erkrankung, die sich klinisch sehr heterogen äußern kann [43]. Anhand der *Phänotypisierung* werden charakteristische Merkmale, die häufig gemeinsam auftreten, zusammengefasst. Die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind eng mit dem jeweiligen Phänotyp verknüpft und werden als *Endotypen* bezeichnet [44].

Das immunologische Verständnis der Atemwegsentzündung erlaubt es, spezifische, am Endotyp ausgerichtete Therapieansätze zu etablieren. Mithilfe von Biologika ist es möglich, gezielter in die Signalkaskaden der Entzündung einzugreifen und sie an einem bestimmt „Punkt“ zu hemmen. Angriffspunkte (*Targets*) der Biologika sind hierbei z. B. Zytokine (z. B. IL-5) oder Zytokin-Rezeptoren (z. B. IL-5Ra).

Die Phäno-/Endotyp-Einteilung des Asthmas hat auch klinische Relevanz: Da nicht alle Patienten/innen in gleicher Weise auf ein bestimmtes Biologikum ansprechen, kann eine Phänotypisierung eine mögliche Orientierung bieten und diejenigen Patienten/innen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg (Responder) zu identifizieren. Bisher wurden vor allem monoklonale Antikörper (mAK) für Asthma-Phänotypen entwickelt, denen eine Typ-2 - „hohe“ Entzündung zugrunde liegt. Diese ist definiert über das Vorkommen von hohen Eosinophilenzahlen, einer Hochregulation von Typ-2-Zytokinen und hohen Konzentrationen an Asthma-Biomarkern (z. B. FeNO). Die GINA schätzt, dass bei 50 % der Patienten/innen mit schwerem Asthma ein Typ-2-assoziiertes Endotyp vorliegt [7]. Neue Daten vermuten jedoch einen noch höheren Anteil an Typ-2-Entzündungen bei Patienten/innen mit schwerem Asthma [45].

### 1.3.1 Einteilungsmöglichkeiten der Phänotypen

Wie beschrieben handelt es sich bei Asthma um eine heterogene Erkrankung, sodass es verschiedene Einteilungen der Asthma-Phänotypen gibt. Die S2k-Leitlinie (2023) [26] nennt zwei häufige Asthma-Phänotypen und Mischformen, die sich in unterschiedlichen Lebensabschnitten manifestieren. Das *Early-onset* Asthma (Abbildung 1.2 A) tritt meist schon in der Kindheit und Jugend auf und ist häufig mit einer Allergie oder allergischen Komorbiditäten (siehe Abschnitt 1.3.2) assoziiert, das *Adult-onset* Asthma (Abbildung 1.2 D) manifestiert sich erst nach dem 18. Lebensjahr und ist seltener allergie-assoziiert (siehe Abschnitt 1.3.2). Hier kommen jedoch häufiger komorbide Erkrankungen der oberen

Atemwege wie z. B. eine AERD (siehe Abschnitt 1.3.5) vor. Daneben gibt es Mischformen der beiden beschriebenen Phänotypen, bei denen die Patienten/innen beginnend ein Early-onset Asthma vorweisen, das sich zu Beginn des Erwachsenenalters zurückbildet und sich erst im späteren Erwachsenenalter als Adult-onset-Asthma erneut manifestiert (Abbildung 1.2 C, Abschnitt 1.3.3) oder bis ins Erwachsenenalter bestehen bleibt (Abbildung 1.2 B) [26].

- A** Early-onset Asthma (z. B. primär - allergisch)
- B** Transiente Formen des Asthmas (z. B. persistierend allergisch und/oder eosinophil)
- C** Gemischtförmiges Asthma (z. B. Mischformen allergisch, nicht-allergisch eosinophil)
- D** Adult-onset Asthma (z. B. eosinophiles nicht-allergisches Asthma)

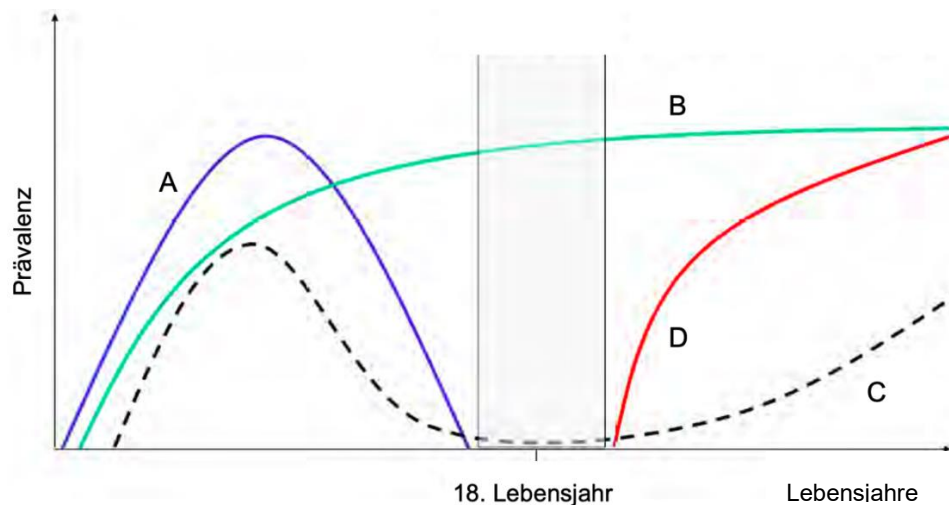


Abbildung 1.2 – Asthma-Phänotypen in Abhängigkeit vom Manifestationsalter

Dargestellt werden verschiedene Asthma-Phänotypen in Abhängigkeit von ihrer Manifestationszeit. Der Abschnitt um das 18. Lebensjahr (grau markiert) kennzeichnet einen hypothetischen Zeitraum, zu dem es noch wenig untersuchte Daten gibt. Hier sind sowohl die pathogenetischen Zusammenhänge als auch die Übergänge der Phänotypen unklar. Die S2k-Leitlinie nennt diesen Abschnitt „black box“. Die Abbildung wurde leicht verändert aus [26].

Asthma-Phänotypen lassen sich häufig nicht exakt voneinander abgrenzen, auch ein Übergang der Phänotypen ist fließend. Im folgenden Abschnitt wird eine Auswahl an Phänotypen beschrieben, denen eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt und die relevant für eine Behandlung mit den hier untersuchten Biologika sind.

### 1.3.2 Allergisches Asthma (Early-onset)

Beim allergischen Phänotyp lässt sich eine erhöhte Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Umweltallergene (Pollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze) nachweisen. Wenn dazu noch ein Allergenbezug der Asthmabeschwerden der Patienten/innen

nachweisbar ist, wird der Begriff *allergisches Asthma* verwendet [26]. Es manifestiert sich oft schon in der frühen Kindheit oder im Jugendalter (Early-onset) [49, 50] mit einer großen Variation des Schweregrades [51, 52]. Es lassen sich ein saisonales- und ein perenniales allergisches Asthma unterscheiden. Beim saisonalen Asthma besteht eine zeitlich begrenzte Symptomatik nach der Exposition z. B. von Gräserpollen, Baumpollen oder Schimmelpilzsporen. Daneben können Phasen ohne Symptome vorliegen [26]. Häufig geht ein saisonales Asthma mit einer allergischen Rhinitis und/oder Konjunktivitis einher. Beim perennialen allergischen Asthma besteht häufig eine vorherige allergische Sensibilisierung (siehe Abschnitt 1.2.2) z. B. gegen Hausstaubmilben oder Tierepithelien [26].

Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 80 % der Patienten/innen im Kindesalter und bis zu 50 % der erwachsenen Patienten/innen eine allergische Komponente ihres Asthmas vorweisen [46]. Demnach ist das allergische Asthma einer der häufigsten Phänotypen [47, 48]. Bei einem Teil der Betroffenen persistiert die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter [53-55], bei ca. 50 % bilden sich die schweren Symptome, die im Kindesalter bestanden, im Erwachsenenalter zurück [26]. In den häufigsten Fällen liegt beim Early-onset Asthma eine genetische Veranlagung vor, auch können neben dem Asthma weitere komorbide atopische Erkrankungen bestehen (wie z. B. eine allergische Rhinitis).

Risikofaktoren für persistierende schwere Verlaufsformen des allergischen Asthmas sind u. a. mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Rhinovirusinfektionen in der Kindheit und gehäufte Exazerbationen nach Allergenkontakt [56-59].

### **1.3.3 Eosinophiles nicht-allergisches Asthma (Adult-onset)**

Das eosinophile nicht-allergische Asthma tritt erst im Erwachsenenalter, nach dem 18. Lebensjahr (Adult-onset, Late-onset) auf [60] und es sind häufig Frauen betroffen [61]. Es werden Prävalenzen zwischen 2,43 % bis 6,82 % angegeben [63]. Häufig geht der Phänotyp mit schweren Verlaufsformen einher, was zu einer persistierenden klinischen Symptomatik führt. Auch ist das Ansprechen der Patienten auf OCS nur gering [7].

Pathophysiologisch liegen hohe Eosinophilenzahlen im Blut/Sputum, hohe FeNO-Konzentrationen in der Ausatemluft [62] und häufige Komorbiditäten der oberen Atemwege (z. B. CRSwNP, AERD) vor [21]. Auch bei diesem Phänotyp ist eine Allergie möglich [19].

### 1.3.4 Gemischtförmiges Asthma

Das gemischtförmige Asthma wird als Mischform eines jugendlichen allergischen Asthmas (Early-onset) mit einem eosinophilen nicht-allergischen Asthmas des Erwachsenen (Adult-onset) beschrieben (Abbildung 1.2 C). Jedoch ist auch ein Übergang der Phänotypen möglich d. h. von einem beginnend allergischen- zu einem nicht-allergischen eosinophilen Phänotyp (transientes Early-onset Asthma und Adult-onset Asthma, Abbildung 1.2 B) [64]. Auch nicht-allergische Exazerbationen können neben dem allergischen Asthma vorliegen [65].

### 1.3.5 ASS-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD)

Unter „*Aspirin exacerbated respiratory disease*“ (AERD) wird eine Erkrankung der oberen und unteren Atemwege verstanden, die folgende Charakteristika aufweist:

1. Chronische Rhinosinusitis (häufig eosinophil) mit nasalen Polypen
2. moderates bis schweres Asthma (z. B. eosinophiles Asthma)
3. Überempfindlichkeit auf ASS/NSAR bzw. Cyclooxygenase-1 (COX 1)-Hemmer

Das Syndrom wird auch als *Samter-Trias* bezeichnet, da es erstmals 1968 von Samter beschrieben wurde [66]. Bei diesem Krankheitsbild führt die Einnahme von ASS/NSAR bzw. Cyclooxygenase-1 (COX 1) -Hemmern nach einigen Minuten zur nasalen Obstruktion und nasalen Sekretion häufig gefolgt von Bronchospasmus. Auch können Exantheme und Urtikaria, Übelkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen vorkommen. Die Symptome werden chronisch und schreiten fort, unabhängig von der ASS- oder NSAR-Einnahme. Das Manifestationsalter der AERD-Patienten/innen liegt im Mittel bei ca. 35 Jahren [67] und die Prävalenzen sind erstaunlich hoch. Sie liegen bei 5,5 % bis 12,4 % in der Allgemeinbevölkerung und sind bei Patienten/innen mit schwerem Asthma mit ca. 15 % noch höher [68]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung sind besonders Frauen betroffen (60 – 70 %), auch eine positive Familienanamnese ist häufig. Patienten/innen mit Nasenpolypen weisen zu 9,96 %- und Patienten mit CRS zu 8,7 % eine komorbide AERD auf [68].

Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist wahrscheinlich ein durch COX-1-Hemmer ausgelöster veränderter Metabolismus der Arachidonsäure [69]. Infolgedessen kommt es zu einem Ungleichgewicht von bestimmten Mediatoren, wobei die proinflammatorischen Mediatoren (z. B. Leukotriene und proinflammatorische Prostaglandine) überwiegen. Dies führt zur chronischen Atemwegsentzündung mit stark erhöhten Zellzahlen von Eosinophilen,



einer Vermehrung von ECP („eosinophilic cationic peptide“, einem Marker für die eosinophile Degranulation) sowie einer Erhöhung der Typ-2-Zytokine und Cysteinyl-Leukotriene [69].

Die Behandlung der AERD besteht insbesondere bei häufigen Exazerbationen der Erkrankung aus einer adaptiven Desaktivierung mit einer ASS-Dauertherapie, auch Biologika können bei schwerer AERD eine gute therapeutische Option sein. [70].

## 1.4 Asthmatherapie

### 1.4.1 Definition der Asthmakontrolle

Insbesondere Patienten/innen mit der Diagnose eines schweren Asthmas haben trotz guter Therapieadhärenz und der Vermeidung von Risikofaktoren häufig keine suffiziente Kontrolle über ihr Asthma. Die NVL-Asthma (2020) [8] nennt „...als Grundlage der Therapie (-anpassung) (...), die Beurteilung der Asthmakontrolle maßgeblich“ und definiert drei Grade der Asthmakontrolle:

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

Eine gute Kontrolle des Asthmas bedeutet sowohl eine gute Kontrolle der aktuellen Asthma-Symptome als auch die Verhinderung einer zukünftigen Verschlechterung des Asthmas bzw. eines ungünstigen Krankheitsverlaufs.

	<b>kontrolliertes Asthma</b>	<b>teilweise kontrolliertes Asthma</b>	<b>unkontrolliertes Asthma</b>
		<b>1-2 Kriterien erfüllt</b>	<b>mindestens 3 Kriterien erfüllt</b>
<b>Symptome tagsüber</b>	≤2 x/Woche	>2x/Woche	
<b>Symptome nachts</b>	keine	Jedes Symptom	
<b>Bedarfsmedikation</b>	≤2 x/Woche	>2x/Woche	
<b>Aktivitätseinschränkung</b>	keine	Jede Einschränkung	
<b>FEV1</b>	normal	vermindert	
<b>Exazerbation</b>	keine	Mindestens 1 x/Jahr	In der aktuellen Woche

Tabelle 1.1 – Grad der Asthmakontrolle

Die oberen 4 Kriterien beziehen sich auf einen Zeitraum von 4 Wochen und entsprechen dem Schema der GINA [7]. Die unteren beiden Kriterien sind Zusatzkriterien zur erweiterten Prüfung der Asthmakontrolle. Tabelle aus [8].

## **1.4.2 Asthmastufentherapie für Erwachsene**

Ziele in der Therapie des Asthmas sind eine „...*Suppression der asthmatischen Entzündung, eine Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität, eine Beseitigung bzw. Reduktion der Atemwegsobstruktion sowie das Erreichen einer bestmöglichen Asthmakontrolle*“ [8].

Die Asthma-Therapie bei Erwachsenen unterteilt sich insgesamt in 5 Stufen:

### **1.4.2.1 Therapiestufe 1**

In Stufe 1 ist eine Therapieoption eine bedarfsorientierte Inhalation eines SABA (kurz wirksamer Beta-2-Rezeptoragonist, engl.: short-acting-beta2-agonist). Da die häufige Anwendung einer reinen SABA-Bedarfstherapie mit dem Risiko eines Verlustes an Asthma-Kontrolle, einer Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität sowie einer erhöhten Mortalität verbunden ist, wird eine Fixkombination aus einem ICS und Formoterol (LABA) seitens der GINA und der NVL Asthma (2020) empfohlen, ist jedoch nicht in Europa zugelassen [8]. Auch eine niedrig-dosierte ICS-Dauertherapie ist in dieser Stufe möglich, da sie Asthma-Exazerbationen sowie die Mortalität infolge der Erkrankung reduzieren- und die Asthmakontrolle verbessern kann [8].

### **1.4.2.2 Therapiestufe 2**

In Stufe 2 wird eine Dauertherapie mit einem niedrigdosierten ICS (Inhalativem Corticosteroid) und einer Bedarfstherapie mit einem SABA empfohlen (oder als Alternative eine reine Bedarfstherapie mit einer ICS/Formoterol-Fixkombination) [8].

### **1.4.2.3 Therapiestufe 3**

Die Asthma-Therapie in Stufe 3 ist eine Kombination eines niedrigdosierten ICS und einem LABA. Als Bedarf wird die Anwendung eines SABA oder einer fixen Kombination eines niedrigdosierten ICS mit Formoterol zur Langzeit- und Bedarfstherapie empfohlen [8].

### **1.4.2.4 Therapiestufe 4**

In Stufe 4 wird ein ICS mit mindestens einem weiteren Wirkstoff kombiniert wie z. B. ICS (mittlere bis hohe Dosis) mit einem LABA oder ICS (mittlere bis hohe Dosis) und einem LABA und LAMA. Eine Alternative ist eine Therapie mit einem ICS (mittlere bis hohe Dosis) und LABA und LTRA (Leukotrien-Antagonist) oder ICS (mittlere bis hohe Dosis) und LAMA. Die Bedarfstherapie entspricht der Therapie in Stufe 3 [8].

#### **1.4.2.5 Therapiestufe 5**

In der Stufe 5 wird bei Patienten/innen, die trotz einer dreimonatigen Behandlung mit ICS in höchster Dosis und der kombinierten Anwendung mit LABA und LAMA keine ausreichende Asthmakontrolle erreicht haben, der Einsatz von Biologika empfohlen (siehe Abbildung 1.3). Weiterhin ist der Einsatz von OCS möglich. Die Anwendung von Prednisolon wird intermittierend oder dauerhaft in der niedrigsten noch effektiven Dosis empfohlen, wenn Patienten/innen kein Biologikum erhalten können und/oder die Biologikatherapie nicht hilfreich war [8]. Zu beachten ist, dass die langfristige Einnahme von OCS vermieden werden sollte, da schwere Nebenwirkungen wie z. B. Osteoporose, Nebenniereninsuffizienz, Ulcera des Magens und des Darms sowie Diabetes mellitus auftreten können [87].

Abbildung 1.3 – Medikamentöse-Stufentherapie bei Asthma für Erwachsene

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
<b>Bedarfs-therapie:</b> Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup> oder SABA	<b>Stufe 1</b> Bedarfs-therapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup> oder SABA	<b>Stufe 2</b> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfs-therapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfs-therapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>	<b>Stufe 3</b> Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert	<b>Stufe 4</b> Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA <sup>2</sup>	<b>Stufe 5</b> Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA <sup>2</sup>  Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper
<b>Alternative in begründeten Fällen:</b> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfs-therapie mit SABA	<b>Alternative in begründeten Fällen:</b> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfs-therapie mit SABA	<b>Alternative in begründeten Fällen:</b> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfs-therapie mit SABA	<b>Alternative in begründeten Fällen:</b> ICS niedrigdosiert + LAMA <sup>2</sup> oder ICS niedrigdosiert + LTRA	<b>Alternative in begründeten Fällen:</b> ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA <sup>2</sup>	<b>Alternative in begründeten Fällen:</b> OCS (zusätzlich oder alternativ)
				<b>Zusätzlich Bedarfstherapie:</b> SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt	
<b>Asthaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten</b>					
<b>Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)</b>					

Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)

<sup>1</sup> Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)

<sup>2</sup> aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)

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

Dargestellt wird die medikamentöse Stufentherapie beim Asthma aus der NVL-Asthma (2020) [8].

## 1.5 Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

### 1.5.1 Definition und Ätiologie

Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine multifaktorielle entzündliche Erkrankung der oberen Atemwege [76]. Sie ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten/innen mit schwerem Asthma [77]. Je nach Quelle liegt bei 40 % [78] bis 70 % der Patienten/innen mit CRSwNP ein komorbides Asthma vor [79, 80].

Die erhöhte Exposition gegenüber pathogenen und kolonisierten Bakterien (z. B. Staph. aureus), eine Fehlregulation des Immunsystems, Umweltfaktoren wie Allergene, Toxine und Pathogene werden als ursächlich für die Manifestation einer CRSwNP diskutiert [81]. Auch das Mikrobiom scheint hierbei eine Rolle zu spielen [77].

### 1.5.2 Pathophysiologie

Die CRSwNP und Asthma sind pathophysiologisch eng miteinander verknüpft (siehe Abschnitt 1.2.1). Sowohl bei der CRSwNP als auch bei Asthma wird das Epithel durchlässiger (epitheliale Barrierestörung), wodurch das Eindringen von Pathogenen begünstigt wird. Infolge der angestoßenen entzündlichen Mechanismen lässt sich in ca. 80 % der Fälle in der europäischen Bevölkerung eine Typ-2-Entzündung nachweisen [44, 82, 83] (siehe Abschnitt 1.2.2, Abbildung 1.1). Insbesondere hohe Spiegel von Gesamt-IgE, ECP, hohe Zellzahlen von Eosinophilen und IgE gegen Staphylokokkus aureus gehen mit hohen Rezidivraten der Erkrankung einher. Beim Bestehen eines komorbiden Asthmas führt dies häufig wechselseitig zu einer höheren Krankheitslast des Patienten/der Patientin mit häufigen Symptomen der nasalen Polyposis- und einem schwerer zu behandelndem Asthma [84].

### 1.5.3 Histologie

Mittels Endoskopie und/oder radiologischem Nachweis des nasalen polypös-hyperplastischen Gewebes kann die CRS als Polyposis nasi (PN) bzw. als CRS *mit* (cum) Nasenpolypen (CRScNP) oder engl.: with (CRSwNP) phänotypisiert werden [77]. Histologisch betrachtet sind Polypen gutartige, blass-graue, ödematöse, manchmal auch fibrös-gestielte Ausstülpungen aus dem mittleren Nasengang, dem Siebbein oder der mittleren Nasenmuschel [85]. Mit einer Häufigkeit von 65 % bis 90 % ist der eosinophile Polyp am weitesten verbreitet [85].

### 1.5.4 Diagnostik

Die Diagnose der CRSwNP erfolgt in der *S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (2017)* [77] und dem aktuellen europäischen Positionspapier (EPOS 2023) [76] nach folgenden klinischen Parametern:

- *2 Hauptsymptome (Gesichts-/Kopfdruck, nasale Obstruktion, Hyposmie/Anosmie oder eitrige Nasensekretion) oder*
- *1 Hauptsymptom und 2 Nebensymptome (Kopfschmerz, Fieber, Husten, Abgeschlagenheit und Ohrdruck),*
- *im Zeitraum von >12 Wochen.*

### 1.5.5 Therapie

Die Standardtherapie der CRSwNP besteht aus INCS, insbesondere Mometasonfuroat. Auch die zusätzliche Anwendung von Nasenspülungen mit physiologischer Kochsalzlösung kann angewendet werden. Bei unzureichendem Ansprechen des Patienten oder der Patientin auf die beschriebene Therapie können kurzzeitig OCS eingesetzt werden. Hier ist zu beachten, dass OCS (wie auch beim Asthma) nur kurzfristig (max. 3 Wochen) angewendet werden sollten, da bei langfristiger Anwendung schwere Nebenwirkungen möglich sind (siehe Abschnitt 1.4.2, Therapiestufe 5). Im Falle eines Scheiterns der medikamentösen Therapie sind daher auch chirurgische Maßnahmen z. B. als Functional-Endoscopic Sinus Surgery, FESS oder Polypektomie angezeigt [86]. Im November 2022 wurde ein aktualisiertes Kapitel („*Therapie der CRScNP mit Biologika*“) der *S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (2017)* veröffentlicht. Hier können „*Biologika bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRScNP bei fehlender Krankheitskontrolle\* als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden erwogen werden* (..)“ [87].

\* Patienten/innen mit „*fehlender Krankheitskontrolle*“ erfüllen gemäß der *S2k-Leitlinie* die folgenden Voraussetzungen (alle Punkte müssen zutreffen):

- *Schwere unkontrollierte CRSwNP*
- *Alter  $\geq 18$  Jahre*
- *Dauertherapie mit intranasalen Glukokortikoiden (INCS)*
- *Keine ausreichende Krankheitskontrolle mit OCS und/oder chirurgischem Eingriff (Dupilumab/Mepolizumab), keine ausreichende Kontrolle durch INCS (Omalizumab).*

## 1.6 Biomarker

Anhand der initialen Asthma-Diagnostik lässt sich noch kein Hinweis für den zugrunde liegenden Endotyp des Asthmas finden, dies ist infolge bestimmter Biomarker möglich. Unter einem *Biomarker* wird ein „messbarer Indikator bezüglich des Vorliegens von Krankheit oder Gesundheit verstanden, der im Zusammenhang mit pathologischen Prozessen auftritt und dem ein diagnostischer und/oder prognostischer Nutzen zugeschrieben wird“ [88].

Ein *idealer* Biomarker wird beschrieben als: niederinvasiv, spezifisch, sensitiv, einfach zu beschaffen, kostengünstig und hochgradig reproduzierbar. Darüber hinaus sollte ein Biomarker mit charakteristischen klinischen Merkmalen zusammenhängen und nicht durch andere Krankheiten beeinflusst werden [89]. Bei der Asthma-Phänotypisierung bzw. Endotypisierung ist insbesondere die gemeinsame Betrachtung mehrerer Biomarker von Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Biomarker bestimmt:

### 1.6.1 Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO)

NO (Stickstoffmonoxid) wird durch die NO-Synthase (NOS) gebildet, wenn L-Arginin in L-Citrullin umgewandelt wird [91, 92]. NO ist ein Gas, das physiologisch in der Ausatemluft vorkommt und u. a. regulatorische und modulatorische Funktionen besitzt [144]. Es gibt verschiedene Isoformen des Enzyms (NOS), wobei es sich in den Atemwegen um die induzierbare NOS (iNOS) handelt, die am Epithel der Atemwege lokalisiert ist. Sie wird vor allem durch inflammatorische Typ-2-Zytokine wie IL-4 und IL-13 induziert (siehe Abschnitt 1.2.2). Daher gilt ein erhöhter FeNO-Wert als Biomarker der Atemwegsentzündung [91, 92]. Bei Patienten/innen mit Asthma scheint die FeNO-Konzentration in den Atemwegen sogar mit dem Schweregrad der Atemwegsentzündung zu korrelieren, demnach kann die aktuelle FeNO-Konzentration auch als Verlaufsparemeter der Atemwegsentzündung genutzt werden [93]. Die NVL-Asthma (2020) gibt keine klare Empfehlung für die Messung der FeNO-Konzentration in der Ausatemluft der Patienten/innen in der Diagnostik des Asthmas. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass erhöhte FeNO-Werte „...die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthmas erhöhen...“ [8]. Die S2k-Leitlinie (2023) empfiehlt die zusätzliche Bestimmung der FeNO-Konzentration im Rahmen der Asthma-Diagnostik zur „Diagnosesicherung als auch zur Therapie-Planung von Asthma.“ [26]. Auch die Grenzwerte erhöhter FeNO-Konzentrationen unterscheiden sich in den Leitlinien. Für die Diagnose des Asthmas sind nach Angaben der internationalen ATS/ERS-Leitlinien (2014) Werte  $\geq 50$  ppb erforderlich [9], die GINA sieht erhöhte FeNO-Konzentrationen von  $>20$  ppb als Hinweis für



eine Typ-2-Entzündung [7]. Die Höhe der FeNO-Konzentration scheint auch zwischen den Asthma-Phänotypen unterschiedlich zu sein, demnach könnte der FeNO-Wert auch in der Phänotypisierung des Asthmas nützen. Bei Patienten/innen mit einem Adult-onset Asthma sind die FeNO-Werte deutlich höher als bei Patienten mit einem allergischen Asthma (Early-onset) [94]. Außerdem wurden verschiedene Faktoren identifiziert, die die FeNO-Werte des Patienten oder der Patientin beeinflussen können. Beispielsweise sind Alter, Körpergröße und Geschlecht unbeeinflussbare Faktoren [95]. Beeinflussbare Faktoren sind dagegen z. B. Medikamente, die die Atemwegsentzündung hemmen wie ICS oder OCS [96] und FeNO reduzieren, unbehandelte entzündliche Erkrankungen der oberen Atemwege (wie die CRSwNP) oder Tabakrauch können den FeNO-Wert deutlich erhöhen.

### 1.6.2 Eosinophilenzahl im Blut

Die Bestimmung der absoluten Eosinophilenzahl im Differentialblutbild kann hinweisend für ein eosinophiles nicht-allergisches Asthma sein und ist als Verlaufsparemeter bei einer Biologikabehandlung wichtig [97, 98]. Erhöhte Eosinophile (Eosinophilie) korrelieren häufig mit einer Hyperreagibilität der Atemwege [99, 100] und können auf eine bevorstehende Exazerbation der Erkrankung hinweisen [101-103]. Die Grenzwerte für erhöhte Eosinophilenzahlen sind in den Leitlinien und Zulassungsstudien der Biologika nicht einheitlich. Die Zulassungsstudien für Asthma-Biologika setzten unterschiedliche Grenzwerte je nach antikörperbasierter Therapie (z. B. Mepolizumab  $\geq 150$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  Blut, Benralizumab  $\geq 300$  Eosinophile/ $\mu\text{l}$  Blut). Eine Studie von *Hartl et al.* (2020) definierte nach Ausschluss von Faktoren, die die Eosinophilenzahlen erhöhen, eine Zellzahl von medianen 120 (30-330) Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut bei erwachsenen gesunden Männern *ohne Asthma* und von medianen 100 (30-310) Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut bei erwachsenen gesunden Frauen *ohne Asthma* als physiologisch [105]. Bei einer Eosinophilenzahl  $\geq 300$  Zellen/ $\mu\text{l}$  Blut bei Erwachsenen ist eine Bluteosinophilen-Vermehrung wahrscheinlich [26]. Analog zum FeNO-Wert sind die Zellzahlen von Eosinophilen bei Patienten/innen mit schwerem eosinophilem Asthma höher als bei Patienten/innen mit allergischem Asthma [94]. Bei Biologika-naiven Patienten/innen kann eine Eosinophilie ein wichtiger Marker für einen möglichen Therapieerfolg mit der Behandlung von Anti-IL-5/R-Biologika (Mepolizumab und/oder Benralizumab) [106], Anti-IL-4R-Biologika (Dupilumab) [101] oder Anti-IgE-Biologika (Omalizumab) [107] sein. Zu beachten ist, dass der Nachweis erhöhter Zellzahlen von Eosinophilen auch bei Autoimmunerkrankungen, anderen atopischen Erkrankungen und parasitären Infektionen auftreten können. Auch sind die Zahlen der Eosinophilen im Blut abhängig von der Jahreszeit

[110]. Wie auch beim FeNO-Wert kann die Behandlung des Patienten mit ICS und OCS die Zahl der Eosinophilen reduzieren [111].

### **1.6.3 Allergie und IgE-Konzentration**

Die NVL-Asthma (2020) empfiehlt mit hohem Konsens eine allergologische Stufendiagnostik bei jedem Patienten und Patientin in der initialen Diagnostik eines Asthmas und bei Verdacht auf eine Allergie. Die Stufendiagnostik beinhaltet eine Anamnese, einen Hauttest (z. B. Prick-Test), die Bestimmung von Spezifischem- und Gesamt-IgE im Serum, eine Provokationstestung und diagnostische Expositionskarenz [8].

Insbesondere bei allergischem Asthma ist eine Bereitschaft zur Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Allergene aus der Umwelt hinweisend [26] (siehe Abschnitt 1.3.2). Die Messung der Gesamt-IgE-Konzentration ist für die Planung einer Anti-IgE-Therapie (z. B. Dosierung des Antikörpers) hilfreich [113, 114]. Als Biomarker wird die Messung des Gesamt-IgEs im Blut wenig genutzt. Ursächlich ist die fehlende prädiktive Fähigkeit für das Ansprechen auf eine biologische Behandlung [115]. Dennoch spielen erhöhte Gesamt-IgE-Konzentration im Serum und in der Schleimhaut bei Patienten mit CRSwNP eine wichtige Rolle. Hier ist insbesondere die polyklonale IgE-Vermehrung infolge von Superantigen-Stimulationen bei der CRSwNP wichtig [117].

## 1.7 Monoklonale Antikörper (Biologika)

### 1.7.1 Definition

Die EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR (EMA) [118] definiert Biologika als „...großmolekulare, aktive Wirkstoffe einer biologischen Quelle, die als biologisch-medizinische Substanzen *in vivo* und in der Regel therapeutisch eingesetzt werden.“

Biologika (Biologicals) sind eine heterogene Gruppe von therapeutisch eingesetzten Proteinen, die biotechnologisch hergestellt werden. Die Gemeinsamkeit der unterschiedlichen Biologika ist, dass sie aus lebenden zellulären Kulturen (z. B. Bakterien, tierischen Zellen, Pilzen, Blut) gewonnen werden. Zu den bekannten Biologika gehören vor allem monoklonale Antikörper (mAK), aber auch rekombinante Proteine, Vaccine und Allergene, Blut- und Plasmaprodukte. Im Vergleich zu kleinen chemischen Stoffen bestehen Biologika aus großen und häufig komplexen Molekularstrukturen [118].

### 1.7.2 Antikörper für schweres Asthma

Bisher (Mai 2022) wurden fünf mAK (Omalizumab (Anti-IgE), Mepolizumab und Reslizumab (Anti-IL-5), Benralizumab (Anti-IL-5/R), Dupilumab (Anti-IL-4R)) aus drei Biologika-Klassen (Anti-IgE, Anti-IL-5/R, Anti-IL-4R) in Deutschland zur Behandlung des schweren Asthmas bei Erwachsenen zugelassen [26]. Nachfolgend werden die Biologika beschrieben, die in der Arbeit untersucht wurden.

### 1.7.3 Omalizumab (Anti-IgE)

*Omalizumab* ist ein humanisierter gegen *IgE* gerichteter monoklonaler Antikörper [119]. Bei *IgE* handelt es sich um einen Antikörper, der eine Schlüsselrolle bei der Typ 1 Allergie (Soforttyp) spielt. Sie ist charakteristisch für Patienten mit primär allergischem Asthma (Early-onset). Wie im Abschnitt 1.2.2 beschrieben, bindet nach vorausgegangener allergischer Sensibilisierung das jetzt spezifische *IgE* an den hochaffinen Rezeptor ( $Fc\epsilon RI$ ) auf Effektorzellen (z. B. Mastzellen, APZ, Basophilen), anschließend kommt es zur *IgE*-Quervernetzung und massiven Ausschüttung der proinflammatorischen Mediatoren.

*Omalizumab* fängt freies IgE ab (mit der Bildung vom Omalizumab-IgE-Immunkomplexen) und verhindert so die Bindung des IgEs an den hochaffinen Rezeptor (FcεRI) auf Mastzellen, Basophilen und APZ, sodass die überschießende Degranulation von proinflammatorischen Mediatoren verhindert wird [120]. Infolge senkt sich mit der Zeit auch die Expression von IgE-Rezeptoren auf den Effektorzellen. Auch eine Kreuzvernetzung kann vermieden werden, da bereits Rezeptor gebundenes IgE von Omalizumab nicht beeinflusst wird [119].

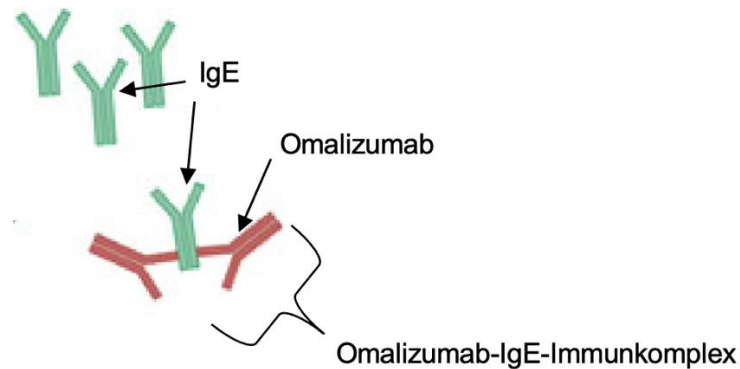


Abbildung 1.4 – Wirkung von Omalizumab

Dargestellt wird die Wirkung von Omalizumab: Der mAK bindet zirkulierendes freies IgE und senkt so die Expression von IgE-Rezeptoren auf seinen Effektorzellen. Zur genauen Wirkung von Omalizumab siehe auch Text.

In Deutschland wurde Omalizumab als erster mAK im Jahr 2005 von der EMA zugelassen als „...Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma (...), die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion ( $FEV1 < 80\%$ ) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten“ [125].

Neben dem Allergienachweis mit erhöhten IgE-Gesamtkonzentrationen, können erhöhte Eosinophilenzahlen im Blut ( $\geq 260$  Zellen/ $\mu$ l) und erhöhte FeNO-Werte ( $\geq 20$  ppb) Hinweise für eine Omalizumab-Wirksamkeit sein [107, 122].

Im August 2020 hat die EMA Omalizumab ebenfalls „.....als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP (...) zugelassen, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird“ [125].

Mehrere Studien berichteten, dass Omalizumab die Größe von Polypen reduzierte und die Lebensqualität von CRSwNP- Patienten/Patientinnen signifikant verbessern konnte [123, 124]. Als häufigste Nebenwirkungen der Therapie werden Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle angegeben [125]. Zudem wird auf das Risiko für anaphylaktische Reaktionen, arterielle embolische Ereignisse, eine Verminderung der Zahl der Thrombozyten, parasitäre Infektionen und das Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes hingewiesen [125].

#### 1.7.4 Mepolizumab und Benralizumab (Anti-IL-5/R)

*Mepolizumab* (Anti-IL-5) ist ein gegen IL-5 gerichteter Antikörper. Infolge der Blockade des freien IL-5 kommt es zu einer Inhibition der Reifung und Aktivierung Eosinophiler sowie einer Reduktion der Eosinophilenzahlen im peripheren Blut und in der Lunge.

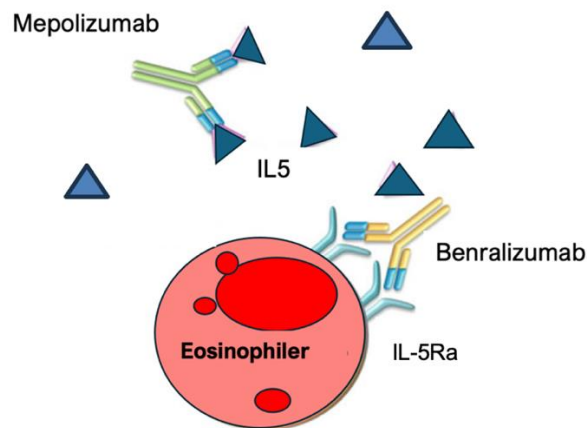


Abbildung 1.5 – Wirkung von Mepo/-Benralizumab

Stark vereinfachte Darstellung der Wirkung von Mepolizumab und Benralizumab: Infolge der Blockade des freien IL-5 kommt es zu einer Reduktion der Eosinophilen im peripheren Blut und in der Lunge (Mepolizumab). Benralizumab bindet spezifisch an den IL-5-Rezeptor (IL-5Ra), anschließend kommt es zu einer zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) und Reduktion der Entzündung.

*Benralizumab* (Anti-IL-5-R) bindet spezifisch an den IL-5-Rezeptor [126]. Anschließend kommt es zu einer antikörperabhängigen und zellvermittelten Zytotoxizität (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*, ADCC). Innerhalb von 24 Stunden reduzieren sich die Eosinophilen im peripheren Blut, im Knochenmark und in den Atemwegsschleimhäuten (-96 %) [127-129].

Die EMA hat Mepolizumab „...als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zugelassen [118]. Seitens der GINA sollte „...ein Nachweis von >300 Eosinophilen/ $\mu$ l Blut in den letzten 12 Monaten angestrebt werden, um das Vorhandensein eines eosinophilen Asthmas zu verifizieren“ [7, 10]. Da OCS die Zahl der Eosinophilen im Blut verringert [110], wird zusätzlich empfohlen bei langfristiger OCS-Einnahme einen Anti-IL-5/R-Antikörper bereits bei einem Nachweis von >150 Eosinophilen/ $\mu$ l Blut einzusetzen [8]. Seit November 2021 ist Mepolizumab außerdem zur Behandlung der schweren CRSwNP zugelassen. Die EMA schreibt „...*Mepolizumab (Nucala)* ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ [118].

### **1.7.5 Dupilumab (Anti-IL-4R)**

*Dupilumab* ist ein gegen die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors (IL-4R) gerichteter mAK. Da die Alpha-Untereinheit auch Teil des IL-13-Rezeptors (IL-4R/IL-13R) [133] ist, blockiert Dupilumab nicht nur den IL-4-, sondern auch den IL-13-Signalweg. IL-13 besitzt ähnliche Funktionen wie IL-4, sodass kompensatorische Hochregulationen durch IL-13 infolge einer IL-4 Blockade verhindert werden (siehe Abschnitt 1.2.2). Die EMA hat Dupilumab für „schweres Asthma bei Patienten ab 6 Jahren, deren Asthma durch eine geeignete Kombinationstherapie (inhalative hochdosierte Kortikosteroide plus ein anderes Arzneimittel zur Vorbeugung von Asthma) nicht angemessen kontrolliert wird. Dupixent wird zusätzlich zur Erhaltungstherapie gegeben und ist nur zur Behandlung von Patienten angezeigt, die eine als „Typ2-Inflammation“ bezeichnete Entzündung der Atemwege aufweisen“ [135]. Dupilumab konnte bei unkontrolliertem schwerem Asthma die Anzahl an Exazerbationen senken, den Bedarf an OCS reduzieren sowie die Lungenfunktion und Lebensqualität verbessern [101, 134].

Im November 2019 wurde Dupilumab als erster mAK für die schwere CRSwNP bei erwachsenen Patienten zugelassen „... zusätzlich zu einer lokalen Behandlung mit Kortikosteroiden (...), wenn andere Behandlungen nicht ausreichend wirksam waren“ [135].

Unter einer Dupilumab-Therapie kann es zu einem transienten Anstieg der Eosinophilen im Blut kommen, wobei trotzdem eine gute Asthmakontrolle vorliegen kann [108]. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind eine Reaktionen an der Injektionsstelle, Bindehautentzündung, Lidrandentzündung und ein oraler Herpes [135].

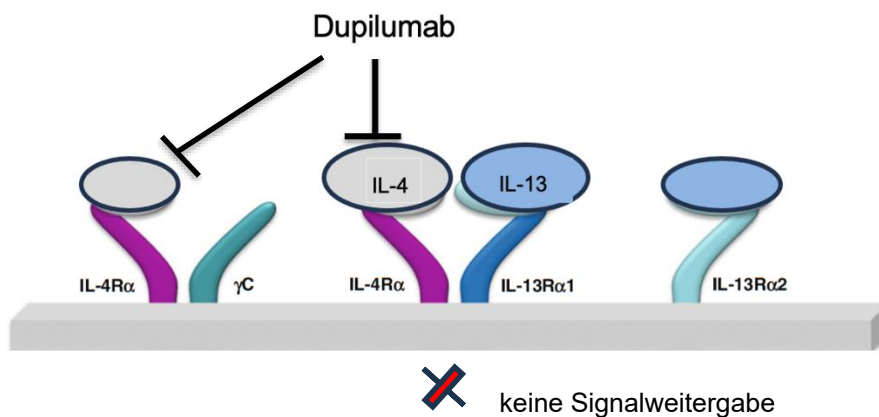


Abbildung 1.6 – Wirkung von Dupilumab

Dargestellt wird die Wirkung von Dupilumab. Der mAK hemmt den IL-4-Rezeptor (IL-4R) und indirekt den IL-13-Rezeptor (IL-4R/IL-13R) und blockiert so den IL-4- und IL-13-Signalweg. Dupilumab ist ein humaner mAK, der IL-4 und IL-13 hemmt. Dupilumab bindet spezifisch an die IL-4Rα-Untereinheit des gemeinsamen IL-4- und IL-13-Rezeptorkomplexes, dies führt zur Hemmung der Signalkaskade und zur Hemmung der Typ-2-Entzündung.

## 1.8 Zielsetzung

Die CRSwNP gehört zu den häufigsten Komorbiditäten bei Patienten/innen mit schwerem Asthma. Beiden Atemwegserkrankungen liegt pathophysiologisch häufig eine Typ-2-Entzündung zugrunde, sodass Biologika, die sich bei schwerem Asthma als hilfreich erwiesen haben, auch für die Indikation der CRSwNP untersucht wurden und sich mittlerweile eine Wirksamkeit bei Omalizumab, Dupilumab, Mepolizumab bestätigt hat. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen in dieser Arbeit lagen diese Studiendaten und auch eine Zulassung für die Indikation der Nasalpolypen noch nicht vor. Ziel dieser Arbeit war es, die klinische Wirksamkeit von Biologika (Anti-IgE, Anti-IL-5/R, Anti-IL-4R) auf nasale Symptome bei denjenigen Patienten/innen zu untersuchen, die aufgrund eines schweren Asthmas mit mACh behandelt wurden und bei denen gleichzeitig eine CRSwNP vorlag.

### 1.8.1 Primäre Endpunkte

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet (*primäre Endpunkte*):

1. Verbessern Biologika (Anti-IgE, Anti-IL-5/R, Anti-IL-4R) die nasalen Symptome bei Patienten/innen mit schwerem Asthma und komorbider CRSwNP?
2. Ist die Verbesserung der nasalen Symptome infolge der Biologikabehandlung vergleichbar mit der Verbesserung der pulmonalen Symptome oder gibt es ein differenzielles Ansprechen der oberen und unteren Atemwege?
3. Unterscheiden sich die Biologika (Omalizumab, Benralizumab/Mepolizumab, Dupilumab) bezüglich ihrer Wirksamkeiten auf die oberen und unteren Atemwege bei einem direkten Vergleich?

### 1.8.2 Sekundäre Endpunkte

Folgende *sekundäre Endpunkte* wurden untersucht:

- Kann infolge der Biologikabehandlung eine OCS-Therapie reduziert werden?
- Kann die CRSwNP ein Hinweis auf einen eigenen Asthma-Phänotyp sein?



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Material: Scores, Tests und Geräte

#### 2.1.1 Symptomscores

- Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (SNOT-20 GAV)
- Asthmakontrolltest (Asthma Control Test, ACT)
- Visuelle Analogskala (VAS-nasale Symptome)
- Visuelle Analogskala (VAS-gesamte Symptome)

#### 2.1.2 FeNO-Test

- Fraktioniertes ausgeatmetes Stickstoffmonoxid (FeNO): Gerät NIOX Vero® der Firma Aerocrine (Bad Homburg, Deutschland)

#### 2.1.3 Prick-Testlösung

1	Positive Kontrolle: Histamin 1:100	2	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
3	Negative Kontrolle: NaCl 0,9%	4	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
5	Katze	6	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
7	Hund	8	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
9	Gräsermix	10	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
11	Alternaria	12	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
13	Glaskraut (Parietaria)	14	ALK Abello; Hørsholm, Dänemark
15	Cladosporium	16	Allergopharma;Reinbek,Deutschland
17	Aspergillus	18	Allergopharma;Reinbek,Deutschland
19	Birke	20	Allergopharma;Reinbek,Deutschland
21	Hasel	22	Allergopharma;Reinbek,Deutschland
23	Erle	24	Allergopharma; Reinbek
25	Blatella	26	Leti; Witten, Deutschland
27	Dermatophagoides pteronyssinus	28	Stallergenes; Antony, Frankreich
29	Dermatophagoides farinae	30	Stallergenes; Antony, Frankreich
31	Olive	32	Stallergenes; Antony, Frankreich
33	Zypresse	34	Stallergenes; Antony, Frankreich
35	Plantane	36	Stallergenes; Antony, Frankreich
37	Beifuß (Artemisia)	38	Stallergenes; Antony, Frankreich

#### 2.1.4 Lungenfunktion

- Bodyplethysmographie des Herstellers Jäger, Body, Würzburg

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn der Datensammlung festgelegt. Es wurden Patienten/innen mit schwerem Asthma in die Analyse der Arbeit aufgenommen, die ebenfalls ihre Zustimmung für die Aufnahme in das prospektive deutschlandweite Register für schweres Asthma (*German Asthma Net* (GAN) – Register) gaben. Das GAN-Register war von der Ethik-Kommission Mainz (federführend) und der lokalen Ethikkommission der LMU München genehmigt (*Nummer des Ethikvotums 21-0436*). Zusätzlich musste bei den Patienten/innen eine fachärztlich diagnostizierte komorbide CRSwNP vorliegen.

Es wurden keine Patienten/innen in die Studie aufgenommen, die mit mehr als einem Biologikum (z. B. duale Biologikatherapie) behandelt wurden oder bei denen eine Polypektomie innerhalb eines Zeitraums von < 12 Monaten erfolgt war. Alle Patientendaten mussten zu Beginn (-4 bis 0 Wochen vor der ersten Antikörpergabe) und nach 6 Monaten (+/- 4 Wochen) Behandlung verfügbar sein.

### 2.2.2 Datensammlung und Datenanalyse

Es wurde eine *retrospektive Datenanalyse* von Patienten/innen aus München durchgeführt, die im Zeitraum von 2018 bis 2020 aufgrund eines schweren unkontrollierten Asthmas eine Biologikatherapie begannen oder das Biologikum wechselten und bei denen gleichzeitig die Diagnose einer CRSwNP vorlag. Die Patientendaten wurden im Rahmen der ambulanten pneumologischen Routinebehandlung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München erhoben, wobei die Biologika den Patienten/innen durch den behandelnden Arzt/Ärztin ausschließlich aus klinischen Gründen im Rahmen des schweren Asthmas verordnet wurden. Die Zulassungskriterien der Biologika durch die EMA sowie die Verabreichung und Dosierung gemäß dem Hersteller wurden beachtet.

Nach Abschluss der Datentabelle wurden die Befunde von 60 Patienten/innen analysiert. Von den 60 Probanden/innen wurden die Daten von 10 aus den folgenden Gründen nicht in die Analyse aufgenommen:

5 Probanden/innen (2 Probanden mit einem Anti-IgE-Antikörper und 3 Probandinnen mit einem Anti-IL-5/R-Antikörper) wurden aufgrund fehlender Patientenfragebögen ausgeschlossen, 3 Probanden/innen (mit einem Anti-IL-4R-Antikörper) hatten zum Zeitpunkt der Schließung der Datentabelle den 6-Monats-Zeitpunkt noch nicht erreicht.

2 Probanden schlossen die Behandlung mit dem mAK aufgrund von Nebenwirkungen nicht ab:

- 1 Proband beendete die Benralizumab-Behandlung nach drei Injektionen aufgrund von Kopfschmerzen, die wiederholt nach der Anwendung auftraten.
- 1 Proband beendete die Dupilumab-Behandlung nach 3-monatiger Behandlung aufgrund einer Hypereosinophilie und Husten. Diese Symptomatik war durch Prednisolon-Gabe regredient und führte zu einer Depletion der Bluteosinophilen und einer Reduktion des Hustens.

Die Daten des Antikörpers *Reslizumab* (Anti-IL-5) wurden aus der Studie ausgeschlossen, da die Anzahl an Probanden/innen, die mit Reslizumab behandelt wurden, zu gering war.

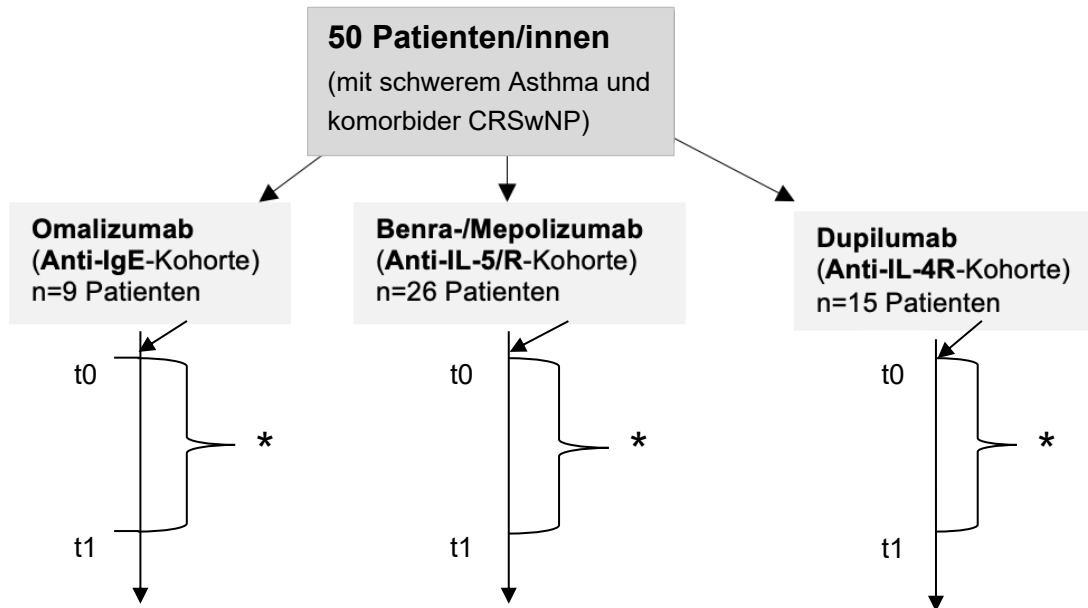
Die alleinige Datenmenge des Antikörpers *Mepolizumab* (Anti-IL-5) und *Benralizumab* (Anti-IL-5R) war ebenfalls zu gering. Da Mepolizumab und Benralizumab zur gleichen Antikörperklasse gehören und ihre Wirkung über den Anti-IL-5-Signalweg ausüben, wurden die Patientendaten zusammengefasst (Anti-IL-5/R-Kohorte).

Insgesamt konnten die Daten von 50 Probanden/innen mit schwerem Asthma und komorbider CRSwNP in die Analyse aufgenommen werden. Die Datenevaluation fand an zwei Routineterminen der Patienten/innen im Klinikum und im Intervall von 6 Monaten statt. Um Ausgangswerte der Patienten/innen zu erhalten, wurde der erste Termin (t0) kurz vor Beginn der ersten Biologikagabe ausgemacht. Der zweite Termin (t1) diente der Evaluation des Therapieverlaufs nach 6-monatiger Biologikabehandlung.

Die Patienten/innen wurden entsprechend ihrem Biologikum einer von drei Kohorten zugeteilt:

1. Anti-IgE-(Omalizumab-) Kohorte, n=9 Probanden/innen
2. Anti-IL-5/R-(Benra-/Mepolizumab) Kohorte, n=26 Probanden/innen
3. Anti-IL-4R-(Dupilumab) Kohorte, n=15 Probanden/innen

Abbildung 2.1 – Ablauf der Datensammlung



\* Intervall von 6 Monaten,

t0 = Zeitpunkt vor Beginn der Biologikabehandlung,

t1 = 6 Monate nach Beginn der ersten Biologikabehandlung

➔ Erstgabe *Omalizumab* (Anti-IgE), *Benra/- Mepolizumab* (Anti-IL-5/R), *Dupilumab* (Anti-IL-4R)

n=Anzahl der Patienten/innen in der Kohorte

Dargestellt wird der Ablauf der Datensammlung an den Zeitpunkten t0 und t1. Der erste Zeitpunkt t0 fand kurz vor Beginn der Biologikabehandlung statt. Der Patient und die Patientin führte ein Anamnesegespräch mit dem behandelnden Arzt/Ärztin und beantwortete die in Tabelle 2.1 aufgeführten Fragen. Wenn der Patient/die Patientin OCS einnahm, wurde die tägliche Dosis dokumentiert. Der SNOT-20 GAV, der ACT und die VAS (nasal- und gesamte Symptome) wurden vom Patienten/in ausgefüllt. Im Rahmen der klinischen Routine-Diagnostik wurde eine Lungenfunktionsprüfung, ein FeNO-Test, eine Blutentnahme und ein Prick-Test durchgeführt. Nach 6-monatiger Biologikabehandlung (t1) wurde der Patient/in erneut nach der Einnahme von OCS befragt, die Lungenfunktion getestet, ein FeNO-Test durchgeführt und die Scores und VAS erneut vom Patienten ausgefüllt.

### 2.2.3 Zeitpunkte t0 und t1

Im Rahmen des klinischen Routinetermins der Patienten/innen wurde am Zeitpunkt t0 ein Anamnesegespräch mit dem behandelnden Arzt/Ärztin geführt. Für die vorliegende Arbeit waren u. a. die Fragen nach der Einnahme und Dosis/Tag von OCS und die Abfrage der in Tabelle 2.1 angegebenen Fragen wichtig. Außerdem wurde eine Lungenfunktionsmessung (Bodyplethysmographie), ein FeNO-Test, ein Pricktest sowie eine Blutentnahme (Dokumentation der IgE-Gesamtkonzentration und der Eosinophilenzahlen) durchgeführt. Zusätzlich wurden die Patienten/innen gebeten, die Symptome mithilfe von Symptomscores (SNOT-20 GAV, ACT) und visuellen Analogskalen (VAS-nasale Symptome und VAS-gesamte Symptome) einzuordnen.

Nach 6-monatiger Biologikabehandlung (t1) wurde erneut ein Anamnesegespräch geführt, die Lungenfunktion getestet und FeNO in der Ausatemluft der Patienten/innen gemessen. Zur Verlaufsbeurteilung füllte den die Patienten/innen wiederholt den SNOT-20 GAV, den ACT und die VAS-nasale Symptome und VAS-gesamte Symptome aus.

1. Wurden Sie aufgrund des Asthmas bereits mit einem Biologikum behandelt?
2. Rauchen Sie aktuell *oder* haben Sie in der Vergangenheit geraucht?
3. Leiden Sie unter einer Allergie? Wurde bei Ihnen eine Polysensibilisierung gegen häufige Allergene durchgeführt? Sind innerhalb ihrer Familie allergische Erkrankungen bekannt?
4. In welchem Alter hat sich Ihr Asthma manifestiert?
5. Reagieren Sie allergisch auf ASS (z. B. Aspirin) oder NSAR?
6. Wie oft benötigen Sie orale Glukokortikoide (Dosis/Tag)?
7. Wurden Sie schon einmal aufgrund der nasalen Polypen operiert? Wann war Ihre letzte Polypen-Operation?

Tabelle 2.1 – Anamnestiche Fragen

Die Fragen wurden den Probanden/innen im Anamnesegespräch vor Beginn der Biologikabehandlung (t0) ausgehändigt. Sie dienen der diagnostischen Einordnung der Symptome und der Erfassung möglicher Störfaktoren.

## 2.3 Beschreibung der Symptomscores

### 2.3.1 Visuelle Analogskalen (VAS)

Bei einer visuellen Analogskala handelt es sich um eine Skala, auf der die Patienten/innen die aktuellen Beschwerden der nasalen- und/oder asthmatischen Symptome angibt. Die VAS reicht von 0 (=keine Beschwerden) bis 10 (=stärkste vorstellbare Beschwerden). Der Proband/ die Probandin erhielt dabei nur die in Abbildung 2.2 (A) dargestellte VAS. Die Patienten/innen füllten die VAS vor (t0) und 6 Monate nach Beginn der Therapie (t1) aus. Durch die wiederholte Dokumentation half die Skala den Verlauf der Symptombelastung und Wirksamkeit der Biologika-Therapie zu analysieren. Der Punkt auf der VAS, den der Patient/die Patientin gewählt hat, wurde bei der Auswertung einem Zahlenwert zugeordnet (Abbildung 2.2 (B)). Bei der Auswertung der VAS wurden

- 0 als keine Beschwerden definiert,
- 1 - 3 als leichte Beschwerden definiert,
- 4 - 6 als moderate Beschwerden definiert,
- 7 - 10 als starke Beschwerden definiert.

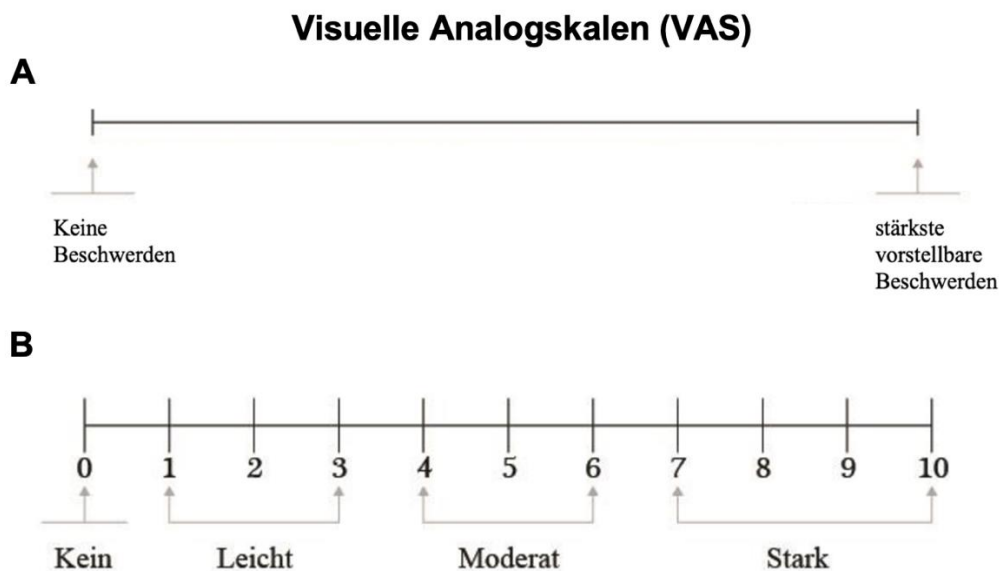


Abbildung 2.2 – Visuelle Analogskala (VAS)

Dargestellt ist in (A) eine Visuelle Analogskala (VAS) und in (B) eine Auswertungsskala mit Zahlenwerten. Die Patienten/innen erhalten nur die in (A) abgebildete VAS und wählen einen Punkt auf der Linie zwischen 0 (= keine Beschwerden) bis 10 (= stärkste vorstellbare Beschwerden), anschließend wird der Punkt einem Zahlenwert zugeordnet (B).

### 2.3.2 Asthmakontrolltest (ACT)

Um die Veränderung der Asthmakontrolle infolge der Biologikabehandlung zu messen, wurde der Asthmakontrolltest (ACT) verwendet. Der ACT beinhaltet 5 Fragen, bei denen pro Frage jeweils in gleicher Gewichtung fünf mögliche Antworten zur Auswahl stehen.

Im ACT reicht die Skala von 1 (schlecht kontrolliert) bis 5 (gut kontrolliert). Je höher die Punktzahl, umso besser die Asthmakontrolle. Der Test bezieht sich auf eine Zeitspanne von vier Monaten. Nach Summierung der einzelnen Punkte ergibt sich eine Endpunktzahl, die maximal 25 Punkten betragen kann [136, 137]. Die Patienten/innen füllten den ACT vor (t0) und 6 Monate nach Beginn der Therapie (t1) aus.

Folgende fünf Fragen sind im ACT enthalten, die sich auf die letzten 4 Wochen beziehen:

1. Wie oft hat Ihr Asthma Sie daran gehindert, bei der Arbeit, in der Schule/im Studium oder zu Hause so viel zu erledigen wie sonst?
2. Wie oft haben Sie unter Kurzatmigkeit gelitten?
3. Wie oft sind Sie wegen Ihrer asthmatischen Beschwerden nachts wach geworden oder morgens früher aufgewacht?
4. Wie oft haben Sie ihr Notfallmedikament eingesetzt?
5. Wie gut hatten Sie Ihr Asthma unter Kontrolle?

Bei der Auswertung des ACTs entsprechen:

- 20 - 25 Punkte einem *gut kontrollierten* Asthma,
- 16 - 19 Punkte einem *nicht ausreichend kontrollierten* Asthma und
- 5 - 15 Punkte einem *unkontrollierten* Asthma.

Minimal klinisch wichtige Differenz (MCID): Eine Veränderung des ACT-Gesamtwerts um 3 Punkte bei einem Endwert von mindestens 20 Punkten wurde als MCID definiert (Abschnitt 2.4.1).

### 2.3.3 Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (German Adapted Version)

Der Sino-Nasal-Outcome-Test 20 (German Adapted Version) von *Baumann et al.* [138, 139] wurde zur subjektiven Beurteilung der Probanden/innen bezüglich der nasalen Symptomatik und Einschränkung der Lebensqualität infolge der CRSwNP verwendet.

Im Score werden 20 Symptome abgefragt, die 5 Untergruppen (nasale, paranasale, Schlaf-, soziale und emotionale Symptome) zugeordnet werden können. Die Probanden/innen geben ihre Beschwerden auf einer 5-Punkte-Skala mit zunehmender Beschwerdesymptomatik von „kein Problem“ bis „schlechter kann es nicht werden“ an. Die mögliche Spannweite der Punktwerte reicht von 0–100 Punkten. Der Gesamtscore GS wird ausgewertet, indem Punktwerte der Items addiert werden.

Die Patientinnen und Patienten bewerteten ihre Symptome vor (t0) und 6 Monate nach Beginn der Therapie (t1).

Der SNOT 20 GAV-Gesamtscore (GS) enthält die Fragen:

- 1 Nasenatmungsbehinderung
- 2 Niesreiz
- 3 Ständiges Naselaufen
- 4 Sekretfluss in den Rachen
- 5 schleimiges Nasensekret
- 6 Räsperzwang, trockener Hals
- 7 Husten
- 8 Druckgefühl auf den Ohren
- 9 Ohrenschmerz
- 10 Riechminderung
- 11 Schwindelgefühl
- 12 Druckgefühl im Gesicht
- 13 Probleme beim Einschlafen
- 14 nächtliches Aufwachen
- 15 Tagesmüdigkeit
- 16 verminderte Leistungsfähigkeit
- 17 Konzentrationsschwäche
- 18 Frustrationen, Rastlosigkeit, Reizbarkeit
- 19 Traurigkeit
- 20 Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich

Die *SNOT 20 GAV Subscores* beinhalten folgende Fragen



- „*primäre nasale Symptome*“ (PNS) besteht aus Frage 1 (Nasatmungsbehinderung), Frage 2 (Niesreiz), Frage 3 (ständiges Naselaufen), Frage 5 (dickes schleimiges Nasensekret) und Frage 10 (Riechminderung)
- „*sekundäre rhinogene Symptome*“ (SRS) mit Frage 4 (Sekretfluss in den Rachen), Frage 6 (Räusperzwang, trockener Hals), Frage 7 (Husten), Frage 8 (Druckgefühl auf den Ohren), Frage 9 (Ohrenschmerz) und Frage 12 (Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht)
- „*allgemeine Lebensqualität*“ (ALQ) mit Frage 11 (Schwindelgefühl), Frage 13 (Probleme beim Einschlafen), Frage 14 (nächtliches Aufwachen), Frage 15 (Tagesmüdigkeit), Frage 16 (verminderte Leistungsfähigkeit), Frage 17 (Konzentrationsschwäche), Frage 18 (Frustrationen, Rastlosigkeit, Reizbarkeit), Frage 19 (Traurigkeit) und Frage 20 (Peinlichkeit von Nebenhöhlenbeschwerden).

Bei der Auswertung der Subscores wurden zunächst die Punktwerte der einzelnen Items in den jeweiligen Domänen addiert, die Summe der Addition durch die Summe der Spannweiten der Items dividiert und dann mit 100 multipliziert. Daher gab es bei jedem Subscore eine Spannweite von 0–100 [138, 139].

## 2.4 Klinische Wirksamkeit der Therapie

### 2.4.1 Minimal clinically important difference (MCID)

In statistischen Studiauswertungen können oft schon kleine Unterschiede zwar statistisch signifikant sein, dies berücksichtigt jedoch nicht, ob die Unterschiede auch tatsächlich zu klinisch relevanten bzw. wahrnehmbaren Verbesserungen für die Patienten/innen führen. Dies ist wichtig in der Interpretation der Veränderung der Ergebnisse nach einer bestimmten Therapie, d. h. ob eine Veränderung z. B. die Punktzahl eines Symptom-Scores auch eine tatsächliche Veränderung des Gesundheitszustandes anzeigt. Dies kann durch die *minimale klinisch wichtige Differenz* oder den minimal bedeutsamen Unterschied (engl.: minimal clinically important difference, MCID) angegeben werden. Sie ist definiert als minimale Veränderung, ab der eine klinisch bedeutsame Veränderung für den Patienten/ die Patientin bemerkbar ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die *minimale klinisch wichtige Differenz* für das schwere Asthma über den ACT- und für die nasalen Beschwerden über den SNOT-20 GAV-Gesamtscore definiert (Tabelle 2.2). Beim ACT wurde eine MCID  $\geq 3$  Punkten und einem Endwert im Test von mind. 20 Punkten als klinisch relevante Verbesserung bewertet (siehe Tabelle 2.2). Während die MCID für die englischsprachige Version des SNOT-20 Scores von *Piccirillo et al.* bei 16 Punkten liegt, wurde sie für die deutsche Version nicht berechnet. Der Unterschied zwischen der SNOT-20 Version von *Piccirillo et al.* [140] und der deutschsprachigen Version von *Baumann et al.* [138, 139] ist, dass in der deutschen Version zwei Fragen bezüglich des Nachtschlafes gestrichen und stattdessen zwei typische Symptome der CRS, wie nasale Obstruktion (d. h. Behinderung der Nasenatmung) und Riechminderung hinzugefügt wurden. Diese werden im englischsprachigen Score erst im erweiterten SNOT-22 hinzugefügt. Demnach ähnelt der SNOT-20 GAV der vorliegenden Studie mehr dem SNOT-22 als der englischsprachigen SNOT-20 Version (siehe Tabelle 2.3) Für den SNOT-22 wurde anhand vorheriger Studien eine MCID ab 12 Punkten berechnet [141]. Da im SNOT-22 max. 110 Punkte erreicht werden können, verglichen mit max. 100 Punkten im deutschen SNOT-20-Score wird hier eine *minimale klinisch wichtige Differenz* von  $\geq 11$  Punkten als klinisch relevant bewertet. Dies bedeutet, dass eine Veränderung der Gesamtpunktzahl von weniger als 11 Punkten im Ergebnis von Patienten/innen nicht als tatsächliche Verbesserung wahrgenommen wird.

Tabelle 2.2 zeigt ab welchem Wert im ACT bzw. SNOT-20 GAV in der vorliegenden Arbeit von einer wahrnehmbaren Veränderung für den Patienten/ die Patientin ausgegangen wurde und welche Voraussetzung erfüllt hierfür sein mussten.

Symptome	Score	MCID
<b>Asthma-Symptome</b>	ACT	Endwert von mindestens 20 Punkten und einer Verbesserung des Punktwerts im Score ab 3 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert
<b>Nasale Symptome</b>	SNOT-20 GAV (Gesamtscore)	einer Veränderung ab 11 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert

Tabelle 2.2 – MCID (minimal clinically important difference): Definition

In der vorliegenden Arbeit wird eine minimale klinisch wichtige Differenz (MCID) von  $\geq 11$  Punkten im SNOT-20 GAV-GS als klinisch relevante Verbesserung der nasalen Symptome definiert. Im ACT wird ein Ergebnis von mind. 20 Punkten und einer Verbesserung der Asthmakontrolle von mind. 3 Punkten im Score als klinische Verbesserung des Asthmas definiert.

Tabelle 2.3 zeigt eine Übersicht der am häufigsten eingesetzten CRSwNP-Symptom-Scores nach ihren Eigenschaften sowie ihrer Abdeckung der CRS-Leitsymptomatik.

Score	Nasale Obstruktion	Fazialer Schmerz	Riech- mind- erun- g	Reliabilität	Validität	Sensitivität
<b>SNOT-20</b> <i>Piccirillo et al. (2002)</i>	-	X	-	X	X	X
<b>SNOT-16</b> <i>Anderson et al. (1999)</i>	-	X	-	X	X	X
<b>SNOT-22</b> <i>Brown et al. (2003)</i>	X	X	X	NR*	NR*	NR*
<b>SNOT-20 (GAV)</b> <i>Baumann et al. (2007)</i>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

Tabelle 2.3 – Vergleiche der unterschiedlichen SNOT-Scores

Die Tabelle zeigt eine Übersicht der Scores, die die Hauptsymptome der CRS abdecken und ihre psychometrischen Eigenschaften. Zu sehen ist, dass im SNOT-20 (GAV), der in der vorliegenden Arbeit genutzt wurde, alle Leitsymptome der CRSwNP abgedeckt werden und eine Sensitivität, Reliabilität und Validität gegeben sind. \* Not Reported = nicht angegeben; X = Eigenschaft wird im Score abgedeckt, - = Eigenschaft wird im Score nicht abgedeckt.

## 2.5 Lungenfunktionsmessung

### 2.5.1 Bodyplethysmographie

Die Messung der Lungenfunktion ist bei der Diagnostik des Asthmas obligater Bestandteil [8]. Da bei den Probanden/innen bereits die fachärztlich gestellte Diagnose eines schweren Asthmas vorlag, diente die Betrachtung der Lungenfunktionsparameter insbesondere der Messung von Ausgangsparametern sowie der Verlaufsbeurteilung infolge der Biologikabehandlung. Die wichtigsten Lungenfunktions-Messwerte sind in Tabelle 2.4 aufgeführt und erklärt. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Ganzkörperplethysmografie durchgeführt, da sie zusätzlich zur Spirometrie, die Bestimmung des spezifischen Atemwegswiderstandes und des intrathorakalen Gasvolumens ermöglicht und eine Lungenüberblähung der Patienten/innen objektivieren kann [142, 143].

<b>Lungenfunktionsparameter</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>Einsekundenkapazität (FEV1)</b>	Atemvolumen, das nach max. Inspiration forciert in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann
<b>Forcierte Vitalkapazität (FVC)</b>	Atemvolumen, das nach kompletter Inspiration forciert max. ausgeatmet werden kann.
<b>Relative Einsekundenkapazität, Tiffeneau-Index (FEV1/FVC)</b>	Verhältnis der Einsekundenkapazität (Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde, FEV1) zur forcierten Vitalkapazität (FVC)
<b>Residualvolumen (RV)</b>	Nicht mobilisierbares Volumen unterhalb der VC
<b>Vitalkapazität (VC)</b>	Volumen, das nach kompletter Expiration maximal eingeatmet werden kann
<b>Maximaler Expiratorischer Fluss (MMEF)</b>	maximale expiratorische Atemstromstärke der im Thorax befindlichen Vitalkapazität (VC)
<b>Totale Lungenkapazität (TLC)</b>	Volumen, das sich nach maximaler Inspiration in der Lunge befindet ( $TLC = VC + RV$ ).
<b>Peak Expiratory Flow (PEF)</b>	maximaler Atemstrom bei der Expiration

Tabelle 2.4 – Beschreibung von Lungenfunktionsparametern

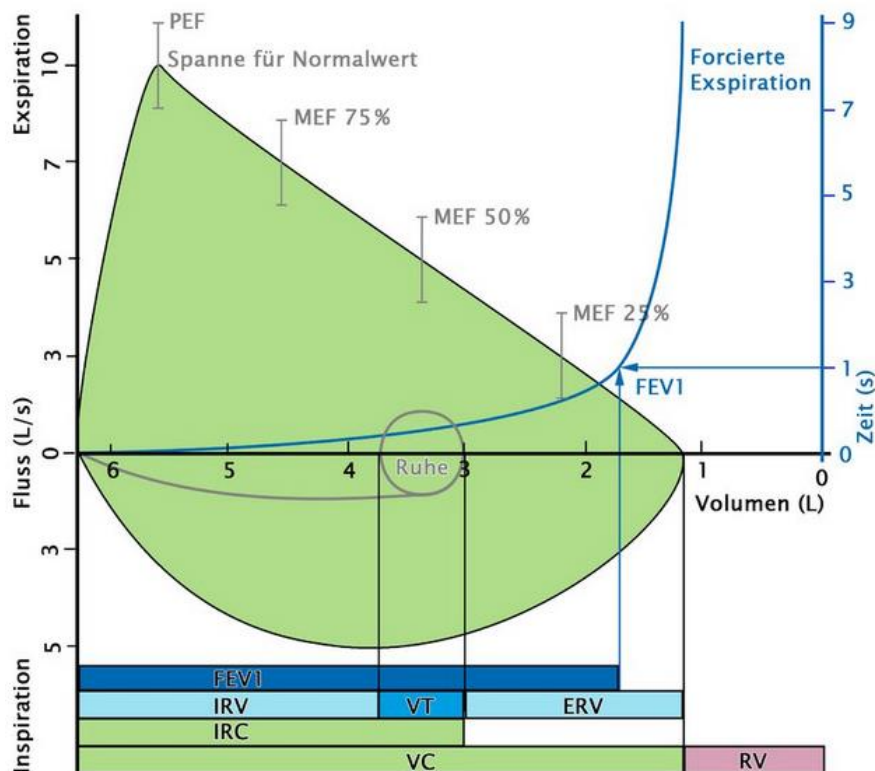


Abbildung 2.3 – Physiologische Fluss-Volumen-Kurve

Die Abbildung 2.3 erklärt graphisch die in Tabelle 2.4 beschriebenen Parameter. Zur weiteren Erklärung siehe auch Text. Legende: Peak expiratory Flow (PEF), Einsekundenkapazität (FEV1), Vitalkapazität, (VC), Mean expiratory Flow (MEF) bei 75/50/25%, Residualvolumen (RV), Inspiratorisches Reservevolumen (IRV), Expiratorisches Reservevolumen, (ERV), Tidalvolumen (VT).

Beim Asthma besteht eine erhebliche Variabilität der Lungenfunktionsparameter, sodass die Lungenfunktion der Patienten/innen mehrmals gemessen wurde. Die Daten wurden zu den Zeitpunkten  $t_0$  und  $t_1$  dokumentiert. Da dem Asthma pathophysiologisch eine Obstruktion zugrunde liegt, sind besonders die expiratorischen Parameter wichtig. Bei der *forcierten Expiration* atmet der der/die Patient/in zügig bis zur totalen Lungenkapazität (TLC) ein und sofort danach mit maximaler Anstrengung über mehrere Sekunden bis zum Residualvolumen (RV) aus [143]. Bei dem forcierten Expirationsmanöver (Tiffeneau-Test) werden das forcierte, expirierte Volumen in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV1) sowie die maximalen expiratorischen Atemstromstärken (MEF) bestimmt [142]. Dabei wird sowohl das Volumen gegen die Zeit aufgetragen (Volumen-Zeit-Kurve) als auch die Atemstromstärke gegen das Lungenvolumen (Fluss-Volumen-Kurve), siehe Abbildung 2.4.

Eine obstruktive Ventilationsstörung ist hierbei durch eine Verminderung des Tiffeneau-Index (FEV1/FVC) auf Werte unterhalb des 5. Perzentils (entsprechend dem unteren Grenzwert, Lower limit of normal, LLN) definiert [142, 143]. Infolge der Obstruktion kommt es beim Asthma zu einer Abflachung der Atemschleife in der Fluss-Volumen-Kurve (siehe Abbildung 2.4, rechts, orangener Pfeil), da das normale Lungenvolumen nur verzögert ausgeatmet werden kann. In der Volumen-Zeit-Kurve verläuft die Atemschleife bei einer Obstruktion abgeflacht sowie mit golfschlägerartiger Deformierung (siehe Abbildung 2.4, links, grüner Pfeil). Die Abbildung 2.4 zeigt einen typischen Befund in der Lungenfunktion einer Studienpatientin mit schwerem Asthma.

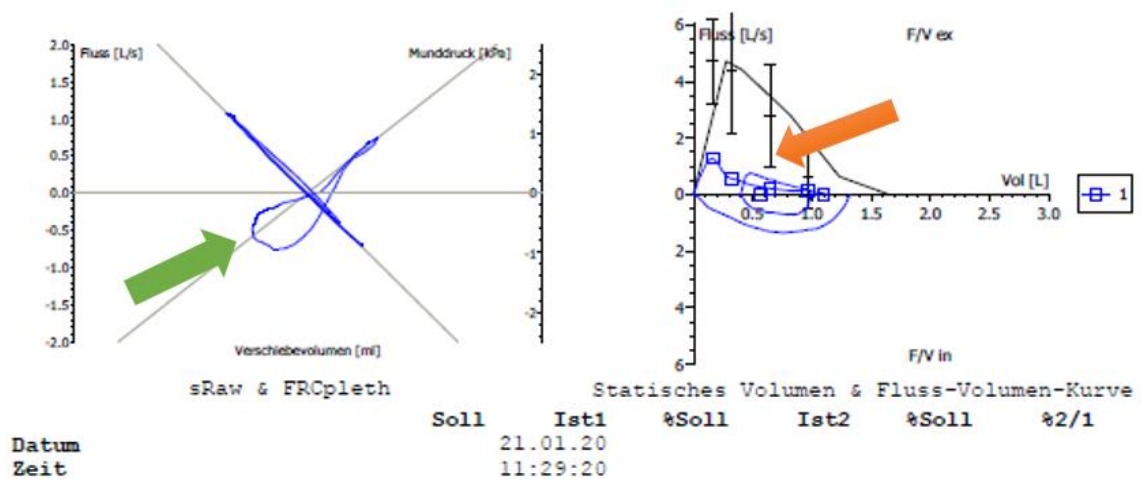


Abbildung 2.4 – Volumen-Zeit-Kurve und Fluss-Volumen-Kurve beim Asthma

*Links:* Volumen-Zeit-Kurve bei Asthma: Die Abflachung der Atemschleife sowie eine golfschlägerartige Deformierung (grüner Pfeil) weisen auf eine Obstruktion hin. *Rechts:* Fluss-Volumen-Kurve bei Asthma: Eine typisch konkave Krümmung kennzeichnet eine Obstruktion (orangener Pfeil). Zur Erklärung siehe Text und *Tabelle 2.4.*

## 2.6 Messungen der Biomarker

### 2.6.1 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)

*Hintergrund:* Bei Asthma ist die Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) ein non-invasiver Biomarker der Atemwegsinflammation (siehe Abschnitt 1.6.1).

*Durchführung:* Mit einem mobilen Analysator wurde der Stickstoffmonoxid-(NO)-Anteil in der Ausatemluft (Fraction of Exhaled Nitric Oxide, FeNO) der Patienten/innen ermittelt. Der Patient und die Patientin sollte möglichst bei jeder Messung die gleiche Ausatemgeschwindigkeit beibehalten.

*Interpretation:* Ein fallender FeNO-Wert kann auf eine Verbesserung der Atemwegsinflammation infolge der Biologikabehandlung hindeuten.

*Zu beachten* ist, dass FeNO nicht spezifisch für Asthma ist, sondern durch andere entzündliche Erkrankungen der Atemwege entstehen kann [107]. Zahlreiche Faktoren können den Wert verfälschen (z. B. Zigarettenrauch, bestimmte Lebensmittel, OCS, siehe Abschnitt 1.6.1).

### 2.6.2 Absolute Eosinophilenzahl im Blut

*Hintergrund:* Erhöhte Eosinophilenzahlen können bei einem eosinophilen nicht-allergischen Asthma-Phänotyp vorliegen und sind positiv prognostisch für ein Ansprechen auf u. a. eine Anti-IL-5/R-Therapie (siehe Abschnitt 1.6.2).

*Durchführung:* Im Rahmen des Differenzialblutbildes wurden die Ausgangswerte der Eosinophilen zum Zeitpunkt t0 und die historisch höchsten Eosinophilenzahlen aus der Patientenakte dokumentiert.

*Interpretation:* Eine Reduktion der Zellzahlen der Eosinophilen könnte auf eine Reduktion der Atemwegentzündung und ein Ansprechen der Biologikabehandlung hindeuten (siehe Abschnitt 1.6.2).

### 2.6.3 Nachweis einer Allergie

#### Anamnese

*Hintergrund:* Zum Zeitpunkt t0 wurden die Probanden/innen nach dem Vorliegen komorbider allergischer Erkrankungen (wie z. B. atopische Dermatitis und Allergische Rhinitis) und dem Vorliegen allergischer Erkrankungen innerhalb der Familie befragt (Tabelle 2.1). Im Falle

einer Atopie und/oder positiven allergischen Familienanamnese könnte dies auf einen primär allergischen Asthma-Phänotyp hinweisen (siehe Abschnitt 1.3.2, Abschnitt 1.6.3).

Daneben wurde nach dem Vorliegen persistierender Allergene (wie z. B. Milben, Pilzsporen etc.) gefragt, da diese eine schlechtere Asthmakontrolle begünstigen und die Daten somit verfälschen könnten.

Die IgE-Gesamtkonzentration wurde bei den Patienten/innen zu Beginn der Biologikabehandlung (t0) dokumentiert (siehe Abschnitt 1.6.3).

### **Prick-Test**

*Hintergrund:* Zum Nachweis einer Allergie (allergischen Sofortreaktion, Abschnitt 1.2.2) wurde ein Prick-Test durchgeführt.

*Durchführung:* Bei der Durchführung des Tests werden Allergenlösungen in Tropfenform auf die Haut aufgebracht und in die Haut mit einer feinen Lanzette oder Nadel oberflächlich eingestochen. Bei jedem Allergen wird die Lanzette gewechselt, um eine Durchmischung der Allergenlösungen und damit eine Verfälschung der Ergebnisse zu verhindern.

*Interpretation:* Ist der Test positiv d. h. reagieren die Probanden/innen auf eine Substanz allergisch, wird die Haut an der entsprechenden Stelle rot, es juckt und es bildet sich eine Quaddel. Zu den angewendeten Allergenlösungen siehe *Abschnitt 2.1*.



## 2.6.4 Orale Glukokortikoide

Zu den sekundären Zielen der Arbeit gehörte die Frage, ob sich bei den Patienten/innen die tägliche Einnahme von OCS reduzieren bzw. ausschleichen lässt. Dafür wurde die tägliche Dosis OCS (mg/Tag) dokumentiert. Daneben kann eine OCS-Therapie eine Allergietestung verfälschen und den aktuellen Eosinophilienstatus im Differenzialblutbild maskieren (Senkung der Bluteosinophilen durch OCS, ICS).

## 2.7 Statistik

In der Arbeit wurde die statistische Analyse mit GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, Calif) und SPSS Statistics 25 (IBM SPSS, Armonk, NY) durchgeführt. Mittels deskriptiver Statistik konnten Häufigkeitsverteilung, arithmetischer Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum berechnet werden. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte durch Anwendung des *Shapiro-Wilk-Tests*. Im Vergleich zu anderen Verfahren hat der Test eine größere Power und ist besonders für kleine Stichproben ( $n < 50$ ) geeignet [145, 146]. Bei ein oder mehreren nicht normalverteilten Stichproben innerhalb einer Testeinheit wurde ein nicht-parametrisches Testverfahren angewandt, bei Normalverteilung ein parametrisches Verfahren. Bei *parametrischen Daten* wurde ein gepaarter oder ungepaarter t-Tests angewendet, andernfalls ANOVA mit Tukey-Posttest (ANOVA zum Vergleich von 3 oder mehr Gruppen, T-Test zum Vergleich von nur 2 Gruppen). Bei *nicht-parametrischen Tests* wurde zum Vergleich einzelner Variablen an unterschiedlichen Messzeitpunkten der *Wilcoxon matched-pairs signed rank test* angewendet. Hierbei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben, der auf der Bildung von Rangzahlen basiert. Eine Normalverteilung wird nicht vorausgesetzt [147].

In den Abbildungen sowie im Text sind die Messwerte als Zahlen (n) und Prozentwerte (%) dargestellt. Mittelwert und Standardabweichung (SD) werden im Falle einer Normalverteilung angegeben, ansonsten wird der Median und der Interquartilsabstand (IQR) beschrieben. In den Abbildungen sind die Daten als *Säulendiagramm*, *Kreisdiagramm* oder als *Box-Whisker-Plots* (Tukey) graphisch dargestellt. Dabei wird jede Stichprobe durch eine rechteckige Box repräsentiert, die unten und oben vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird. Innerhalb der Box wird der Median gekennzeichnet.

Die von der Box ausgehenden Striche (engl. „whisker“ = Schnurrhaar) zeigen die Lage des Minimums und des Maximums der jeweiligen Stichprobe [147]. Um die Nullhypothese abzulehnen, wurde für alle durchgeführten statistischen Untersuchungen eine Fehlerwahrscheinlichkeit von  $\alpha=0,05$  (5%) akzeptiert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Ausgangscharakteristika der Patienten/innen

Es wurden 50 Patienten/innen (50 % weiblich) im Alter zwischen 18 bis 85 Jahren und einem mittleren Alter von  $55,7 \pm 12,1$  Jahren in die Analyse der Arbeit aufgenommen. Von den 50 Patienten/innen wurden 9 Patienten/innen (89 % weiblich) mit einem mittleren Alter von  $56 \pm 15,9$  Jahren mit Omalizumab (Anti-IgE) behandelt, 26 Patienten/innen (46 % weiblich) mit einem mittleren Alter von  $60 \pm 13,1$  Jahren wurden entweder mit Mepolizumab (Anti-IL-5) oder Benralizumab (Anti-IL-5-Rezeptor) behandelt und 15 Patienten/innen (33 % weiblich) mit einem mittleren Alter von  $51 \pm 8,8$  Jahren wurden mit Dupilumab (Anti-IL-4-Rezeptor) behandelt. Die Daten der Ausgangscharakteristika sind in *Tabelle 3.1* angegeben.

#### 3.1.1 Allergie, Asthma-Manifestation und Familienanamnese

Alle Patienten/innen, die mit Omalizumab behandelt wurden (Anti-IgE-Kohorte, n=9), litten an einer Allergie, bei 5 Patienten/innen (45 %) gab es eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen. Das Asthma-Manifestationsalter lag bei mittleren  $15 \pm 6,8$  Jahren. In die Anti-IL-5/R-Kohorte wurden 26 Patienten/innen eingeschlossen, von denen 17 Patienten/innen an einer Allergie litten (65 %), bei 2 Patienten/innen (8 %) gab es eine positive Familienanamnese für Atopie. Das mittlere Asthma-Manifestationsalter der Probanden/innen aus der Anti-IL-5/R-Kohorte lag bei  $42 \pm 16,8$  Jahren. In die Anti-IL-4R-Kohorte wurden 15 Patienten/innen eingeschlossen, die mit dem mAK Dupilumab behandelt wurden. 7 Patienten/innen (47 %) litten an einer Allergie, bei einem Patienten (7 %) gab es eine positive Familienanamnese für Atopie. Das Asthma-Manifestationsalter der Probanden/innen lag bei mittleren  $33 \pm 14,3$  Jahren (**Abbildung 3.1**).

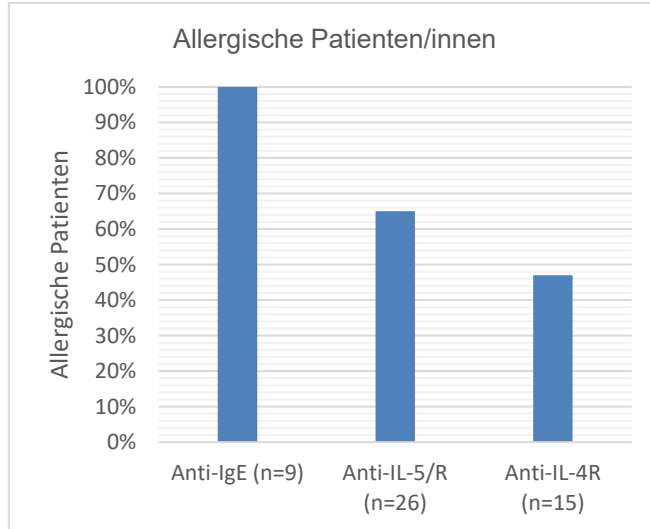
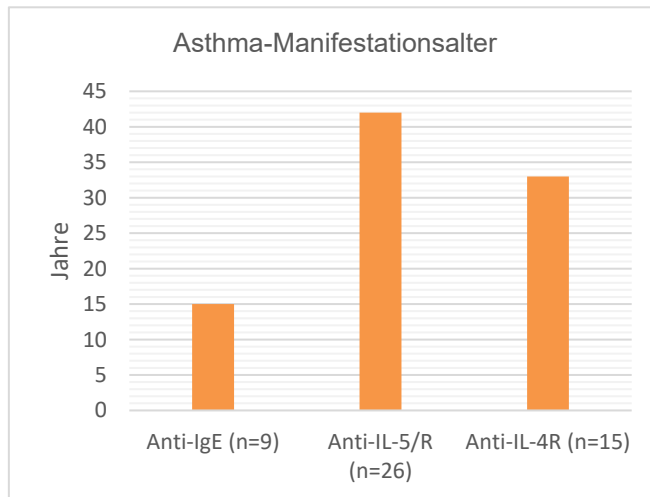
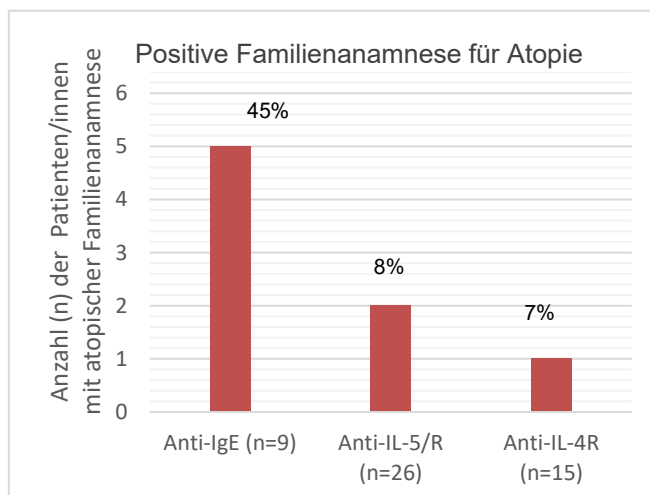
**A****B****C**

Abbildung 3.1 – Allergie, Asthma-Manifestationsalter, Positive Familienanamnese für Atopie

Dargestellt werden (A) Patienten/innen mit einer Allergie (%), (B) Asthma-Manifestationsalter (Mittelwert  $\pm$  SD; in Jahren) und (C) Probanden/innen mit positiver Familienanamnese für Atopie (Anzahl pro Kohorte). Die Daten wurden anhand eines Fragebogens, der Patientenakten und bei Anamnesegesprächen zum

Zeitpunkt t0 erhoben. Darstellung als Säulendiagramm. Anti-IgE=Anti-IgE-Kohorte, n=9; Anti-IL-5/R=Anti-IL-5/R-Kohorte, n=26; Anti-IL-4R=Anti-IL-4R-Kohorte; n=15.

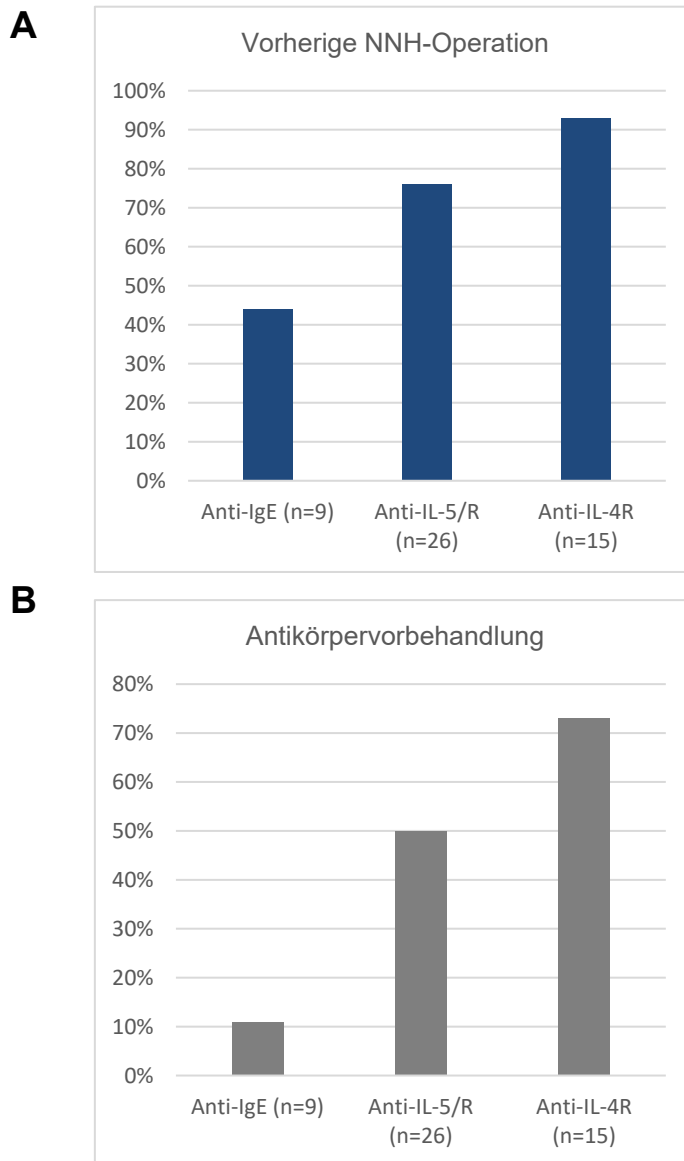


Abbildung 3.2 – Vorherige Nasennebenhöhlenoperation und Antikörpervorbehandlungen

Dargestellt sind die Probanden/innen (%/Kohorte) bei denen vor der Datengewinnung für diese Arbeit (A) bereits eine NNH-OP durchgeführt wurde und (B) bereits eine mAK-Vorbehandlung aufgrund des schweren Asthmas stattgefunden hat. Die Daten wurden anhand eines Fragebogens, der Patientenakten und bei Anamnesegesprächen zu Studienbeginn (t0) ermittelt. Darstellung als Säulendiagramm; Anti-IgE=Anti-IgE-Kohorte, n=9; Anti-IL-5/R=Anti-IL-5/R-Kohorte, n=26; Anti-IL-4R=Anti-IL-4R-Kohorte; n=15

### 3.1.2 Polypen-Operation und vorherige Antikörperbehandlung

Die Probanden/innen wurden zum Zeitpunkt t0 nach vorherigen Operationen an den Nasennebenhöhlen bzw. Haupthöhlen sowie nach Antikörpervorbehandlungen im Rahmen des schweren Asthmas befragt. In der Anti-IgE-Kohorte wurden 4 Probanden/innen (44 %) infolge der nasalen Symptombelastung an der operiert, ein Proband (11 %) wurde mit einem Antikörper vorbehandelt. In der Anti-IL-5/R-Kohorte gaben 19 Probanden/innen (76 %) an, infolge der nasalen Polyposis operiert worden zu sein. Die Hälfte der Probanden/innen (n=13) war mit einem Antikörper vorbehandelt. In der Anti-IL-4R-Kohorte wurden 14 Probanden/innen (93 %) an der Nasennebenhöhle operiert, 11 Probanden/innen (73 %) wurden mit einem Antikörper vorbehandelt (**Abbildung 3.2**).

### 3.1.3 BMI und Eosinophilenzahlen

#### Body-Maß-Index (BMI)

Der BMI lag bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte bei mittleren  $27,7 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte bei mittleren  $25,1 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> und den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei mittleren  $28,4 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup> (**Abbildung 3.3 (A)**).

#### IgE-Konzentration

Die IgE-Konzentration wurde aus dem Blutserum der Probanden/innen ermittelt. In allen Kohorten lag ein erhöhter medianer IgE-Ausgangswert vor. Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag die IgE-Konzentration im Blut bei medianen 280 (54-700) IU/m, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte lag die IgE-Konzentration im Median bei 128 (47-455) IU/ml und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte im Median bei 145 (80-348) IU/ml (**Abbildung 3.3 (B)**).

#### Aktuelle Eosinophilenzahlen

Bei den Probanden/innen der der Anti-IL5/R-Kohorte lagen die höchsten Eosinophilenzahlen im Blut vor. Sie lagen zum Zeitpunkt t0 im Median bei 260 (40-740) Zellen/ $\mu$ l. Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lagen die höchsten aktuellen Eosinophilenzahlen im Blut bei medianen 170 (60-340) Zellen/ $\mu$ l und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei medianen 110 (0-420) Zellen/ $\mu$ l (**Abbildung 3.3 (C)**).

## Höchste dokumentierte Eosinophilenzahlen

Bei den Probanden/innen der der Anti-IL5/R-Kohorte wurden die historisch höchsten Eosinophilenzahlen dokumentiert. Sie lagen im Median bei 760 (520-1360) Zellen/ $\mu$ l Blut. Bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte lagen die höchsten dokumentierten Eosinophilenzahlen bei medianen 530 (420-830) Zellen/ $\mu$ l Blut und bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte bei medianen 190 (130-380) Zellen/ $\mu$ l Blut (**Abbildung 3.3 (D)**).

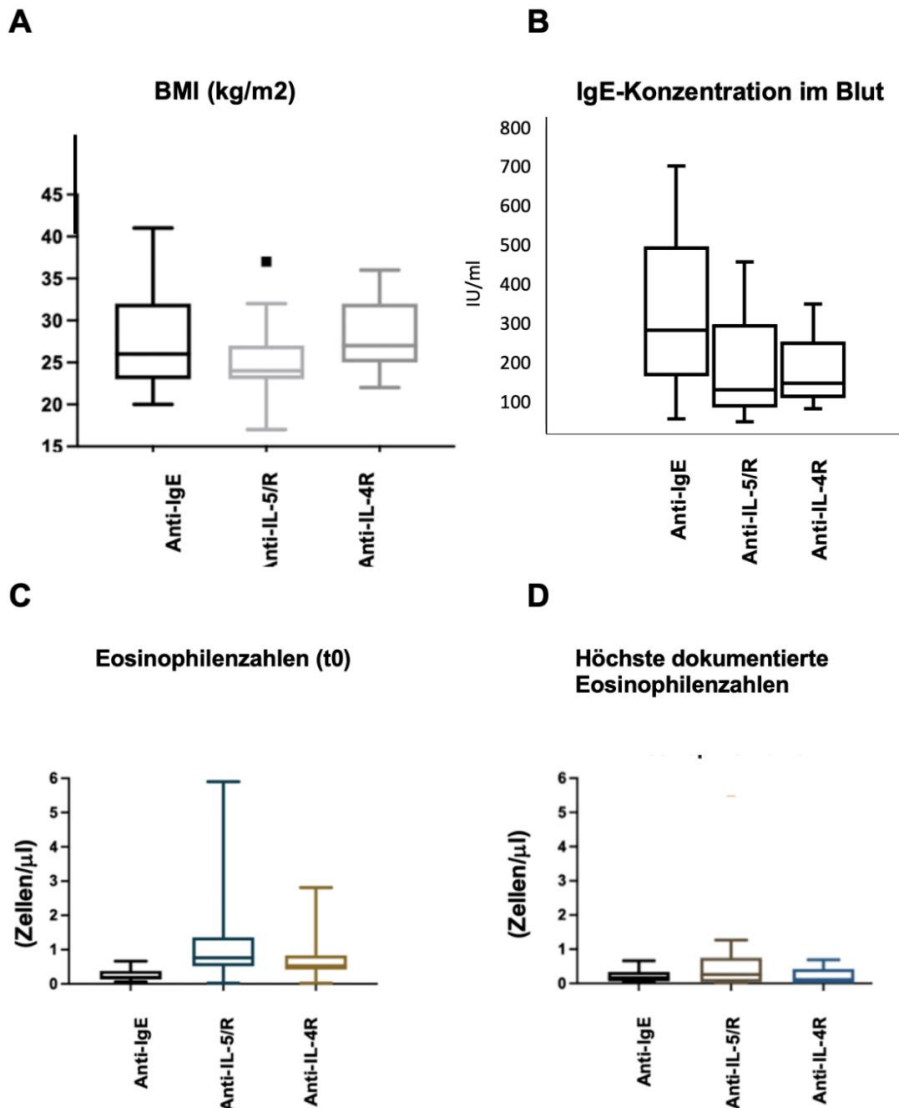


Abbildung 3.3 – BMI, IgE-Konzentration, Bluteosinophile und höchste dokumentierte Eosinophilenzahlen

Dargestellt werden die Ausgangswerte zu t0: (A) BMI (kg/m<sup>2</sup>), (B) IgE-Konzentration (IU/ml), (C) Bluteosinophilenzahlen zu Studienbeginn (Zellen/ $\mu$ l), (D) höchste dokumentierte Eosinophilenzahlen (Zellen/ $\mu$ l). Der BMI wird im Mittelwert (SD) angegeben, die IgE-Konzentration, die Eosinophilenzahlen zu t0 und die am höchsten dokumentierten Eosinophilenzahlen werden im Median (IQR) angegeben. Die Daten wurden als Box-and-Whisker-Plot dargestellt. Anti-IgE=Anti-IgE-Kohorte (n=9), Anti-IL-5/R=Anti-IL-5/R-Kohorte (n=26), Anti-IL-4R=Anti-IL-4R-Kohorte (n=15) für alle Parameter.

### 3.1.4 FeNO-Konzentration und Orale Glukokortikoide (OCS)

#### FeNO-Konzentration

Bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte lag der Ausgangswert der medianen FeNO-Konzentration bei 61 (36-102) ppb und war signifikant höher als bei den Probanden/innen der anderen Studienkohorten ( $p < 0,05$ ). Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag die mediane FeNO-Konzentration bei 29 (15-43) ppb und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte im Median bei 32 (22-69) ppb (**Abbildung 3.5**).

#### Orale Glukokortikoide

Die Anzahl der Probanden/innen, die zu Beginn der Antikörperbehandlung regelmäßig OCS einnahmen, lag in der Anti-IgE-Kohorte bei 3 Probanden/innen (33 %). Sie nahmen eine mittlere OCS-Dosis von  $9,3 \pm 2,5$  mg/Tag. In der Anti-IL-4R-Kohorte nahmen 2 Probanden/innen (13 %) eine mittlere OCS-Dosis von  $9 \pm 2,1$  mg/Tag und in der Anti-IL5/R-Kohorte nahmen 13 Probanden/innen (50 %) eine mittlere OCS-Dosis von  $6,9 \pm 2,5$  mg/Tag (**Abbildung 3.5**).

### 3.1.5 Verteilung der Asthma-Phänotypen in den Studienkohorten

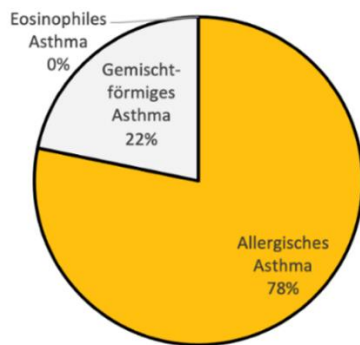
In der Anti-IgE-Kohorte lag bei 7 Probanden/innen (78 %) ein primär allergisches Asthma vor, dies war signifikant häufiger in der Anti-IgE-Kohorte als bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R- und Anti-IL-4R-Kohorte ( $p < 0,05$ ). Bei 2 Probanden/innen (22 %) lag ein gemischtförmiger Asthma-Phänotyp vor. Kein Proband in der Anti-IgE-Kohorte litt unter einem eosinophilen nicht-allergischen Asthma. Bei 4 Probanden/innen (44 %) lag eine komorbide ASS-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) vor.

In der Anti-IL-5/R-Kohorte lag bei 15 Probanden/innen (85 %) ein eosinophiles nicht-allergisches Asthma vor. Bei 5 Probanden/innen (19 %) wurde ein primär-allergisches- und bei 6 Probanden/innen (23 %) ein gemischtförmiges Asthma diagnostiziert. Eine komorbide AERD lag bei 9 Probanden/innen (35 %) vor (**Abbildung 3.4**).

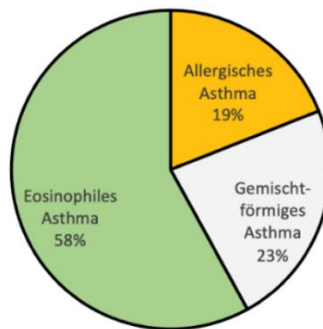
In der Anti-IL-4R-Kohorte litten 7 Probanden/innen (47 %) an einem gemischtförmigen Asthma. Das primär-allergische Asthma lag bei 3 (20 %) - und das eosinophile nicht-allergische Asthma lag bei 5 Probanden/innen (33 %) vor. Bei 10 Probanden/innen (67 %) wurde eine komorbide AERD diagnostiziert (**Abbildung 3.4**).



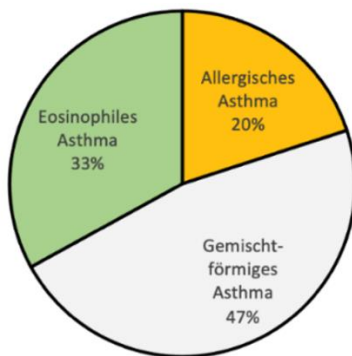
**A Anti-IgE-Kohorte**



**B Anti-IL-5/R-Kohorte**



**C Anti-IL-4R-Kohorte**



**D Prävalenz einer AERD in den Kohorten**

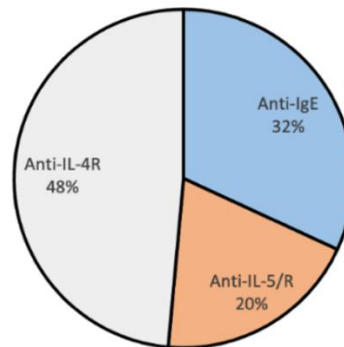


Abbildung 3.4 – Verteilung der Asthma-Phänotypen und AERD-Prävalenz

Dargestellt werden die Verteilung der Asthma-Phänotypen in (A) Anti-IgE-Kohorte, (B) Anti-IL-5/R-Kohorte, (C) Anti-IL-4R-Kohorte. Abbildung 3.4 (D) stellt das prozentuale Vorkommen einer komorbiden AERD in den Kohorten (Anti-IgE-, Anti-IL-5/R- und Anti-IL-4R-Kohorte) dar. Darstellung als Kreisdiagramm. Anti-IgE=Anti-IgE-Kohorte (n=9), Anti-IL-5/R=Anti-IL-5/R-Kohorte (n=26), Anti-IL-4R=Anti-IL-4R-Kohorte (n=15).

### 3.1.6 Asthmakontrolltest (ACT)

Die Ausgangswerte im Asthmakontrolltest (ACT) lagen bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte bei medianen 14 (11-19) Punkten, bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte ebenfalls bei medianen 14 (10-20) Punkten und bei den Probanden/innen der Anti-IL4R-Kohorte bei medianen 20 (10-23) Punkten (**Abbildung 3.6**).

### 3.1.7 Visuelle Analogskalen (VAS)

**VAS-nasale Symptome:** Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag die mediane nasale Symptomlast zum Zeitpunkt t0 auf der VAS bei 4 (0-7), bei den Probanden/innen der Anti-IL5-R-Kohorte bei medianen 7 (5-9) und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei medianen 8 (5-9) (**Abbildung 3.7**).

**VAS-gesamte Symptome:** Die Gesamtsymptomlast auf der VAS war vor Beginn der Therapie (t0) im Median bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte signifikant höher als bei den Probanden/innen der anderen Kohorten ( $p < 0,05$ ). Die VAS lag bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte im Median bei 8 (6-9), bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte im Median bei 4 (3-6) und bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte im Median bei 5 (5-7) (**Abbildung 3.7**).

### **3.1.8 SNOT-20 (GAV)-Scores**

#### **Gesamtscore (GS)**

Zu Studienbeginn lag der SNOT-20 (GAV)- GS in allen Kohorten in einem ähnlich erhöhten Bereich. Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag der Gesamtscore im Median bei 55 (48-60) Punkten, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte lag der GS bei medianen 52 (42-61) Punkten und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei medianen 56 (44-62) Punkten (**Abbildung 3.8**).

#### **Primär nasale Symptome (PNS)**

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag der PNS zu Studienbeginn (t0) im Median bei 64 (56-84) Punkten, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte bei medianen 72 (51-81) Punkten und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei medianen 64 (56-84) Punkten (**Abbildung 3.8**).

#### **Sekundär rhinogene Symptome (SRS)**

Der SRS lag vor Beginn der mAK-Gabe bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte im Median bei 60 (53-65) Punkten, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte im Median bei 60 (46-73) Punkten und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte im Median bei 57 (53-67) Punkten (**Abbildung 3.8**).

#### **Allgemeine Lebensqualität (ALQ)**

Der ALQ lag zu t0 bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte bei medianen 47 (24-53) Punkten, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte im Median bei 38 (34-47) Punkten und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte im Median bei 49 (33-56) Punkten (**Abbildung 3.8**).

### 3.1.9 Lungenfunktionsparameter

#### Einsekundenkapazität (FEV1)

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte wurde zum Zeitpunkt t0 eine signifikant niedrigere Einsekundenkapazität (%/Soll) gemessen als bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R- und der Anti-IL4-R-Kohorte ( $p < 0,047$ ). Sie lag in der Anti-IgE-Kohorte bei mittleren  $59 \pm 18$  %/Soll. Bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte lag die mittlere Einsekundenkapazität bei  $76 \pm 24$  %/Soll und bei den Probanden/innen der Anti-IL4-R-Kohorte bei mittleren  $81 \pm 18$  %/Soll (**Abbildung 3.9**).

#### Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag die mittlere FVC (%/Soll) zum Zeitpunkt t0 bei  $77 \pm 8$  %/Soll, bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte lag die mittlere FVC bei  $92 \pm 23$  %/Soll und bei den Probanden/innen der Anti-IL4R-Kohorte bei mittleren  $97 \pm 18$  %/Soll (**Abbildung 3.9**).

#### Tiffeneau-Index

Die Ausgangswerte des Tiffeneau-Index lagen bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte bei mittleren  $66 \pm 11$  %/Soll, bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei mittleren  $69 \pm 9$  %/Soll und bei den Probanden/innen, die in die Anti-IgE-Kohorte eingeschlossen wurden bei mittleren  $63 \pm 17$  %/Soll (**Abbildung 3.9**).

#### RV/TLC

Zum Zeitpunkt t0 lag das Verhältnis RV/TLC (%/Soll) bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte bei mittleren  $52 \pm 14$  %/Soll, bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte bei mittleren  $45 \pm 13$  %/Soll und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei mittleren  $39 \pm 10$  %/Soll (**Abbildung 3.9**).

#### Mittlerer maximal expiratorischer Fluss (MMEF)

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag der MMEF (%/Soll) zu t0 bei mittleren  $33 \pm 38$  %/Soll, bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte bei mittleren  $42 \pm 29$  %/Soll und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte bei mittleren  $49 \pm 21$  %/Soll (**Abbildung 3.9**).

Die Tabelle 3.1 zeigt die ermittelten Ausgangsdaten zum Zeitpunkt t0.

<b>Ausgangsparameter</b>	<b>Anti-IgE Omali- zumab</b>	<b>Anti-IL-5/R Mepo/Benrali- zumab</b>	<b>Anti-IL-4R Dupilumab</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Anzahl der Probanden/innen, n</b>	9	26	15	
weiblich, n (%)	8 (89)	12 (46)	5 (33)	
Alter der Probanden/innen, Jahre, Mittelwert (SD)	56 (15)	60 (13)	51 (9)	0,04
Asthma-Manifestationsalter, Jahre, Mittelwert (SD)	15 (7)	42 (17)	33 (14)	0,0002
BMI, in kg/m <sup>2</sup> , Mittelwert (SD)	27,7 (6,4)	25 (4)	28,4 (4,6)	0,1
Vorherige Antikörpertherapie, n (%)	1 (11)	13 (50)	11 (73)	
NNH-Operation in der Vorgeschichte, n (%)	4 (44)	19 (76)	14 (93)	
Vorherige Polysensibilisierung, n (%)	8 (89)	9 (35)	5 (33)	
Atopische Familienanamnese, n (%)	5 (45)	2 (8)	1 (7)	
Allergie, n (%)	9 (100)	17 (65)	7 (47)	
<b>Biomarker</b>				
FeNO-Konzentration, ppb, Median (IQR)	29 (15-43)	61 (36-102)	32 (22-69)	0,018
Blut-Eosinophilenzahlen, Zellen/µl, Median (IQR)	0,17 (0,06- 0,34)	0,26 (0,04- 0,74)	0,11 (0,00- 0,42)	0,31
Höchste dokumentierte Eosinophilenzahlen im Blut, Zellen/µl, Median (IQR)	0,19 (0,13- 0,38)	0,76 (0,52- 1,36)	0,53 (0,42- 0,83)	0,0009
IgE-Konzentration, IU/ml, Median (IQR)	280 (54- 700)	128 (47-455)	145 (80- 348)	0,23
<b>Orale Glucocorticoide</b>				
OCS, n (%)	3 (33)	13 (50)	2 (13)	
OCS, mg/Tag, Mittelwert (SD)	9,3 ± 2,5	6,9 ± 2,5	9 ± 2,1	
<b>Asthma-Phänotypen</b>				
Allergisches Asthma, n (%)	7 (78)	5 (19)	3 (20)	0,045
Gemischtförmiges Asthma, n (%)	2 (22)	6 (23)	7 (47)	
Eosinophiles Asthma, n (%)	0	15 (58)	5 (33)	0,044

AERD, n (%)	4 (44)	9 (35)	10 (67)	
<b>Ausgangswerte: Scores und VAS</b>				
Asthmakontrolltest (ACT), Punkte, Median (IQR)	14 (11-19)	14 (10-20)	20 (10-23)	0,12
VAS- nasale Symptome, Skala, Median (IQR)	4 (0-7)	7 (5-9)	8 (5-9)	0,14
VAS- gesamte Symptome, Skala, Median (IQR)	4 (3-6)	5 (5-7)	8 (6-9)	0,002
SNOT 20 GAV- Gesamtscore, Punkte, Median (IQR)	55 (48-60)	52 (42-61)	56 (44-62)	0,76
SNOT 20 GAV- PNS, Punkte, Median (IQR)	64 (56-84)	72 (51-81)	64 (56-84)	
SNOT 20 GAV-SRS, Punkte, Median (IQR)	60 (53-65)	60 (46-73)	57 (53-67)	
SNOT 20 GAV-ALQ, Punkte, Median (IQR)	47 (24-53)	38 (31-47)	49 (33-56)	
<b>Ausgangswerte: Lungenfunktion</b>				
Einsekundenkapazität (FEV1), %/Soll, Mittelwert ± SD	59 ± 18	76 ± 24	81 ± 18	0,047
Forcierte Vitalkapazität (FVC), %/Soll, Mittelwert ± SD	77 ± 8	92 ± 23	97 ± 18	0,056
Tiffeneau-Index (FEV1/FVC), %/Soll, Mittelwert ± SD	63 ± 17	66 ± 11	69 ± 9	0,57
RV/TLC, %/Soll, Mittelwert ± SD	52 ± 14	45 ± 13	39 ± 10	0,037
Mittlerer maximal expiratorischer Fluss (MMEF), %/Soll, Mittelwert ±SD	33 ± 38	42 ± 29	49 ± 21	0,44

Tabelle 3.1 – Ausgangswerte vor Beginn der Biologikabehandlung (t0)

Die *Tabelle* zeigt die Ausgangsparameter (t0), die bei den Patienten/innen vor Beginn der Biologikabehandlung erhoben wurden. Im Fall einer Normalverteilung werden die Daten als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD) angegeben, sonst werden die Daten im Median mit Interquartiersabstand (IQR) angegeben.

## 3.2 Ergebnisse nach 6-monatiger Biologikabehandlung

In den folgenden Abschnitten werden die ermittelten Ergebnisse nach 6-monatiger Biologikatherapie beschrieben, die Daten sind in *Tabelle 3.2* angegeben.

### 3.2.1 FeNO-Konzentration

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte reduzierte sich der FeNO-Wert nach 6-monatiger Omalizumab-Behandlung um -5 ppb auf mediane 24 (10-31) ppb. Das Ergebnis zeigte keine Signifikanz (n. s., **Abbildung 3.5**). Signifikante Ergebnisse wurden bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte gemessen. Hier war eine mediane Differenz des FeNO-Wertes von -28 ppb auf 33 (15-42) ppb zu verzeichnen ( $p < 0,01$ ). Bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte reduzierte sich die FeNO-Konzentration im Exhalat ebenfalls signifikant mit einer medianen Differenz von -13 ppb auf 19 (8-40) ppb ( $p < 0,01$ ; **Abbildung 3.5**).

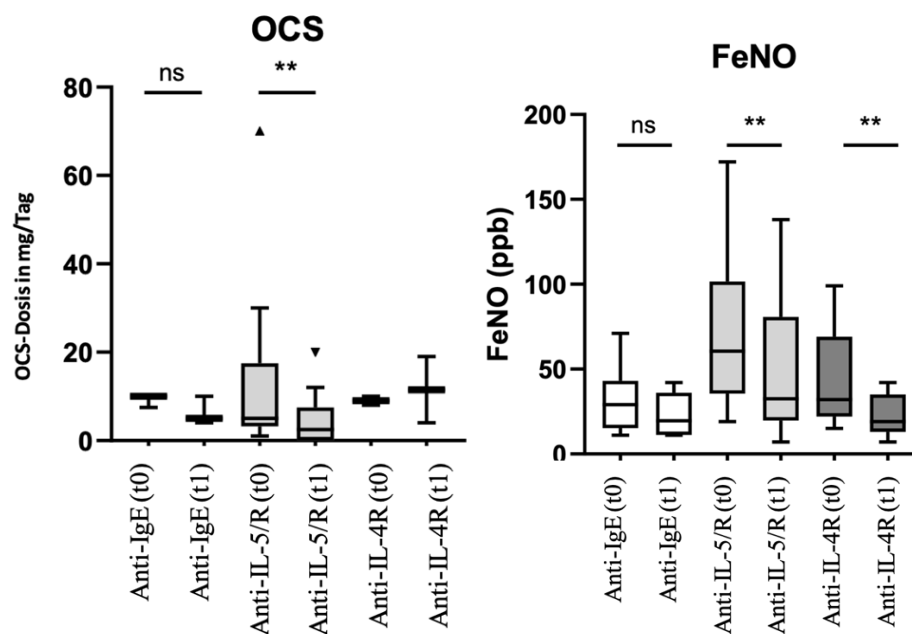


Abbildung 3.5 – FeNO-Konzentration und OCS-Dosis

Dargestellt sind die Ergebnisse vor (t0) und nach 6-monatiger (t1) mAK- (Anti-IgE-, Anti-IL-5/R- oder Anti-IL-4R-) Therapie: FeNO-Konzentration in der Ausatemluft in ppb pro Studienkohorte und OCS (Dosis in mg/d), Anti-IgE: n=9, Anti-IL-5/R: n=26, Anti-IL-4R: n=15 für FeNO-Konzentration, nicht der OCS-Dosis (OCS-Dosis siehe Text). Die Daten wurden als Box-and-Whisker-Plot (Tukey) dargestellt. Darstellung der FeNO-Konzentration im Median (IQR). Darstellung der OCS-Dosis im Mittelwert (SD). Statistik: Wilcoxon matched pairs signed rank test; \* < 0,05 \*\* < 0,01 \*\*\* < 0,001, \*\*\*\* < 0,0001. n. s. = nicht signifikant.

### 3.2.2 Orale Glukokortikoide

Nach 6-monatiger Biologikabehandlung konnte in der Anti-IgE-Kohorte keiner der 3 Probanden/innen, die OCS einnahmen diese vollständig absetzen. Jedoch konnte die mittlere Dosis um -3 mg/Tag auf  $6,3 \pm 2,1$  mg/Tag reduziert werden (n. s.). In der Anti-IL-5/R-Kohorte konnten 3 der insgesamt 13 Probanden/innen, die täglich OCS einnahmen, diese ganz absetzen. 10 Probanden/innen konnten die tägliche Dosis mit einer mittleren Differenz von -3,2 mg/Tag auf  $3,7 \pm 1,5$  mg/Tag signifikant reduzieren ( $p < 0,01$ ). In der Anti-IL-4R-Kohorte nahmen 2 Probanden OCS. Ein Proband konnte die OCS nach 6-monatiger Dupilumab-Therapie absetzen, der andere Proband musste die tägliche Dosis der OCS aufgrund eines Atemwegsinfektes um +3 mg/Tag steigern (n. s., **Abbildung 3.5**).

### 3.2.3 Asthmakontrolltest (ACT)

Im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte sich der ACT bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte nach 6-monatiger mAK-Behandlung signifikant um +4 Punkte auf mediane 18 (15-23) Punkte ( $p < 0,05$ ), um +9 Punkte auf mediane 23 (13-24) Punkte bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte ( $p < 0,0001$ ) und um +2 Punkte auf mediane 22 (11-23) Punkte bei den Probanden/innen der Anti-IL4-R-Kohorte (n. s., **Abbildung 3.6 (A)**).

### 3.2.4 Visuelle Analogskalen (VAS)

#### VAS-nasale Symptome

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verbesserte sich die VAS der nasalen Symptome nach 6-monatiger mAK-Behandlung im Median um -1 auf 3 (0-5). Das Ergebnis zeigte keine Signifikanz. Bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte verbesserte sich die VAS der nasalen Symptome signifikant ( $p < 0,01$ ) um -2 auf 5 (1-7) und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte ebenfalls signifikant ( $p < 0,001$ ) um -3 auf mediane 5 (0-7) (**Abbildung 3.6 (B)**).

#### VAS-gesamte Symptome

Nach 6-monatiger Biologikatherapie reduzierte sich die Gesamtsymptomlast um -4 auf mediane 4 (2-5) bei den Probanden/innen der Anti-IL4R-Kohorte ( $p < 0,001$ ), ebenfalls signifikant um -1 auf 4 (0-5) bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte ( $p < 0,001$ ). Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte blieb die VAS konstant bei medianen 4 (3-6) (**Abbildung 3.6 (B)**).



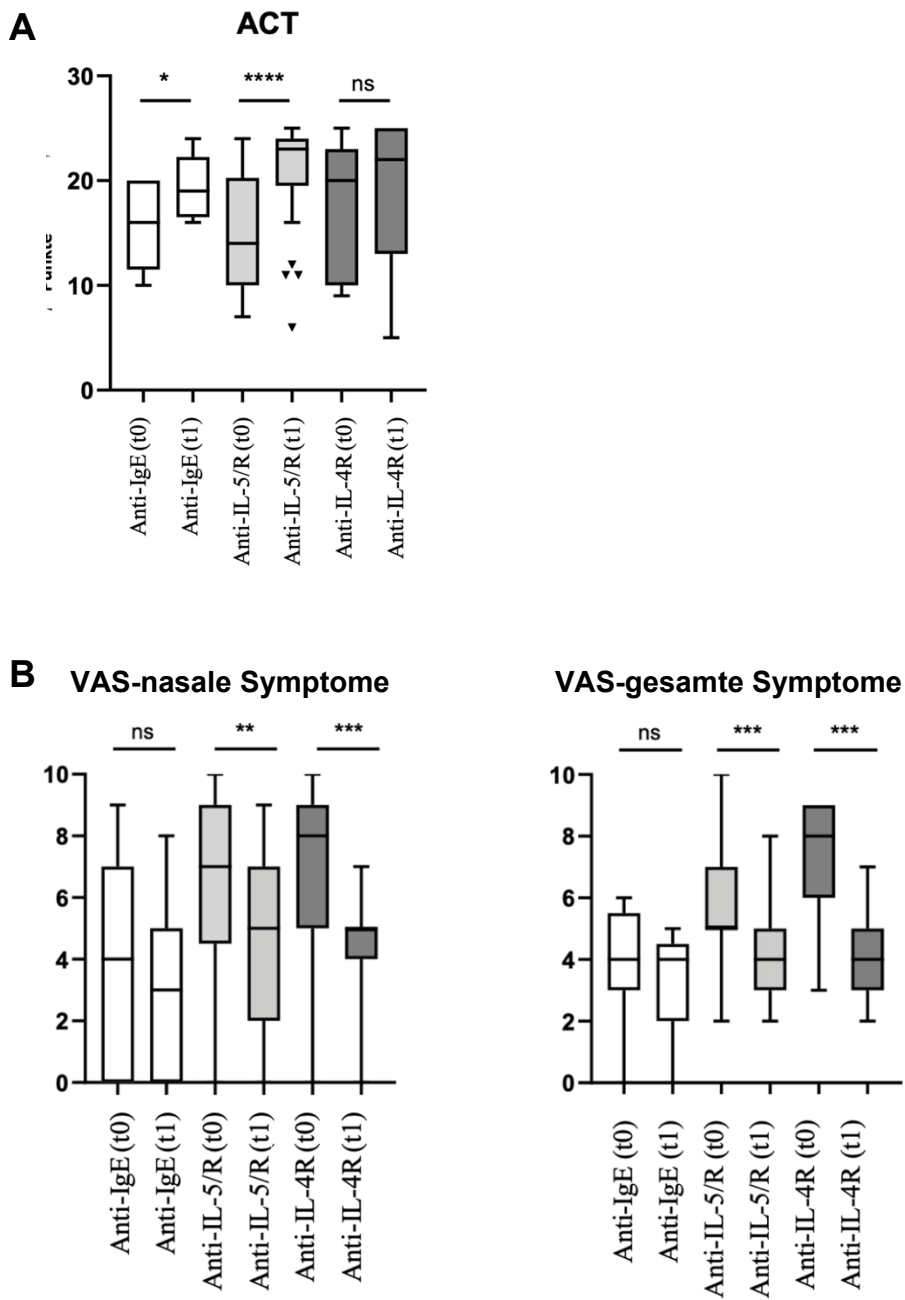


Abbildung 3.6 – ACT, VAS-nasale-/gesamte Symptome

Dargestellt sind die Ergebnisse vor (t0) und nach 6-monatiger (t1) mAK- (Anti-IgE-, Anti-IL-5/R- oder Anti-IL-4R-) Therapie im (A) ACT und (B) auf den visuellen Analogskalen (VAS nasale Symptome und VAS gesamte Symptome), Anti-IgE: n=9, Anti-IL-5/R: n=26, Anti-IL-4R: n=15 für alle Parameter. Die Daten wurden als Box-and-Whisker-Plot (Tukey) dargestellt. Darstellung im Median (IQR). Statistik: Wilcoxon matched-pairs signed rank test; \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001, \*\*\*\* < 0,0001. n. s. = nicht signifikant.

### 3.2.5 SNOT-20 (GAV)

#### **Gesamtscore (GS)**

Im SNOT-20 GAV GS zeigten sich in allen Studienkohorten signifikante Unterschiede vor (t0) und nach 6-monatiger Biologika-Behandlung (t1). Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verbesserte sich der GS signifikant um -8 Punkte auf mediane 47 (39-49) Punkte ( $p < 0,001$ ). Bei den Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte verbesserte sich der Score ebenfalls signifikant mit einer medianen Differenz von -12 Punkten auf mediane 40 (30-45) Punkte ( $p < 0,0001$ ) und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte signifikant um -28 Punkte auf mediane 28 (30-60) Punkte ( $p < 0,0001$ ) (**Abbildung 3.7 A**).

#### **Primär nasale Symptome (PNS)**

Die Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verbesserten sich im PNS-Subscore signifikant mit einer medianen Differenz von -12 Punkten auf 52 (44-64) Punkte ( $p < 0,01$ ), ebenfalls signifikant die Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte mit -22 Punkten auf mediane 50 (36-61) Punkte ( $p < 0,0001$ ) sowie die Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte um -20 Punkte auf mediane 44 (28-56) Punkte ( $p < 0,0001$ ) (**Abbildung 3.7 B**).

#### **Sekundär rhinogene Symptome (SRS)**

Nach 6-monatiger mAK-Behandlung verbesserte sich der SRS in allen Kohorten signifikant. Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verbesserte sich der Score um -13 Punkte auf mediane 47 (40-55) Punkte ( $p < 0,005$ ), bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte um -15 Punkte auf mediane 45 (33-57) Punkte ( $p < 0,005$ ) und den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte um -20 Punkte auf mediane 37 (27-40) Punkte ( $p < 0,001$ ) (**Abbildung 3.7 C**).

#### **Allgemeine Lebensqualität (ALQ)**

Nach 6-monatiger mAK-Behandlung verbesserte sich der ALQ-Score mit einer medianen Differenz von -5 Punkten auf 42 (24-48) Punkte bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte (n. s.). Bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte verbesserte sich der Score signifikant auf mediane 24 (16-36) Punkte (mediane Differenz: -14 Punkte,  $p < 0,0001$ ) und bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte ebenfalls signifikant auf mediane 24 (16-29) Punkte (mediane Differenz: -25 Punkte,  $p < 0,001$ ) (**Abbildung 3.7 D**).

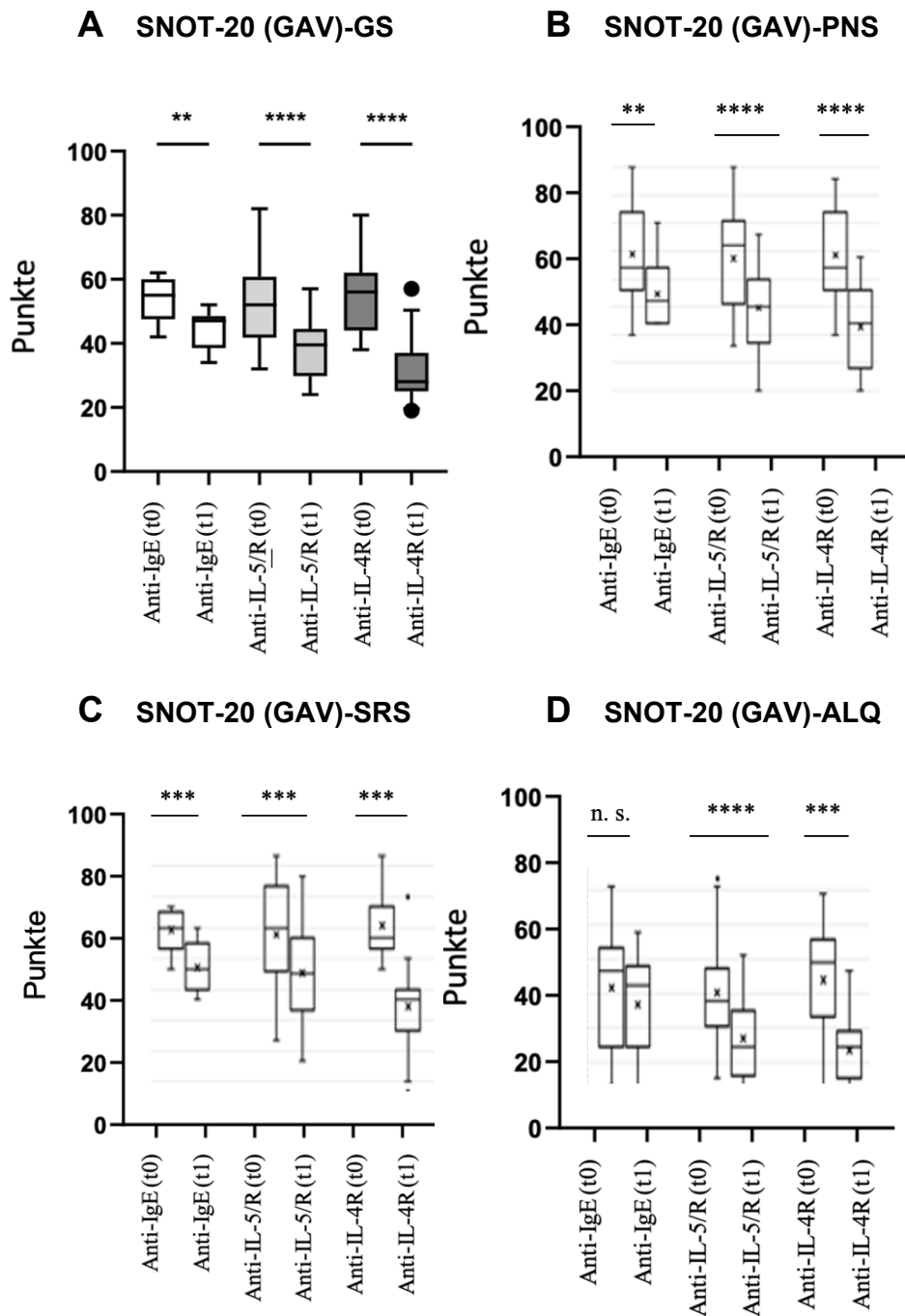


Abbildung 3.7 – SNOT 20 GAV (total) und Subscores (PNS, SRS, ALQ)

Dargestellt sind der (A) SNOT-20 GAV (GS), (B) Primär nasale Symptome (PNS), (C) Sekundär Rhinogene Symptome (SRS) und (D) Allgemeine Lebensqualität (ALQ) vor (t0), und nach 6-monatiger Antikörperbehandlung (t1) pro Studienkohorte. Die Werte werden im Median (IQR) dargestellt (Punkte pro Kohorte). Omalizumab-Kohorte; n=9; Mepo/Benralizumab-Kohorte; n=26; Dupilumab-Kohorte n=15. Statistik: Wilcoxon matched-pairs signed rank-test; \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001, \*\*\*\* < 0,0001, n. s. = nicht signifikant.

### 3.2.6 Lungenfunktionsparameter

#### Einsekundenkapazität (FEV1)

Nach 6-monatiger Therapie (t1) verbesserte sich die FEV1 (%/Soll) bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte um mittlere +10 %/Soll auf  $69 \pm 20$  %/Soll (n. s.). Bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte war ein signifikantes Ergebnis zu verzeichnen. Die FEV1 (%/Soll) verbesserte sich um mittlere +7 %/Soll auf  $83 \pm 20$  %/Soll ( $p < 0,05$ ). Bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte blieb die mittlere FEV1 (%/Soll) konstant bei  $80 \pm 11$  %/Soll (**Abbildung 3.8 A**).

#### Forcierte Vitalkapazität (FVC)

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verbesserte sich die FVC signifikant um mittlere +11 %/Soll auf  $88 \pm 10$  %/Soll ( $p < 0,01$ ) und ebenfalls signifikant in der Anti-IL-5/R-Kohorte um +5 %/Soll auf mittlere  $97 \pm 25$  %/Soll ( $p < 0,05$ ). Der Ausgangswert der FVC (%/Soll) lag bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte schon fast im Zielbereich (t0 bei  $97 \pm 18$  %/Soll) und verbesserte sich nicht. Zum Zeitpunkt t1 lag die mittlere FVC bei  $93 \pm 22$  %/Soll (**Abbildung 3.8 B**).

#### Tiffeneau-Index (FEV1/FVC)

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte blieb der Tiffeneau-Index konstant bei mittleren  $63 \pm 15$  %/Soll und verbesserte sich nicht. Bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R- und der Anti-IL-4R-Kohorte verbesserte sich der Tiffeneau-Index leicht (im Mittelwert  $\pm$  SD; Anti-IL-5/R-Kohorte: mittlere Differenz: +3 %/Soll auf mittlere  $69 \pm 10$  %/Soll (n. s.), Anti-IL-4R-Kohorte: mittlere Differenz: +2 %/Soll auf mittlere  $71 \pm 11$  %/Soll (**Abbildung 3.8 E**).

#### RV/TLC

Das Verhältnis RV/TLC (%/Soll) verbesserte sich bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte um -3%/Soll auf  $49 \pm 12$  %/Soll, bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte um mittlere -2 %/Soll auf  $43 \pm 13$  %/Soll sowie bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte um -1 %/Soll auf mittlere  $40 \pm 10$  %/Soll. Diese Ergebnisse zeigten in allen Kohorten keine Signifikanz (**Abbildung 3.8 C**).

#### Mittlerer maximal expiratorischer Fluss (MMEF)

Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verbesserte sich der MMEF %/Soll um +5 %/Soll auf mittlere  $38 \pm 15$  %/Soll (n. s.). Der MMEF verbesserte sich signifikant um +7 %/Soll auf mittlere  $49 \pm 20$  %/Soll ( $p < 0,01$ ) bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte und um +6 %/Soll auf mittlere  $45 \pm 30$  %/Soll bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte (**Abbildung 3.8 D**).

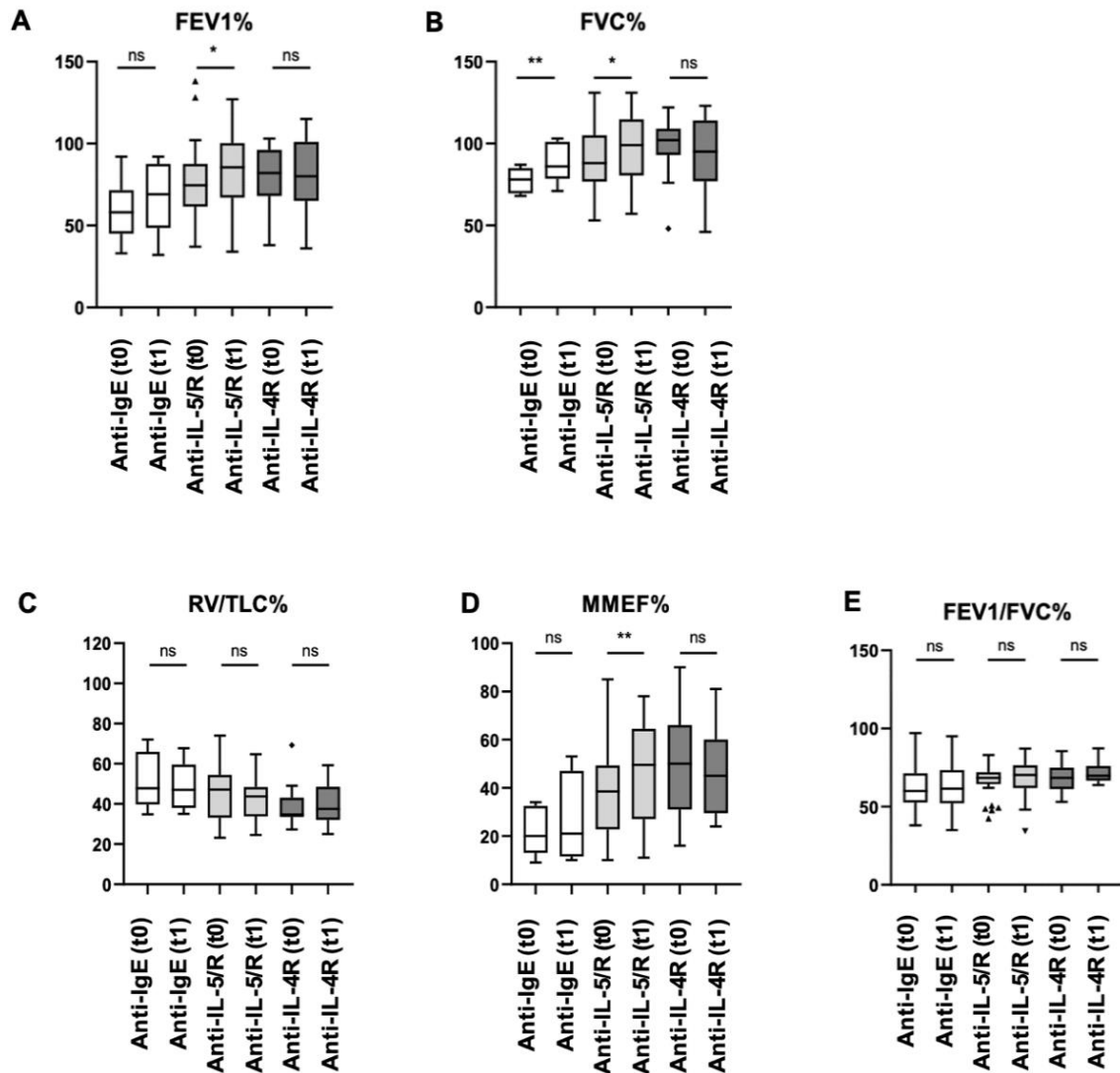


Abbildung 3.8 – Lungenfunktionsparameter

Die Abbildung zeigt (A) FEV1%/Soll, (B) FVC%/Soll, (C) RV/TLC %/Soll, (D) MMEF %/Soll, (E) FEV1/FVC%/Soll bei Studienbeginn (t0) und 6 Monate nach der Behandlung (t1) mit mAК. Alle Daten sind als Box und Whisker (Tukey) dargestellt. Darstellung im Mittelwert (SD). Omalizumab-Kohorte; n=9; Mepo/Benralizumab-Kohorte; n=26; Dupilumab-Kohorte n=15. Statistik: Kruskal-Wallis + Dunn's multipler Vergleichstest. ANOVA + Tukey's multipler Vergleichstest; \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001, \*\*\*\* < 0,0001, n. s. nicht signifikant.

In *Tabelle 3.2* werden die Ergebnisse der Ereignisparameter nach 6-monatiger Biologikabehandlung (t1) in den Kohorten dargestellt.

<b>Ergebnisse nach 6 Monaten Biologikabehandlung (t1)</b>	<b>Anti-IgE Omalizumab</b>	<b>Anti-IL-5/R Mepo/-Benrali- zumab</b>	<b>Anti-IL-4R Dupilumab</b>
<b>FeNO-Konzentration und OCS</b>			
FeNO-Konzentration, ppb, Median (IQR)	24 (10-31)	33 (15-42)	19 (8-40)
OCS, n (%)	3 (33)	10 (30)	1 (11)
OCS, mg/Tag, Mittelwert (SD)	6,3 ± 2,1	3,7 ± 1,5	11 ± 5,3
<b>Scores und VAS</b>			
Asthmakontrolltest (ACT), Punkte, Median (IQR)	18 (15-23)	23 (13-24)	22 (11-23)
VAS-nasale Symptome, Skala, Median (IQR)	3 (2-5)	5 (1-7)	5 (0-7)
VAS-gesamte Symptome, Skala, Median (IQR)	4 (2-6)	4 (0-5)	4 (2-5)
<b>SNOT 20 GAV-Scores</b>			
SNOT-20 (GAV)-Gesamtscore (total), Punkte, Median (IQR)	47 (39-49)	40 (30-45)	28 (25-37)
PNS, Punkte, Median (IQR)	52 (44-46)	50 (36-61)	44 (28-56)
SRS, Punkte, Median (IQR)	47 (40-55)	45 (33-57)	37 (27-40)
ALQ, Punkte, Median (IQR)	42 (24-48)	24 (16-36)	24 (16-29)
<b>Lungenfunktionsparameter</b>			
Einsekundenkapazität (FEV1), %/Soll, Mittelwert ± SD	69 ± 20	83 ± 20	80 ± 11
Forcierte Vitalkapazität (FVC), %/Soll, Mittelwert ± SD	88 ± 10	97 ± 25	93 ± 22
Tiffeneau-Index (FEV1/FVC), %/Soll, Mittelwert ± SD	63 ± 15	69 ± 10	71 ± 11
RV/TLC, %/Soll, Mittelwert ± SD	49 ± 12	43 ± 13	40 ± 10
Mittlerer maximal expiratorischer Fluss (MMEF), %/Soll, Mittelwert ± SD	38 ± 15	49 ± 20	45 ± 30

Tabelle 3.2 – Ergebnisse nach 6-monatiger Biologikabehandlung

### **3.3 Minimal clinically important difference (MCID)**

Die MCID wurde über den ACT für die asthmatischen Symptome und den SNOT-20-GAV (GS) für die nasalen Symptome berechnet (siehe Abschnitt 2.4.1). Die Ergebnisse werden in **Tabelle 3.3** und **Abbildung 3.9** und **Abbildung 3.10** dargestellt.

#### **3.3.1 Vergleich der wahrnehmbaren klinischen Symptomveränderung**

##### **Mepo-/Benralizumab (Anti-IL-5/R)**

Bei einem direkten Vergleich der mAK hinsichtlich einer wahrnehmbaren Symptom-Veränderung für die Probanden/innen erzielte die Behandlung mit Benra-/Mepolizumab die höchste klinisch wahrnehmbare Wirksamkeit auf die asthmatischen Symptome (Response ACT: Benra-/Mepolizumab: 58 %, Omalizumab: 44 %, Dupilumab: 27 %) und auf die asthmatischen- und nasalen Symptome (Response ACT & SNOT-20 GAV: Benra-/Mepolizumab: 58 %, Omalizumab: 22 %, Dupilumab: 40 %). Die Behandlung war am geringsten nicht wirksam (No Response ACT & No SNOT-20 GAV: Benra-/Mepolizumab: 4 %, Omalizumab: 11 %, Dupilumab: 7 %).

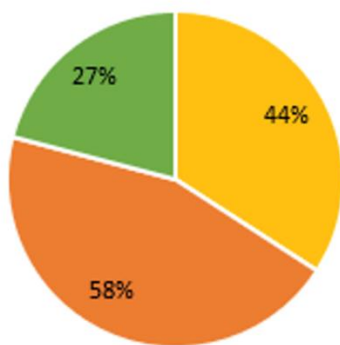
##### **Omalizumab (Anti-IgE)**

Omalizumab zeigte eine hohe wahrnehmbare Verbesserung der asthmatischen Symptome (44 %) jedoch gab es verglichen mit den anderen Biologika häufiger keine wahrnehmbare Verbesserung der CRSwNP-Symptome (Response ACT & NO Response SNOT-20 GAV: Omalizumab: 44 %, Benra-/Mepolizumab: 15 %, Dupilumab: 0 %). Eine wahrnehmbare klinische Veränderung der Symptomatik sowohl auf die asthmatischen- als auch auf die nasalen Beschwerden gaben 22 % der Probanden/innen an, weder eine Ansprache der nasalen- noch der asthmatischen Beschwerden gaben 11 % der Probanden/innen an. Bei 44 % der Probanden/innen wurde allein eine Omalizumab-Ansprache auf die asthmatischen-, jedoch nicht auf die nasalen Symptome beobachtet. Andererseits nahmen 22 % der Probanden/innen eine Biologika Ansprache auf die nasalen- jedoch nicht auf die asthmatischen Beschwerden wahr.

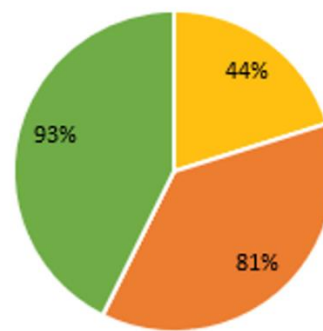
## Dupilumab (Anti-IL-4R)

Den höchsten klinisch wahrnehmbaren Rückgang der nasalen Symptome erzielte die Behandlung der Patienten/innen mit Dupilumab (Response SNOT-20 GAV: Dupilumab: 93 %, Mepo-/Benralizumab: 81 % und Omalizumab: 44 %) sowie die höchste alleinige Behandlungsansprache auf die nasalen- jedoch und nicht auf die asthmatischen Symptome (Response SNOT 20 GAV & NO Response ACT: Dupilumab: 53 %, Mepo-/Benralizumab: 23 % und Omalizumab: 22 %).

**Response ACT**



**Response SNOT-20 GAV**



 Dupilumab

 Benra-/Mepolizumab

 Omalizumab

Abbildung 3.9 – Response Vergleiche im ACT und SNOT-20 GAV-GS

Dargestellt werden die Anteile der Probanden/innen (%), die im ACT bzw. SNOT-20 GAV eine klinische Wirksamkeit (Response) infolge der 6-monatigen Behandlung mit einem mAK (Omalizumab, Benralizumab oder Mepolizumab, Dupilumab) bezüglich der Asthmasymptome und/oder der CRSwNP-Symptome erzielten. Die klinische Wirksamkeit wurde anhand des MCID bestimmt. Eine Wirksamkeit bezüglich der asthmatischen Symptome wurde im ACT ab einer Veränderung von 3 Punkten und einem Endwert von mind. 20 Punkten als klinisch relevant bewertet. Im SNOT 20 GAV wurde eine klinische Wirksamkeit ab 11 Punkten (MCID) bewertet. Anti-IgE (Omalizumab) n=9, Anti-IL5/R (Benra-/Mepolizumab) n=26, Anti-IL4R (Dupilumab) n=15.



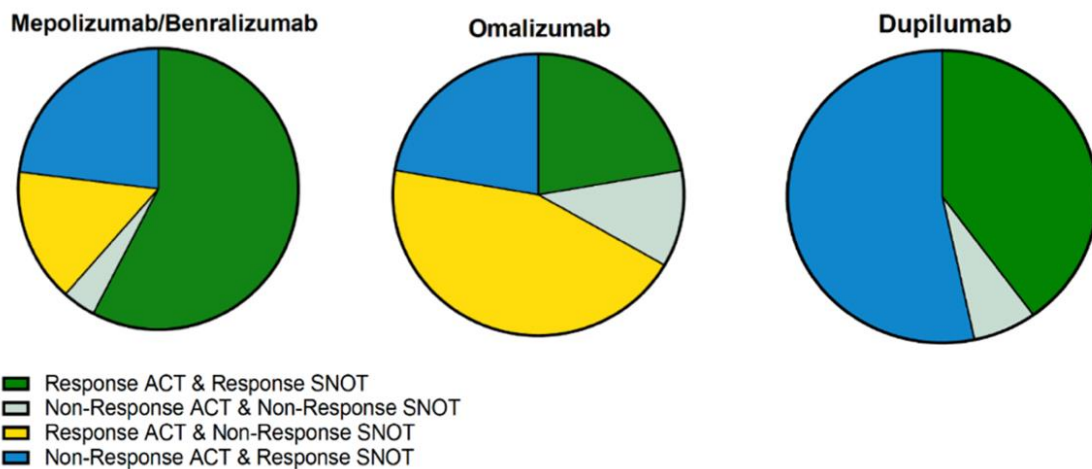


Abbildung 3.10 – Vergleiche der Biologika-Response

Dargestellt sind die Anteile der Patienten/innen, die anhand der Scores (ACT und SNOT-20 GAV GS) eine klinische Wirksamkeit (Response) oder Unwirksamkeit (Non-Response) infolge der 6-monatigen Behandlung mit einem mAK (Omalizumab, Benralizumab oder Mepolizumab, Dupilumab) bezüglich der Asthmasymptome und/oder der CRSwNP-Symptome erzielten. Die klinische Wirksamkeit wurde anhand des MCID bestimmt. Die Farben kennzeichnen den Unterschied zwischen der Biologika-Ansprache auf die Symptome infolge 1. des Asthmas und der CRSwNP (grün), 2. weder der CRSwNP noch des Asthmas (hellgrün), 3. des Asthmas jedoch nicht auf die CRSwNP (gelb) oder 4. der CRSwNP jedoch nicht auf das Asthma (blau).

Tabelle 3.3 – Biologika-Response

	<b>Anti-IgE- Omalizumab</b>	<b>Anti-IL5/R- Benra-/Mepolizumab</b>	<b>Anti-IL4R Dupilumab</b>
<b>Patienten/innen, Anzahl (n)</b>	<b>n=9</b>	<b>n=26</b>	<b>n=15</b>
<b>Response ACT, n (%)</b>	4 (44)	15 (58)	4 (27)
<b>Response SNOT-20, n (%)</b>	4 (44)	21 (81)	14 (93)
<b>Response ACT &amp; Response SNOT-20, n (%)</b>	2 (22)	15 (58)	7 (40)
<b>No Response SNOT-20 &amp; No Response ACT, n (%)</b>	1 (11)	1 (3,9)	1 (6,7)
<b>Response SNOT-20 &amp; No Response ACT, n (%)</b>	2 (22)	6 (23)	8 (53,3)
<b>Response ACT &amp; No Response SNOT-20, n (%)</b>	4 (44)	4 (15)	0

### 3.4 Ausmaß der Veränderungen

Um das Ausmaß der Veränderungen während der Biologika Therapie ( $\Delta$ =Werte nach 6 Monaten (t1) minus der Ausgangswerte (t0)) zwischen den Kohorten zu vergleichen, wurden die Werte nach 6-monatiger Behandlung minus der der Ausgangswerte für jeden Patienten/innen berechnet und anschließend die durchschnittlichen Werte dargestellt.

Hier zeigten sich im  $\Delta$ SNOT-20 GAV GS bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte signifikant größere Verbesserungen als bei den Probanden/innen der Anti-IgE- und der Anti-IL-5/R-Kohorte ( $p < 0,001$ ). Die Verbesserung der  $\Delta$ VAS-nasal- und der  $\Delta$ VAS-gesamt-Symptome war ebenfalls bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte signifikant höher als bei den Probanden/innen der Anti-IgE- und Anti-IL5/R-Kohorte ( $p < 0,05$ ). Der Anstieg des  $\Delta$ ACT war bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte signifikant höher bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte ( $p < 0,05$ ). Die Veränderung der  $\Delta$ OCS-Dosis und die Veränderung der  $\Delta$ FeNO-Konzentration zeigte in allen Kohorten keine signifikanten Veränderungen.

Bei einem Vergleich der Veränderungen der Lungenfunktionsparameter zeigten sich signifikant höhere Veränderungen des  $\Delta$ FVC (%/Soll) bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte verglichen mit den Veränderungen der Probanden/innen aus der Anti-IL-4R- und Anti-IL5/R-Kohorte ( $p < 0,001$ ). Die Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte erreichten eine signifikant höhere Veränderung der  $\Delta$ FVC verglichen mit den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte ( $p < 0,01$ ). Die Probanden/innen der Anti-IL5/R-Kohorte erzielten eine höhere Veränderung der  $\Delta$ FEV1 (%/Soll) und des  $\Delta$ FEV1/FVC (%/Soll) als die Probanden/innen der Anti-IL-4R- und Anti-IgE-Kohorte (n. s.). **Abbildung 3.11** zeigt die beschriebenen Ergebnisse.

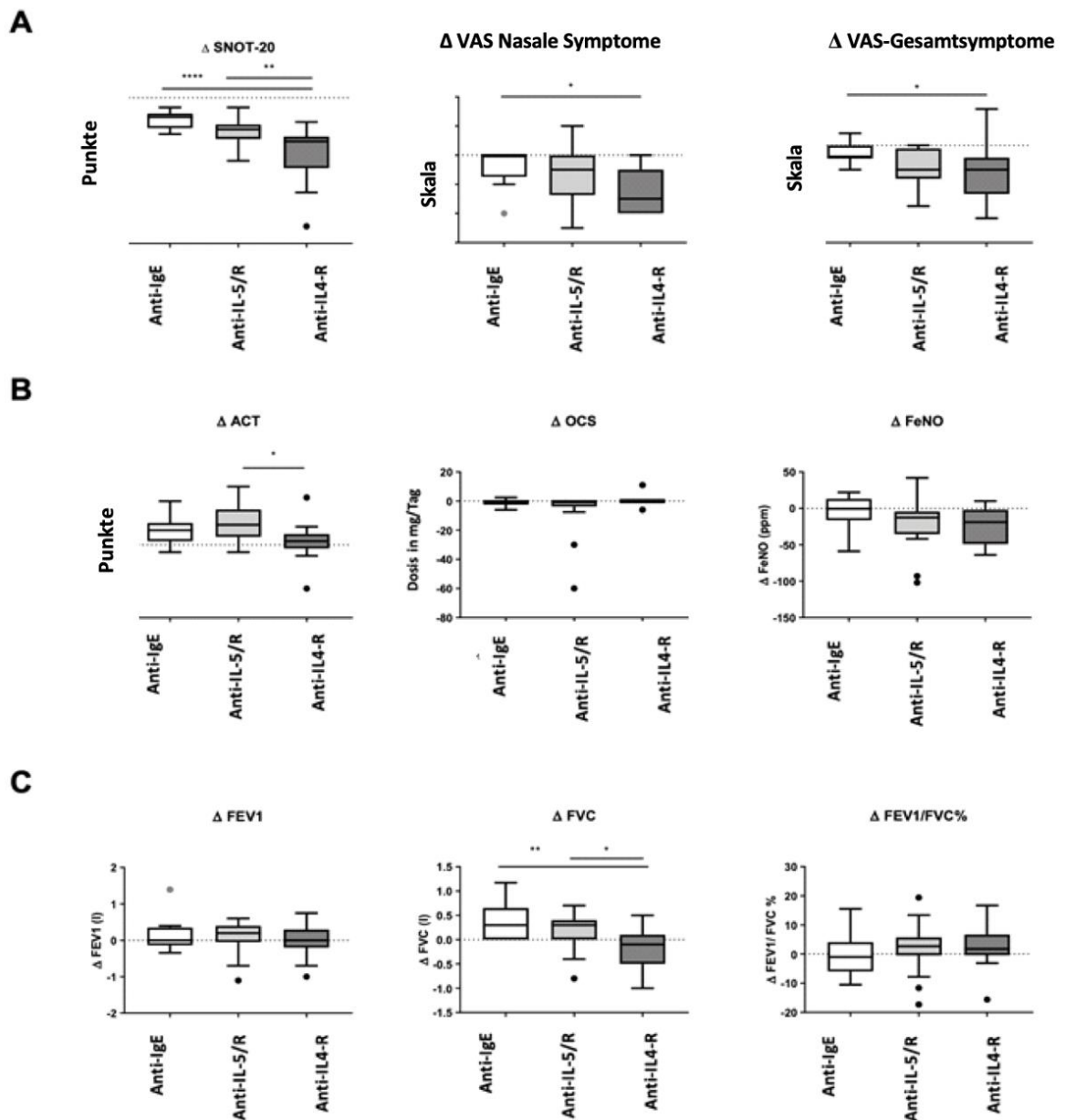


Abbildung 3.11 – Ausmaß der Veränderungen der einzelnen Parameter

Die Abbildung zeigt die Veränderungen der Ergebnisparameter nach 6 Monaten mAК-Behandlung abzüglich der Ausgangswerte. Im (A)  $\Delta$ SNOT-20,  $\Delta$ VAS nasale Symptome,  $\Delta$  VAS-Gesamtsymptome, (B)  $\Delta$ ACT-Score,  $\Delta$ OCS-Dosis,  $\Delta$ FeNO, (C)  $\Delta$ FEV1,  $\Delta$ FVC,  $\Delta$ FEV1/FVC. Alle Daten sind als Box und Whisker (Tukey) dargestellt. Statistik: A+B Kruskal-Wallis + Dunn's multipler Vergleichstest, (C) ANOVA + Tukey's multipler Vergleichstest; \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001, \*\*\*\* < 0,0001.

### 3.5 Antikörper-naive- und vorbehandelte Probanden

Da die Vorbehandlung mit einem anderen mAK einen Selektionseffekt darstellen könnte, wurden die Ergebnisse von mAK-naiven Probanden/innen und Probanden/innen mit vorheriger Antikörpertherapie, die anschließend entweder mit einer Anti-IL-5/R-Therapie (Benra-/Mepolizumab) oder Anti-IL-4R-Therapie (Dupilumab) behandelt wurden, verglichen.

Im Folgenden wird nur die Therapie mit Benra-/Mepolizumab und Dupilumab dargestellt, da keine Biologika-vorbehandelten Probanden/innen evaluiert werden konnten, die anschließend mit Omalizumab behandelt wurden.

#### 3.5.1 Therapie mit Benra-/Mepolizumab

Der SNOT-20 GAV (GS) und der ACT verbesserten sich nach 6-monatiger Biologikatherapie bei den Antikörper-naiven Probanden/innen und Antikörper-vorbehandelten Probanden/innen signifikant ( $p < 0,0005$ ). Die VAS der nasalen Symptome verbesserte sich nur bei den Antikörper-naiven Probanden/innen signifikant ( $p < 0,05$ ). Die VAS der Gesamtsymptome verbesserte sich sowohl bei den Antikörper-naiven- als auch vorbehandelten Probanden/innen signifikant ( $p < 0,005$ ). Die Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg/Tag) sowie die Reduktion der FeNO-Konzentration (ppb) war nur bei den Antikörper-naiven Probanden/innen signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Lungenfunktionsparameter FEV1 (%/Soll) und MMEF75 (%/Soll) verbesserten sich bei den Antikörper-vorbehandelten Probanden/innen signifikant ( $p < 0,005$ ). Dargestellt werden die Ergebnisse in **Abbildung 3.12**.

#### 3.5.2 Therapie mit Dupilumab

Bei einem Vergleich der Antikörper-naiven mit den vorbehandelten Probanden/innen erzielten die vorbehandelten Probanden/innen eine signifikante höhere Verbesserung im SNOT-20 GAV ( $p < 0,005$ ) und in den VAS für nasale- und gesamte Symptome ( $p < 0,005$ ).

Der ACT zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Antikörper-naiven- und vorbehandelten Probanden/innen. Die FeNO-Konzentration (ppb) reduzierte sich bei den Antikörper-vorbehandelten Probanden/innen signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Lungenfunktionsparameter zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Antikörper-naiven- und vorbehandelten Probanden/innen. Dargestellt werden die Ergebnisse in **Abbildung 3.13**.

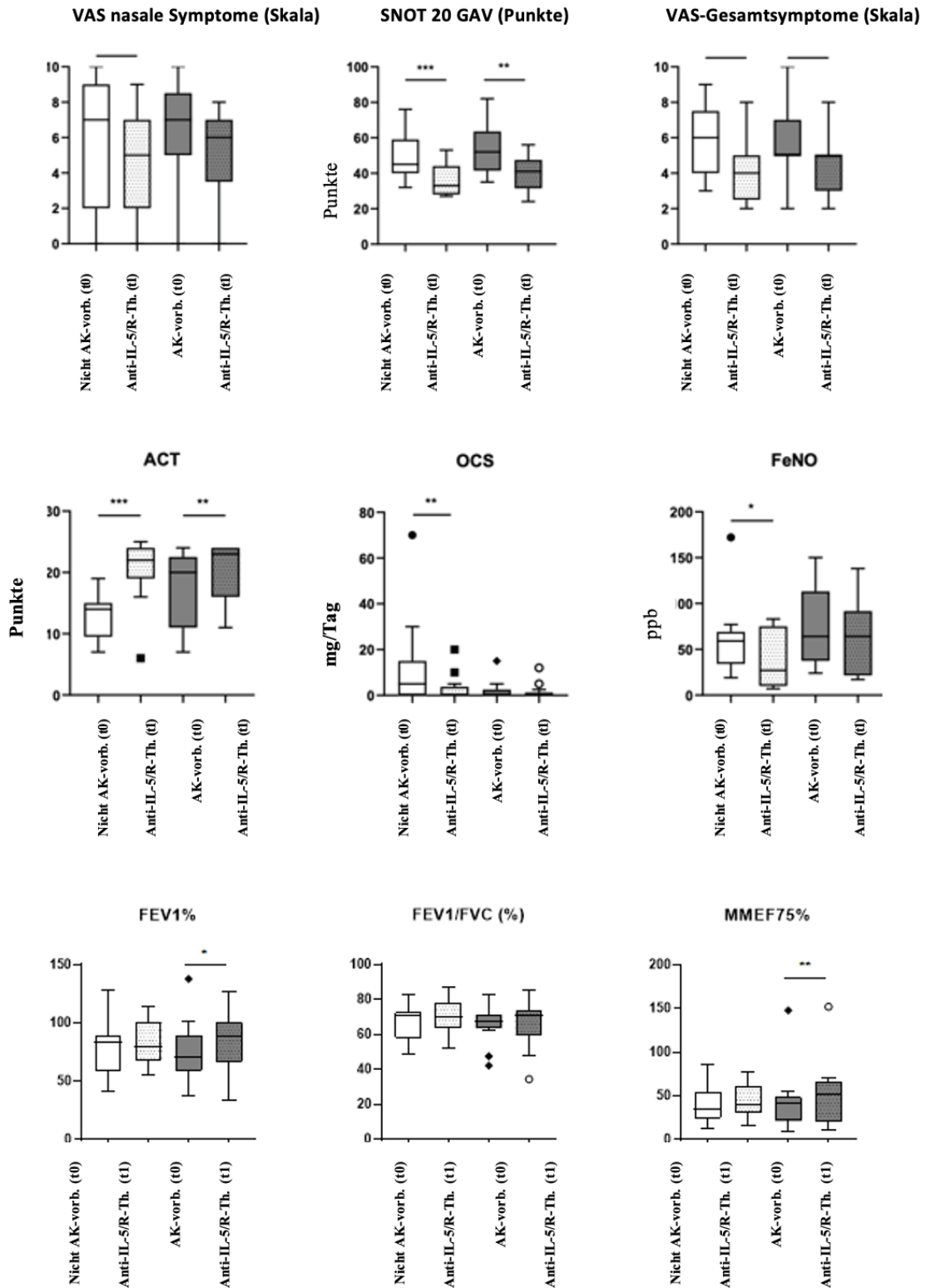


Abbildung 3.12 – mA-K-vorbehandelte und naive Probanden/innen (1)

Dargestellt werden die visuellen Analogskalen, die Symptomscores und die OCS-Dosis sowie der FeNO-Wert und Lungenfunktionsparameter vor (t0) und nach 6-monatiger Anti-IL-5/R-Therapie (t1) bei Patienten/innen, die zuvor Antikörper-naiv waren ( $n=13$ ) sowie mit vorherigen Antikörperbehandlungen ( $n=13$ ). Statistik: Wilcoxon matched-pairs signed rank test; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ . Nicht

AK-vorb. (t0) = Nicht Antikörper vorbehandelte Probanden/innen zu t0, Anti-IL-5/R-Th. (t1) = Anti-IL5/R-Therapie zu t1, AK-vorb. (t0) = Antikörper vorbehandelte Probanden/innen zu t0.

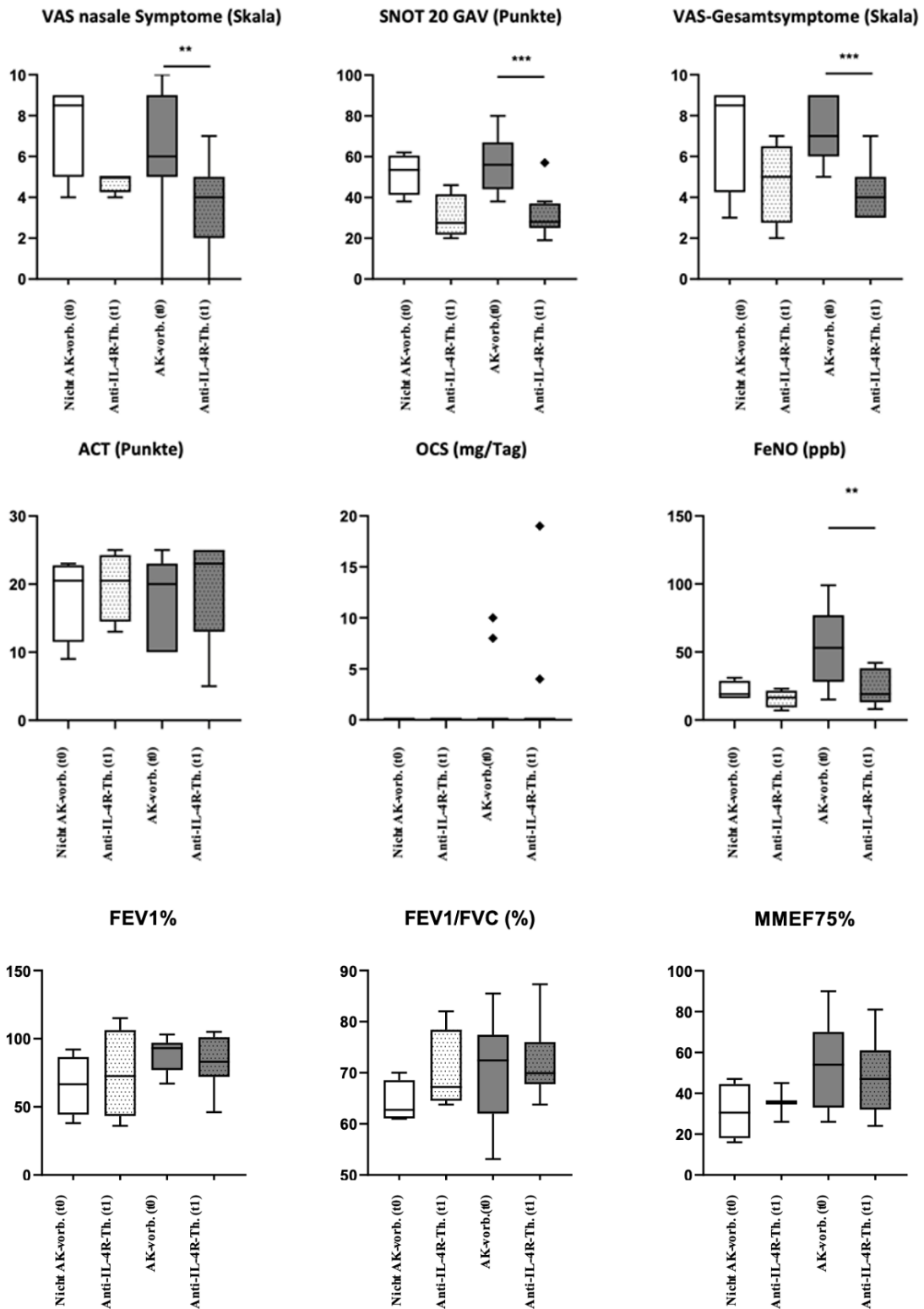


Abbildung 3.13 – mAК-vorbehandelte und naive Probanden/innen (2)

Dargestellt werden die visuellen Analogskalen (VAS nasale- und gesamte Symptome), die Symptomscores SNOT-20, ACT und die OCS-Dosis sowie der FeNO-Wert und Lungenfunktionsparameter vor (t0) und nach 6-monatiger Anti-IL-4R-Therapie (Dupilumab) bei Patienten/innen, die zuvor Antikörper-naiv waren (n=4) und mit vorherigen Antikörperbehandlungen (n=11). Statistik: Wilcoxon matched pairs signed rank test; \* <

0,05, \*\* <0,01, \*\*\* <0,001, \*\*\*\* <0,0001, n. s. nicht signifikant. Nicht AK-vorb. (t0) = Nicht Antikörper vorbehandelte Probanden/innen zum Zeitpunkt t0, Anti-IL-4R-Th. (t1) = Anti-IL4R-Therapie zu t1, AK-vorb. (t0) = Antikörper vorbehandelte Probanden/innen zu t0.



## 4. Diskussion

### 4.1 Beantwortung der Studienendpunkte

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Antikörper (Anti-IgE, Anti-IL-5/R, Anti-IL-4R), die sich bei Patienten/innen mit schwerem Asthma als hilfreich erwiesen haben, auch auf die oberen Atemwege wirken und damit für die komorbiden CRSwNP-Symptome von Nutzen sein könnten (primärer Endpunkt). Infolge der Auswertung der gewonnenen Daten bestätigte sich, dass die Behandlung mit Omalizumab, Benra-/Mepolizumab und Dupilumab die nasalen Symptome der Probanden/innen deutlich reduzieren und gleichzeitig die Asthmasymptome verbessern konnte. Dieses Ergebnis unterstützt das „*One airway one disease*“ - Konzept, das von ähnlichen Pathomechanismen bei CRSwNP und Asthma ausgeht [16, 17].

Während zum Zeitpunkt der Planung sowie der Datensammlung und Studiendurchführung dieser Arbeit noch keine Studiendaten oder Zulassung für eine Antikörperbehandlung von Patienten/innen mit der Diagnose einer CRSwNP vorlagen, hat sich dies mittlerweile verändert. In größeren randomisierten und kontrollierten Studien (Zulassungs-RCTs) konnte eine Wirksamkeit von Dupilumab [148], Omalizumab [149], Mepolizumab [150] in der Behandlung der schweren CRSwNP bestätigt werden. Dies führte zu einer Zulassung dieser Medikamente für die CRSwNP in Europa [87] (siehe Abschnitt 1.7).

Die *primären-* und *sekundären Endpunkte* der vorliegenden Arbeit werden in den folgenden Abschnitten diskutiert und beantwortet. Anschließend folgt ein Vergleich der gewonnenen Daten mit den Ergebnissen größerer RCTs und eine Schlussfolgerung.

### 4.2 Omalizumab (Anti-IgE)

#### 4.2.1 Charakteristika der Anti-IgE-Kohorte

Je nach Biologikum, mit welchem die Probanden/innen behandelt wurden, unterschieden sich die Studienkohorten in ihren Ausgangsmerkmalen. Da die untersuchten Antikörper je nach Zielstruktur nur für bestimmte Asthma-Phänotypen zugelassen wurden, glichen die Ausgangscharakteristika der Kohorten zum Teil den Zulassungskriterien des jeweiligen Biologikums. Der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab ist speziell für Patienten/innen mit Allergienachweis und den allergischen Asthma-Phänotyp zugelassen. Demnach scheint es nicht verwunderlich, dass die Probanden/innen mit der Indikation für eine Omalizumab-Behandlung und Zuteilung in die Anti-IgE-Kohorte an einer Allergie litten (Abbildung 3.1 A)

und der häufigste Asthma-Phänotyp das allergische Asthma (Early-onset) mit einem Erkrankungsbeginn in der Kindheit/Jugend war (Erkrankungsbeginn der Patienten/innen in der Anti-IgE-Kohorte im Mittel (SD):  $15 \pm 7$  Jahre, Abbildung 3.1 B, Abbildung 3.4 A). Bei den Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte lag häufiger als bei den Probanden/innen der anderen Studienkohorten eine genetische Disposition für atopische Erkrankungen vor (Abbildung 3.1 C) und es wurden die höchsten medianen Konzentrationen von IgE (IU/ml) im Blutserum gemessen (Abbildung 3.3 B). Diese Angaben gleichen den typischen Merkmalen eines primär allergischen Asthmas (Early-onset) aus der Fachliteratur (siehe Abschnitt 1.3.2).

Ein weiteres Charakteristikum der Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte war ein ungleiches Geschlechterverhältnis mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts (9:1). Dies könnte an einem zu geringen Evaluationszeitraum von Studien-Probanden/innen gelegen haben, jedoch könnte das *Geschlecht* auch ein Merkmal des allergischen Asthma-Phänotyps sein. Dagegen spricht, dass mehr erwachsene Frauen an einem eosinophilem nicht-allergischen Asthma-Phänotyp erkranken (siehe Abschnitt 1.3.3).

Als ursächlich für schwere Verlaufsformen des Asthmas bei weiblichen erwachsenen Patientinnen werden hormonelle Einflüsse diskutiert [152-154]. Beispielsweise scheinen hohe Östrogen- und Progesteron-Konzentrationen die Expression und Aktivität von Entzündungszellen, proinflammatorischen Zytokinen und Glukokortikoiden zu modulieren, was zur Induktion der Typ-2-Entzündung bei Frauen führen kann [152-154]. Bei erwachsenen Männern scheint Testosteron die Typ-2-Entzündung dagegen zu unterdrücken [155], sodass sich schweres allergisches Asthma beim männlichen Geschlecht in den häufigsten Fällen bereits in der Kindheit d. h. präpubertär manifestiert [152, 156].

Dagegen erkranken mehr erwachsene Männer an CRSwNP ohne Asthma [157, 158], obwohl der CRSwNP pathophysiologisch (wie auch dem schweren Asthma) eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt (siehe Abschnitt 1.2.2 und Abschnitt 1.5.2).

#### **4.2.2 Wirksamkeit einer Anti-IgE-Therapie auf die oberen und unteren Atemwege**

Bei Betrachtung der Omalizumab-Wirksamkeit auf die unteren Atemwege war nach 6-monatiger Anti-IgE-Therapie eine Verbesserung der Asthmakontrolle zu verzeichnen (Abbildung 3.6 A), jedoch verbesserten sich die meisten Lungenfunktionsparameter nicht signifikant (Abbildung 3.8). Wie beschrieben, manifestiert sich primär allergisches Asthma häufig schon während der Kindheit, sodass eine lange Asthma-Erkrankungsdauer vorliegt (definiert vom Beginn des Asthmas bis zur Studiendurchführung).

Die Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte wiesen schon eine Krankheitsdauer von mittleren  $41 \pm 7$  Jahre auf. Häufig korreliert die Dauer des Asthmas mit dem Grad des Atemwegsremodelings in den unteren Atemwegen und einer Abnahme der Lungenfunktion [159, 160]. Möglicherweise lag bei den Probanden/innen in den unteren Atemwegen schon eine Veränderung des Atemwegsepithels im Sinne des Atemwegsremodelings vor, sodass dies eine fixierte Obstruktion begünstigte und die Wirksamkeit von Omalizumab hier nur begrenzt war. Für die Vermutung spricht die erhöhte Ausgangskonzentration des FeNO-Werts, der auf erhöhte Entzündungsprozesse in den Atemwegen hinweist und der sich auch nach 6-monatiger Anti-IgE-Behandlung nicht signifikant reduzieren ließ (Abbildung 3.5). Dagegen verbesserten sich die Werte im SNOT-20 GAV und in den Subscores SRS und PNS signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (Abbildung 3.7). Dieses spricht für eine Reduktion der entzündlichen Prozesse in den oberen Atemwegen und eine Verringerung der nasalen Symptome.

Bei einem Vergleich dieser Ergebnisse bezüglich der CRSwNP-Symptome, mit denen größerer Phase-3-Studien wie der POLYP 1 und POLYP 2-Studien (2020) [149], die Omalizumab hinsichtlich der Wirksamkeit auf die CRSwNP bei unzureichendem Ansprechen der Patienten auf INCS untersuchten, wurde in den POLYP-Studien von signifikanten Verbesserungen der nasalen Symptomatik (z. B. Geruchssinn, nasale Obstruktion, Nasensekretion) berichtet. Die nasalen Symptome wurden in den Polyp-Studien anhand des Symptom-Scores SNOT-22 untersucht [149]. Verglichen mit dem SNOT-20 GAV der vorliegenden Arbeit enthält der SNOT-22-Score zwei zusätzliche charakteristische CRSwNP Symptome (Nasatmungsbehinderung und Riechminderung), die ebenfalls in der deutschen Version des SNOT-20 GAV enthalten sind (Tabelle 2.3). Daher ähnelt der SNOT-20 GAV (GS) dem SNOT-22 hinsichtlich der Fragen zur nasalen Symptombelastung. In den POLYP-Studien lagen die Ausgangswerte im Score bei 60 von 120 Punkten [149]. Die medianen Werte der Probanden/innen der Anti-IgE-Kohorte erreichten 47 von 100 Punkten, daher scheinen sie in einem ähnlichen Bereich zu liegen. Der SNOT-22 verbesserte sich in den POLYP-Studien signifikant um -22 Punkte, verglichen mit -8 Punkten in der vorliegenden Arbeit. Die Gründe für die niedrigere Differenz der Symptome in der vorliegenden Arbeit könnten in den unterschiedlichen Ausgangscharakteristika der Studienkohorten gesehen werden. In der vorliegenden Arbeit war die primäre Indikation für die Antikörperbehandlung das schwere Asthma. Die Probanden/innen wurden in die Datenauswertung der Studie eingeschlossen, wenn bei ihnen die CRSwNP diagnostiziert war, wobei der Schweregrad der Erkrankung unbekannt blieb. Demnach könnte bei den Probanden/innen eine weniger schwergradige Form der CRSwNP vorliegen als bei den Probanden/innen der großen RCTs.

Dafür spricht auch, dass nur 4 Patienten/innen (44 %) vorherige Nasennebenhöhlen-Operationen durchführen mussten (*Abbildung 3.2 A*). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren operative Eingriffe erste Wahl für diejenigen Patienten/innen, die an einer schweren und rezidivierenden Form der CRSwNP mit hoher nasaler Symptomlast litten [77].

## **4.3 Benralizumab und Mepolizumab (Anti-IL-5/R)**

### **4.3.1 Charakteristika der Anti-IL-5/R-Kohorte**

Die Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte waren am häufigsten von einem eosinophilem nicht-allergischen Asthma-Phänotyp betroffen (*Abbildung 3.4 B*). Weitere Charakteristika der Probanden/innen waren ein sehr spätes Asthma-Erkrankungsalter (im Mittel (SD):  $42 \pm 17$  Jahre, *Abbildung 3.1 B*), mehr Probanden/innen, die auf die tägliche Einnahme von OCS angewiesen waren, höhere OCS-Dosierungen und höhere Typ-2-Biomarker-Konzentrationen (*Tabelle 3.1, Abbildung 3.5*).

Wie beschrieben war der häufigste Asthma-Phänotyp der Anti-IL-5/R-Kohorte das eosinophile nicht-allergische Asthma. Dieses zeichnet sich durch eine schwere Typ-2-Entzündung in den Atemwegen mit stark erhöhten Typ-2-Biomarkern aus. Bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte wurden die höchsten medianen FeNO-Werte gemessen (*Abbildung 3.5*). Auch die zum Zeitpunkt t0 gemessenen Eosinophilenzahlen im Blut und die historisch höchsten Eosinophilenzahlen aus der Patientenakte waren höher als bei den Probanden/innen der anderen Kohorten (*Abbildung 3.3 C, D*). In der wissenschaftlichen Fachliteratur wird ebenfalls über stark erhöhte FeNO-Werte sowie Eosinophilenzahlen bei eosinophilem Asthma berichtet. Häufig sind die Biomarker-Konzentrationen beim eosinophilen Asthma-Phänotyp höher als bei anderen schweren Asthma-Phänotypen und es werden häufig schwere Komorbiditäten der oberen Atemwege beschrieben (siehe Abschnitt 1.3.3). Dies stimmt mit den Auswertungen der vorliegenden Arbeit überein. Auch die Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte waren häufig antikörpervorbehandelt (50 %) und hatten schwere Komorbiditäten der oberen Atemwege mit häufigen Nasennebenhöhlen-Operationen (76 %) und Rezidiven der nasalen Polyposis (*Abbildung 3.2 A und Abbildung 3.2 B*). Dieses spricht insgesamt für eine schwere Typ-2-Entzündung in den oberen und unteren Atemwegen bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte.

### **4.3.2 Wirksamkeit einer Anti-IL-5/R-Therapie auf die oberen- und unteren Atemwege**

Bei einer Sicht auf die Wirksamkeit einer Mepo/Benralizumab-Behandlung bei den Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte waren sowohl signifikante Verbesserungen in den oberen- als auch unteren Atemwegen nachweisbar (*Abbildung 3.6 A und B, Abbildung 3.7*). Zum Zeitpunkt t0 nahmen 50 % der Probanden/innen täglich OCS ein. Dieser Anteil war höher als bei den Probanden/innen der anderen Studienkohorten (*Abbildung 3.5*). In der wissenschaftlichen Literatur wird über eine hohe Wirksamkeit der OCS auf die entzündlichen

Veränderungen in den Atemwegen bei Asthma berichtet, dennoch gaben die Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte noch eine hohe Symptombelastung auf der VAS an (*Abbildung 3.6 B*). Möglicherweise war die Wirksamkeit der OCS-Behandlung bei den Probanden/innen geringer als bei den Probanden/innen der anderen Studienkohorten. Das eosinophile nicht-allergische Asthma zeichnet sich u. a. durch erhöhte Konzentrationen von Entzündungszellen wie den ILC2s in den Atemwegen und im peripheren Blut aus [161]. ILC2s scheinen auch eine Rolle bei der Steroidresistenz zu spielen. Eine kürzlich durchgeführte Studie an Mäusen und Menschen beschrieb eine Untergruppe von ILC2s, die im Blut und Gewebe von Patienten/innen mit CRSwNP und Asthma erhöht waren und mit der Schwere der Erkrankung und der Steroidresistenz korrelierten [161]. Wichtig ist, dass die Einnahme von OCS typische Typ-2-Biomarker beim Asthma stark reduzieren kann. Obwohl in der Anti-IL-5/R-Kohorte die meisten Probanden/innen waren, die OCS einnahmen, wurden hier die höchsten Zellzahlen von Eosinophilen im Blut und die signifikant höchsten dokumentierten Eosinophilenzahlen gemessen (Tabelle 3.1). Zahlreiche Analysen konnten zeigen, dass die Eosinophilenzahl im Blut und im Sputum erhöht werden kann, indem die Dosis von ICS und OCS reduziert wird und umgekehrt [162]. Dies wurde auch durch eine Post-hoc-Analyse der SIRIUS (Steroid Reduction with Mepolizumab Study) bestätigt, die zeigte, dass die OCS-Dosis umgekehrt mit der Eosinophilenzahl im Blut korreliert [163]. Demnach würde der tatsächliche Wert der Eosinophilen in der Anti-IL-5/R-Kohorte ohne die Einnahme von OCS und ICS in einem höheren Bereich liegen. Bedacht werden muss auch, dass neben der Behandlung mit OCS auch Antikörpervorbehandlungen die Eosinophilenzahlen im Blut reduzieren können. Da 50 % der Probanden/innen der Anti-IL-5/R-Kohorte ebenfalls antikörpervorbehandelt waren, könnte dies die tatsächlichen Eosinophilenzahlen im Blut ebenfalls erniedrigt haben. Folglich schien bei den Probanden/innen vor der Behandlung mit Mepo/Benralizumab eine hochgradige Typ-2-Entzündung in den oberen- als auch unteren Atemwegen vorzuliegen.

Nach 6-monatiger Antikörper-Therapie kam es zu einer signifikanten Abnahme der nasalen- und bronchialen Symptome und einem Anstieg der allgemeinen Lebensqualität (*Abbildung 3.6 und 3.7 D*). Aufgrund der hohen Ausgangslage der Typ-2-Entzündung kam es infolge der Anti-IL-5/R-Therapie wahrscheinlich zu einer raschen Reduktion der Eosinophilenzahlen im Blut und im Gewebe und einem Rückgang der entzündlichen Prozesse in den oberen und unteren Atemwegen. Für die Annahme spricht die signifikante Reduktion des FeNO-Wertes (*Abbildung 3.5*) und die signifikante Abnahme der nasalen und bronchialen Symptombelastung, die anhand der VAS für die nasalen- und gesamten Symptome gemessen wurde (*Abbildung 3.6 B*).

Ebenfalls wurden positive Ergebnisse aus der OSTRO-Studie (2021) für die Wirksamkeit von Benralizumab [151] sowie der SYNAPSE-Studie (2021) für die Wirksamkeit von

Mepolizumab auf die CRSwNP veröffentlicht [150]. Auch hier zeigte sich eine Wirksamkeit bei der Behandlung von rezidivierender CRSwNP und Asthma, welche im Fall von Mepolizumab zu einer Zulassung in dieser Indikation führte. In der OSTRO-Studie erzielte die Behandlung mit Benralizumab nach 40 Wochen u. a. eine Verringerung der nasalen Polypengröße, der nasalen Obstruktion sowie eine Verbesserung des Riechsinns [151].

Die randomisierte und Placebo kontrollierte Doppelblindstudie SYNAPSE (2021) untersuchte die Wirksamkeit von Mepolizumab auf die CRSwNP. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Patienten/innen, die infolge der Behandlung mit Mepolizumab in Woche 25 keine NNH-Operation mehr benötigten [150]. In der Studie wurden sowohl objektive Messungen mittels endoskopischen Nasenpolypen-Score (NPS) als auch subjektive Messungen, einschließlich dem SNOT-22 durchgeführt. Die Notwendigkeit zur Operation wurde dabei anhand eines zusammengesetzten Scores aus endoskopischem Polypen-Score und einer vom Patienten/in ausgefüllten VAS zum Ausmaß der Beschwerden durch die CRSwNP festgelegt. In der Verum Gruppe mit 750 mg Mepolizumab (alle 4 Wochen) benötigten 30 % der Patienten/innen keine NNH-OP mehr im Vergleich zu 10 % in der Placebogruppe [150]. Der SNOT-22 verbesserte sich in der SYNAPSE nach 12 Monaten um -29,5 Punkte. Bei einem Vergleich der Ergebnisse in der SYNAPSE mit den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein niedrigerer Effekt in der vorliegenden Arbeit. Die SYNAPSE erreichte eine Verbesserung im SNOT-22 von -29,5 Punkten nach 12 Monaten Anti-IL-5-Behandlung verglichen mit -12 Punkten nach 6 Monaten im SNOT-20 GAV in der Anti-IL-5/R-Kohorte. Obwohl der mit dem SNOT-20 GAV ermittelte Ausgangswert für die nasalen Symptome bei der Anti-IL-5/R-Kohorte hoch war, gaben einige Probanden/innen auf der VAS geringe nasale- und allgemeine Symptome an. Dies könnte darauf hindeuten, dass die CRSwNP bei den Probanden/innen der vorliegenden Arbeit nicht so schwerwiegend war und sich deshalb die Endergebnisse in den Scores unterschieden.

## 4.4 Dupilumab (Anti-IL-4R)

### 4.4.1 Charakteristika der Anti-IL-4R-Kohorte

Die Probanden/innen mit Zuteilung in die Anti-IL-4R-Kohorte und der Behandlung mit Dupilumab (Anti-IL-4R) ließen sich nicht direkt einem dominierendem Asthma-Phänotyp zuordnen, wobei häufiger als bei den anderen Kohorten eine ASS-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) vorlag (*Abbildung 3.4 C und Abbildung 3.4 D*). Die Probanden/innen wiesen bessere Ausgangswerte in der Lungenfunktion und eine bessere Kontrolle des Asthmas vor (ACT-Ergebnis zum Zeitpunkt t0 im Median (IQR): 20 (10-23) Punkte, *Abbildung 3.6 A*) jedoch schienen sie an einer schwerergradigen- und rezidivierenden Form der nasalen Polyposis zu leiden (*Abbildung 3.6 B und Abbildung 3.7*). Sie waren häufiger antikörpervorbehandelt (73 %) und hatten häufigere Nasennebenhöhlenoperationen in der Vergangenheit (93 %) als die Probanden/innen der Anti-IgE- und Anti-IL-5/R-Kohorte (*Abbildung 3.2*). Dies könnte daran liegen, dass Dupilumab der letzte für schweres Asthma zugelassene Antikörper war (Stand: 04.2022), es könnte jedoch auch an einer Selektion von Probanden/innen in der Anti-IL-4R-Kohorte liegen, die nicht oder nur teilweise von den anderen bisher für Asthma zugelassenen Antikörpern (Anti-IgE und Anti-IL-5/R) hinsichtlich der CRSwNP-Symptomatik profitierte. Dafür spräche, dass sowohl die nasale Symptomlast gemessen mit dem SNOT-20 GAV, den Subscores und den VAS in der Anti-IL-4R-Kohorte schwerer war als bei den Probanden/innen der anderen Kohorten. Auch könnte der größere Anteil der AERD-Patienten/innen zu einer schwerergradigen Verlaufsformen des Asthmas und/oder der rezidivierenden nasalen Polyposis beigetragen haben. Häufig ist der Geruchssinn bei den Patienten/innen mit CRSwNP und AERD stärker beeinträchtigt und geht mit einem höheren Verlust an Lebensqualität einher [164-166]. Die allgemeine Lebensqualität der Probanden/innen gemessen mit dem ALQ-Subscore des SNOT-20 GAV zeigte in der Anti-IL-4R-Kohorte eine höhere Belastung (*Abbildung 3.7 D*). Verschiedene Studien berichten von einer starken Heterogenität bei AERD-Patienten/innen und mehreren AERD-Subendotypen, die mit höheren Typ-2-Zytokinspiegeln einhergehen als bei Patienten/innen mit CRSwNP ohne AERD [167, 168]. Kürzlich konnten *Buchheit et al. (2020)* zeigen, dass sich das lokale Antikörperprofil bei AERD-Patienten/innen von denen anderer Polyposis-Patienten/innen unterscheidet. [123] In der Studie waren der Gewebe-IgE- und IgG4-Spiegel bei AERD-Patienten/innen im Vergleich zu Kontrollen (CRSwNP ohne AERD) signifikant erhöht ( $p < 0,01$  für IgE und  $p < 0,001$  für IgG4 bei Patienten/innen mit CRSwNP und AERD im Vergleich zu CRSwNP ohne AERD) [123]. Da 73 % der Probanden/innen antikörpervorbehandelt waren, könnte vermutet werden, dass sich die Inflammation in den unteren Atemwegen durch die



vorherigen Biologika bereits verringerte und sich dadurch die Asthmakontrolle und bronchialen Symptome verbessern konnten. Dagegen waren die vorherigen Antikörper entweder weniger wirksam auf die komorbide CRSwNP in den oberen Atemwegen und/oder bei den Probanden/innen der Anti-IL-4R-Kohorte liegt eine besonders schwerergradige und rezidivierende Form der CRSwNP vor.

#### **4.4.2 Wirksamkeit einer Anti-IL-4R-Therapie auf die oberen- und unteren Atemwege**

Infolge der 6-monatigen Dupilumab-Therapie verbesserten sich die nasalen Symptome signifikant und es kam zu einem Anstieg der allgemeinen Lebensqualität (*Abbildung 3.6 B* und *Abbildung 3.7*). Dupilumab zeigte verglichen mit den anderen Studienkohorten die höchste klinisch wahrnehmbare Verbesserung auf die nasalen Symptome. Da sich die Symptome des schweren Asthmas schon vor Beginn der Dupilumab-Therapie verbesserten, war die klinisch wahrnehmbare Wirksamkeit von Dupilumab auf die unteren Atemwege bei den Probanden/innen geringer als bei Probanden/innen der anderen Kohorten (*Abbildung 3.9*).

Bei einem Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen größerer RCTs wie der LIBERTY NP SINUS-24 und LIBERTY NP SINUS-52 zeigten sich ähnlich positive Ergebnisse auf die Verbesserung der CRSwNP-Symptomatik infolge einer Behandlung mit Dupilumab [148]. Die LIBERTY NP SINUS-24 und LIBERTY NP SINUS-52 schlossen in die Datenauswertung erwachsene Patienten/innen mit beidseitiger CRSwNP ein, die unter INCS symptomatisch waren [148]. Bei Studien-Einschluss wurde zur Evaluation der SNOT-22 verwendet. Er lag prätherapeutisch bei 51 von 110 erreichbaren Punkten [148]. Dieser Wert liegt nah an dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit im SNOT-20 GAV (mediane 56 Punkte von 100 Punkten). Nach 6-monatiger Behandlung mit Dupilumab fiel der Punktwert der LIBERTY NP SINUS-24 und LIBERTY NP SINUS-52 im SNOT-22 auf 18,6 (LIBERTY NP SINUS-24) bzw. 23,9 (LIBERTY NP SINUS-52) Punkte mit einer Punktedifferenz von -32,3 (LIBERTY NP SINUS-24) und -27 (LIBERTY NP SINUS-52) Punkten [148]. Verglichen mit medianen 28 (25-37) Punkten von maximal 100 Punkten im SNOT-20 GAV in der vorliegenden Arbeit. Dieses entspricht ebenfalls einer medianen Punkt-Differenz von -28 Punkten und ist daher vergleichbar mit den Ergebnissen der größeren Studien.

## 4.5 Lassen sich OCS infolge einer mAK-Behandlung reduzieren?

In der Anti-IL-5/R-Kohorte waren die meisten Probanden/innen, die täglich OCS einnahmen. 13 der 26 Probanden/innen der Kohorte (50 %) nahmen eine mittlere tägliche OCS-Dosis von  $6,9 \pm 2,5$  mg/Tag (*Tabelle 3.1, Abbildung 3.5*). Nach 6 Monaten konnten 3 Probanden die OCS absetzen und 10 Probanden die tägliche Dosis signifikant um  $-3,2$  mg/Tag auf mittlere  $3,7 \pm 1,5$  mg/Tag reduzieren ( $-47\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Ähnliche positive Ergebnisse veröffentlichte die Studie mit dem Akronym SIRIUS (Steroid Reduction with Mepolizumab Study) [169]. Hier wurde Mepolizumab hinsichtlich der OCS-Reduktionsmöglichkeit bei Patienten/innen mit schwerem eosinophilem nicht-allergischem Asthma untersucht. Es wurde der Einspareffekt der OCS unter der Behandlung von Mepolizumab (100 mg), mit dem von einem Placebo über einen Zeitraum von 20 Wochen verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war das Ausmaß der Reduktion der OCS-Dosis. Die Wahrscheinlichkeit einer Dosisreduktion war in der Mepolizumab-Kohorte 2,39-fach größer als in der Placebo-Kohorte. Die Probanden/innen, die mit Mepolizumab behandelt wurden, konnten nach 20 Wochen die OCS-Dosis um 50 % reduzieren [169]. Dieses Ergebnis ähnelt der OCS-Reduktion bei den Probanden/innen der vorliegenden Arbeit. In der Anti-IgE-Kohorte nahmen 3 Probanden/innen (33 %) OCS, bevor sie die Behandlung mit Omalizumab begannen. Kein Proband und Probandin konnte die OCS nach 6 Monaten absetzen, jedoch konnte die mittlere Dosis der OCS um  $-3$  mg/Tag auf  $6,3 \pm 2,1$  mg/Tag reduziert werden (n. s.). In der Anti-IL4-R-Kohorte nahmen 2 Probanden OCS. Ein Proband konnte die OCS nach 6-monatiger Dupilumab-Therapie absetzen, der andere Proband musste die tägliche Dosis der OCS aufgrund eines Atemwegsinfektes um  $+3$  mg/Tag steigern (n. s., *Tabelle 3.2, Abbildung 3.5*). Die Anzahl der Probanden in der Anti-IL-4R- und Anti-IgE-Kohorte war insgesamt zu gering, um eine differenzierte Aussage bezüglich der OCS-Reduktionsmöglichkeit infolge einer Dupilumab- bzw. Omalizumab-Therapie anhand der vorliegenden Studiendaten zu machen.

## 4.6 Schlussfolgerung

Der Einsatz von monoklonalen Antikörpern (Biologika) hat die Behandlungsoptionen des schweren Asthmas erweitert und bietet die Möglichkeit einer spezifischen am Endotyp der Erkrankung orientierten Therapie. Es stehen verschiedene Biologika mit unterschiedlichen Zielstrukturen für schweres Asthma zur Verfügung und viele Probanden/innen erfüllen die Indikationskriterien für mehrere Antikörper, daher sollte der Frage nachgegangen werden, ob das Vorhandensein von komorbiden Nasenpolypen ein phänotypisches Merkmal darstellen könnte, das eine zielgerichtete Behandlung gegenüber einer anderen begünstigt. Im Sinne des „*One airway, one disease*“-Konzeptes (siehe Abschnitt 1.2.1) könnte jedoch auch die Hypothese aufgestellt werden, dass bei einem Probanden und einer Probandin der Phänotyp der CRSwNP (in den oberen Atemwegen), dem des Asthma-Phänotyps (in den unteren Atemwegen) ähnelt und daher die Wahl der Biologika-Therapie entsprechend dem Asthma-Phänotyp auch für CRSwNP geeignet wäre. Während diese Frage ohne vergleichende RCTs nicht definitiv beantwortet werden kann, liefert die vorliegende Arbeit einige Hinweise für beide Hypothesen: Einerseits zeigten alle Kohorten eine Verbesserung der nasalen Ergebnisse mit dem jeweiligen Antikörper und der entsprechenden Asthma-Indikation. Andererseits hatten die mit Dupilumab behandelten Probanden/innen den größten Nutzen, obwohl sie am häufigsten vorbehandelt wurden und unter einer schwereren Form der CRSwNP litten. Somit könnten Asthmapatienten und Asthmapatientinnen, die unter der Antikörperbehandlung immer noch eine hohe Symptombelastung durch die CRSwNP-Komorbidität aufweisen, von einer Umstellung auf Dupilumab profitieren.

Bei einem direkten Vergleich der untersuchten Antikörper hinsichtlich einer klinisch wahrnehmbaren Symptomverbesserung für die Probanden/innen erzielten Benralizumab (Anti-IL-5/R) eine hohe klinische Veränderung der asthmatischen- und nasalen Symptome. Omalizumab zeigte zwar eine hohe klinisch wahrnehmbare Verbesserung der asthmatischen Symptome, jedoch gab es verglichen mit den anderen Biologika häufiger keine wahrnehmbare Veränderung der CRSwNP-Symptombelastung. Den höchsten klinisch wahrnehmbaren Rückgang der nasalen Symptome erzielte die Behandlung mit Dupilumab. Da sich die Asthma-Symptome schon vor der Anti-IL-4R-Therapie verbessern konnten, nahmen die Probanden/innen wahrscheinlich weniger Verbesserungen ihrer bronchialen Symptome wahr (*Abbildung 3.10*).

## 4.7 Grenzen der Untersuchung

Da die Vorbehandlung mit einem anderen Antikörper einen Selektionseffekt darstellen könnte, wurden die Ergebnisse für Patienten/innen, die mit einem anderen Antikörper vorbehandelt wurden, getrennt von denen dargestellt, die antikörper-naiv waren (*Abbildung 3.12 und Abbildung 3.13*). Bei einem Vergleich der Daten von Antikörper-naiven und vorbehandelten Patienten/innen, die anschließend mit Benralizumab oder Mepolizumab oder Dupilumab behandelt wurden, waren die Verringerung der nasalen und gesamten Symptombelastung sowie die Verbesserung der Asthmasymptome und der Lungenfunktion insgesamt vergleichbar. Dennoch weist die vorliegende Arbeit aufgrund des retrospektiven Designs, der begrenzten Probandenanzahl und der unterschiedlichen Ausgangsmerkmale der Probanden/innen einige Einschränkungen auf. Letztere könnten die Unterschiede in der Größe der Behandlungseffekte beeinflusst haben. Darüber hinaus war die vorherige objektive Bestätigung von Nasenpolypen durch einen HNO-Arzt oder eine Computertomografie zwar ein Einschlusskriterium, die Beantwortung der Symptom-Scores z. B. des SNOT-20 GAV und des ACT waren jedoch ausschließlich von den Patienten/innen selbst berichtete und daher subjektive Ergebnisse (*Patient Reported Outcomes*, PROs). Da sich die Symptome von Asthma und CRSwNP ähneln und häufig überschneiden (z. B. Husten, nächtliches Erwachen) kann es sein, dass diese PROs sich im Gegensatz zu objektiven Parametern wie Lungenfunktionstests und Polypenscores auf der Grundlage von Endoskopie oder CT nicht vollständig getrennt voneinander beantworten lassen.

## Literaturverzeichnis

1. Vos, T., et al., *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019*. The Lancet, 2020. **396**(10258): p. 1204-1222.
2. Masoli, M., et al., *The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report*. Allergy, 2004. **59**(5): p. 469-478.
3. AOK, W.-I., *Asthma bronchiale: Verbreitung in der Bevölkerung Deutschlands und seinen Regionen. Ursachen, Folgen und Präventionsmöglichkeiten*. Gesundheits-atlas Deutschland 2020.
4. Kelly, H.W., et al., *Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height*. N Engl J Med, 2012. **367**(10): p. 904-12.
5. Gillissen, A., Welte, T., *Weißbuch Lunge 2014 : Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze ; zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland*. 2014. **4**: p. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.
6. Statistisches Bundesamt, D. *Todesfälle aufgrund von Asthma in Deutschland 2022*. <https://destatistik.com/statistik/daten/studie/1044177/umfrage/todesfaelle-aufgrund-von-asthma-in-deutschland>
7. Global Initiative for Asthma, G., *Global strategy for asthma management and prevention*. 2022.
8. Nationale Versorgungs Leitlinie, A., *Asthma*. AWMF-Register-Nr.: nvl-002, Langfassung, 2020. **4**.
9. Chung, K.F., et al., *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. Eur Respir J, 2014. **43**(2): p. 343-73.
10. Global Initiative for Asthma, G., *Difficult to treat & Severe Asthma Diagnosis and Management*. 2019.
11. Hekking, P.W., et al., *The prevalence of severe refractory asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(4): p. 896-902.
12. Antonicelli, L., et al., *Asthma severity and medical resource utilisation*. Eur Respir J, 2004. **23**(5): p. 723-9.
13. Bergmann, K.C., et al., *Prevalence of Patients with Uncontrolled Asthma Despite NVL/GINA Step 4/5 Treatment in Germany*. J Asthma Allergy, 2022. **15**: p. 897-906.
14. Baan, E.J., et al., *Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022. **10**(7): p. 1825-1834.e8.
15. Fokkens, W. and S. Reitsma, *Unified Airway Disease: A Contemporary Review and Introduction*. Otolaryngol Clin North Am, 2023. **56**(1): p. 1-10.
16. Bachert, C., et al., *Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(1): p. 19-43.

17. Grossman, J., *One airway, one disease*. Chest, 1997. **111**(2 Suppl): p. 11s-16s.
18. Bousquet, J., P. van Cauwenberge, and N. Khaltaev, *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001. **108**(5): p. S147-S334.
19. Hammad, H. and B.N. Lambrecht, *The basic immunology of asthma*. Cell, 2021. **184**(6): p. 1469-1485.
20. Moro, K., et al., *Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+Sca-1+ lymphoid cells*. Nature, 2009. **463**(7280): p. 540-544.
21. Middleton, E., *Middleton's allergy*. Ninth edition ed. 2020, Amsterdam: Elsevier. 99.
22. Ho, J., et al., *Cellular comparison of sinus mucosa vs polyp tissue from a single sinus cavity in chronic rhinosinusitis*. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. **5**(1): p. 14-27.
23. Ho, J., et al., *Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia*. Clin Exp Allergy, 2015. **45**(2): p. 394-403.
24. Habib, N., M.A. Pasha, and D.D. Tang, *Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers*. Cells, 2022. **11**(17).
25. Lommatzsch, M., *Immune Modulation in Asthma: Current Concepts and Future Strategies*. Respiration, 2020. **99**(7): p. 566-576.
26. Lommatzsch, C.-P.C., Andreas Rembert Koczulla et al., *S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma* Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, e. V., 2023.
27. Kopf, M., et al., *Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses*. Nature, 1993. **362**(6417): p. 245-8.
28. Ouyang, W., et al., *Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism*. Immunity, 1998. **9**(5): p. 745-55.
29. Li, Z., Y. Zhang, and B. Sun, *Current understanding of Th2 cell differentiation and function*. Protein Cell, 2011. **2**(8): p. 604-11.
30. Klimek, U.F.-R., H. Olze, A. G. Beule, *Empfehlungen zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verlaufsdokumentation von Mepolizumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)*. Laryngorhinootologie, 2023.
31. Ricciardolo, F.L.M. and P.E. Silkoff, *Perspectives on exhaled nitric oxide*. J Breath Res, 2017. **11**(4): p. 047104.
32. Locksley, R.M., *Asthma and allergic inflammation*. Cell, 2010. **140**(6): p. 777-783.
33. Reinhardt, R.L., H.-E. Liang, and R.M. Locksley, *Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire*. Nature immunology, 2009. **10**(4): p. 385-393.
34. Bousquet, J., et al., *Eosinophilic Inflammation in Asthma*. New England Journal of Medicine, 1990. **323**(15): p. 1033-1039.
35. Karjalainen, E.M., et al., *Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly diagnosed atopic and nonatopic asthma*. Respiratory Medicine, 2003. **97**(9): p. 1045-1051.

36. Flood-Page, P., et al., *Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics*. The Journal of clinical investigation, 2003. **112**(7): p. 1029-1036.
37. Barnes, P.J., *Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens?* Clinical & Experimental Allergy, 2009. **39**(8): p. 1145-1151.
38. Church, M.K., S. El-Lati, and J.P. Caulfield, *Neuropeptide-Induced Secretion from Human Skin Mast Cells*. International Archives of Allergy and Immunology, 1991. **94**(1-4): p. 310-318.
39. Busse, W.W. and R.F. Lemanske, *Asthma*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(5): p. 350-362.
40. Grainge, C.L., et al., *Effect of Bronchoconstriction on Airway Remodeling in Asthma*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(21): p. 2006-2015.
41. Berger, P., et al., *Tryptase-stimulated human airway smooth muscle cells induce cytokine synthesis and mast cell Chemotaxis*. The FASEB Journal, 2003. **17**(14): p. 1-22.
42. Bibliographisches Institut, *Phänotyp*. <https://www.duden.de/rechtschreibung/Phaenotyp#bedeutung>, 2022.
43. Lemanske, R.F., Jr. and W.W. Busse, *Asthma: clinical expression and molecular mechanisms*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S95-102.
44. Tomassen, P., et al., *Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016. **137**(5): p. 1449-1456. e4.
45. Azim A, N.C., Barber C et al. , *Clinical evaluation of type 2 disease status in a real-world population of difficult to manage asthma using historic electronic healthcare records of blood eosinophil counts*. Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2021.
46. Johansson, S.G., et al., *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. Allergy, 2001. **56**(9): p. 813-24.
47. Schatz, M. and L. Rosenwasser, *The allergic asthma phenotype*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2014. **2**(6): p. 645-8; quiz 649.
48. Romanet-Manent, S., et al., *Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference?* Allergy, 2002. **57**(7): p. 607-13.
49. Miranda, C., et al., *Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(1): p. 101-8.
50. Moore, W.C., et al., *Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(4): p. 315-23.
51. Siroux, V., et al., *Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study*. Clin Exp Allergy, 2003. **33**(6): p. 746-51.
52. Fitzpatrick, A.M., et al., *Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(6): p. 1218-25.

53. Holt, P.G., J.W. Upham, and P.D. Sly, *Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(1): p. 16-24; quiz 25.
54. Bui, D.S., et al., *Trajectories of asthma and allergies from 7 years to 53 years and associations with lung function and extrapulmonary comorbidity profiles: a prospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2021. **9**(4): p. 387-396.
55. To, M., et al., *Persistent Asthma from Childhood to Adulthood Presents a Distinct Phenotype of Adult Asthma*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020. **8**(6): p. 1921-1927.e2.
56. Illi, S., et al., *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*. Lancet, 2006. **368**(9537): p. 763-70.
57. Di Cicco, M., et al., *The role of atopy in asthma development and persistence*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2020. **20**(2): p. 131-137.
58. Izadi, N., et al., *Factors Associated with Persistence of Severe Asthma from Late Adolescence to Early Adulthood*. Am J Respir Crit Care Med, 2021. **204**(7): p. 776-87.
59. Heikkilä, P., et al., *Viral wheezing in early childhood as a risk factor for asthma in young adulthood: A prospective long-term cohort study*. Health Sci Rep, 2022. **5**(2): p. e538.
60. Dunn, R.M., P.J. Busse, and M.E. Wechsler, *Asthma in the elderly and late-onset adult asthma*. Allergy, 2018. **73**(2): p. 284-294.
61. Pakkasela, J., et al., *Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma*. BMC Pulm Med, 2020. **20**(1): p. 9.
62. De Groot, J.C., et al., *Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma*. ERJ Open Res, 2016. **2**(2).
63. Aarab, R., et al., *Prevalence of and factors associated with adult-onset asthma in different ethnic groups: The HELIUS study*. Respir Med, 2019. **150**: p. 113-119.
64. Fuchs, O., et al., *Asthma transition from childhood into adulthood*. Lancet Respir Med, 2017. **5**(3): p. 224-234.
65. Buhl, R., et al., *[Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]*. Pneumologie, 2017. **71**(12): p. 849-919.
66. Samter, M. and R.F. Beers, Jr., *Concerning the nature of intolerance to aspirin*. J Allergy, 1967. **40**(5): p. 281-93.
67. Szczeklik, A., E. Nizankowska, and M. Duplaga, *Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma*. Eur Respir J, 2000. **16**(3): p. 432-6.
68. Rajan, J.P., et al., *Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(3): p. 676-81.e1.



69. Sehanobish, E., M. Asad, and E. Jerschow, *New concepts for the pathogenesis and management of aspirin-exacerbated respiratory disease*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022. **22**(1): p. 42-48.
70. Stevens, W.W., et al., *The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. **147**(3): p. 827-844.
71. Xu, X., et al., *Updates in biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-exacerbated respiratory disease*. *Allergy*, 2022. **77**(12): p. 3593-3605.
72. Lommatzsch, M., et al., *Disease-modifying anti-asthmatic drugs*. *Lancet*, 2022. **399**(10335): p. 1664-1668.
73. Beasley R, H.M., Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, Houghton C, Oldfield K, Papi A, Pavord ID, Williams M, Weatherall M, *Novel START Study Team*. *Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma*. *N Engl J Med.*, 2019 **23;380(21):2020-2030**.
74. Bateman ED, R.H., O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Posluszna A, FitzGerald JM. , *As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma*. *N Engl J Med.* , 2018
75. O'Byrne PM, F.J., Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. , *Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma*. . *N Engl J Med.* , 2018
76. Fokkens, W.J., et al., *EPOS/EUFORIA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023*. *Rhinology*, 2023. **61**(3): p. 194-202.
77. Stuck, B.A., et al., *Guideline for "rhinosinusitis"-long version : S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery*. *Hno*, 2018. **66**(1): p. 38-74.
78. Hammad, H. and B.N. Lambrecht, *Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma*. *Nat Rev Immunol*, 2008. **8**(3): p. 193-204.
79. Hirsch, A.G., et al., *Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample*. *Allergy*, 2017. **72**(2): p. 274-281.
80. Ostovar, A., et al., *Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study*. *Rhinology*, 2019. **57**(1): p. 43-48.
81. Stevens, W.W., R.P. Schleimer, and R.C. Kern, *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016. **4**(4): p. 565-72.
82. Holgate, S.T., *Epithelium dysfunction in asthma*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. **120**(6): p. 1233-1244.
83. Robinson, D., et al., *Revisiting T type 2-high and T type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2017. **47**(2): p. 161-175.

84. Licari, A., et al., *The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma*. Expert Review of Respiratory Medicine, 2017. **11**(11): p. 855-865.
85. Hastan, D., et al., *Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN study*. Allergy, 2011. **66**(9): p. 1216-1223.
86. Rudmik, L., et al., *Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study*. Rhinology, 2016. **54**(2): p. 117-28.
87. Pfaar, O., et al., *Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)*. HNO, 2023. **71**(4): p. 256-263.
88. Lesko, L.J. and A.J. Atkinson, Jr., *Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001. **41**: p. 347-66.
89. De Ferrari, L., et al., *Molecular phenotyping and biomarker development: are we on our way towards targeted therapy for severe asthma?* Expert Rev Respir Med, 2016. **10**(1): p. 29-38.
90. Loewenthal, L. and A. Menzies-Gow, *FeNO in Asthma*. Semin Respir Crit Care Med, 2022. **43**(5): p. 635-645.
91. Kupczyk, M., et al., *Frequent exacerbators--a distinct phenotype of severe asthma*. Clin Exp Allergy, 2014. **44**(2): p. 212-21.
92. Coumou, H., et al., *Predictors of accelerated decline in lung function in adult-onset asthma*. Eur Respir J, 2018. **51**(2).
93. Rupani, H. and B.D. Kent, *Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management*. Chest, 2022. **161**(4): p. 906-917.
94. Lommatzsch, M., et al., *Type 2 biomarker expression (FeNO and blood eosinophils) is higher in severe adult-onset than in severe early-onset asthma*. Allergy, 2021. **76**(10): p. 3199-3202.
95. Buchvald, F., et al., *Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(6): p. 1130-6.
96. Byrnes, C.A., et al., *Effect of measurement conditions on measured levels of peak exhaled nitric oxide*. Thorax, 1997. **52**(8): p. 697-701.
97. Kraft, M., et al., *Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma*. Eur Respir J, 2021. **58**(6).
98. Couillard, S., et al., *Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide*. Thorax, 2022. **77**(2): p. 199-202.
99. Hancox, R.J., I.D. Pavord, and M.R. Sears, *Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma*. Eur Respir J, 2018. **51**(4).
100. Tan, W.C., et al., *High eosinophil counts predict decline in FEV<sub>1</sub>: results from the Can-COLD study*. Eur Respir J, 2021. **57**(5).

101. Castro, M., et al., *Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma*. N Engl J Med, 2018. **378**(26): p. 2486-2496.
102. Price, D., et al., *Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice*. J Asthma Allergy, 2016. **9**: p. 1-12.
103. Shrimanker, R., et al., *Prognostic and Predictive Value of Blood Eosinophil Count, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Their Combination in Severe Asthma: A Post Hoc Analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 2019. **200**(10): p. 1308-1312.
104. Price, D.B., et al., *Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study*. Lancet Respir Med, 2015. **3**(11): p. 849-58.
105. Hartl, S., et al., *Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders*. Eur Respir J, 2020. **55**(5).
106. FitzGerald, J.M., et al., *Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies*. Lancet Respir Med, 2018. **6**(1): p. 51-64.
107. Hanania, N.A., et al., *Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(8): p. 804-11.
108. Lommatzsch, M., et al., *Eosinophilic pleural effusion and stroke with cutaneous vasculitis: Two cases of dupilumab-induced hypereosinophilia*. Allergy, 2021. **76**(9): p. 2920-2923.
109. Pavord, I.D., et al., *The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management*. Clin Exp Allergy, 2017. **47**(2): p. 148-160.
110. Lommatzsch, M., et al., *Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma*. Thorax, 2019. **74**(4): p. 417-418.
111. Yancey, S.W., et al., *Biomarkers for severe eosinophilic asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **140**(6): p. 1509-1518.
112. Nair, P., M.G. Surette, and J.C. Virchow, *Neutrophilic asthma: misconception or misnomer?* Lancet Respir Med, 2021. **9**(5): p. 441-443.
113. Chen, M., et al., *Overlap of allergic, eosinophilic and type 2 inflammatory subtypes in moderate-to-severe asthma*. Clin Exp Allergy, 2021. **51**(4): p. 546-555.
114. Tran, T.N., et al., *Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2016. **116**(1): p. 37-42.
115. Oppenheimer, J., et al., *Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2022. **129**(2): p. 169-180.
116. Burrows, B., et al., *Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens*. N Engl J Med, 1989. **320**(5): p. 271-7.
117. Tomassen, P., et al., *Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(5): p. 1449-1456.e4.

118. Europäische Arzneimittel Agentur, E., *GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS*. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf), 2005.
119. Normansell, R., et al., *Omalizumab for asthma in adults and children*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. Cd003559.
120. Berdel, D., et al., *Asthma bronchiale im Kindesalter*. 2013: Springer-Verlag.
121. d'Hooghe, J.N.S., et al., *Emerging understanding of the mechanism of action of Bronchial Thermoplasty in asthma*. Pharmacology & Therapeutics, 2018. **181**: p. 101-107.
122. Davies, H., L. Olson, and P. Gibson, *Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2000. **1998**(2): p. Cd000391.
123. Buchheit, K.M., et al., *IL-5R $\alpha$  marks nasal polyp IgG4- and IgE-expressing cells in aspirin-exacerbated respiratory disease*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **145**(6): p. 1574-1584.
124. Gevaert, P., et al., *Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(1): p. 110-6.e1.
125. (EMA), E.M.A., *Xolair Omalizumab. Product information*. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR - Product Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf), 2016.
126. Farne, H.A., et al., *Anti-IL-5 therapies for asthma*. Cochrane Database Syst Rev, 2022. **7**(7): p. Cd010834.
127. Laviolette, M., et al., *Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(5): p. 1086-1096.e5.
128. Shields, R.L., et al., *Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fc $\gamma$ RIII and antibody-dependent cellular toxicity*. J Biol Chem, 2002. **277**(30): p. 26733-40.
129. Shinkawa, T., et al., *The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity*. J Biol Chem, 2003. **278**(5): p. 3466-73.
130. Bleecker, E.R., et al., *Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ (2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet, 2016. **388**(10056): p. 2115-2127.
131. Nair, P., et al., *Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma*. N Engl J Med, 2017. **376**(25): p. 2448-2458.
132. FitzGerald, J.M., et al., *Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet, 2016. **388**(10056): p. 2128-2141.
133. Gandhi, N.A., G. Pirozzi, and N.M.H. Graham, *Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(5): p. 425-437.

134. Rabe, K.F., et al., *Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma*. N Engl J Med, 2018. **378**(26): p. 2475-2485.
135. Europäische Arzneimittel Agentur, E., *dupixent*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>, 2018.
136. Schatz, M., et al., *Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(3): p. 549-56.
137. Nathan, R.A., et al., *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control*. J Allergy Clin Immunol, 2004. **113**(1): p. 59-65.
138. Baumann, I., P.K. Plinkert, and H. De Maddalena, *[Development of a grading scale for the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)]*. Hno, 2008. **56**(8): p. 784-8.
139. Baumann, I., *[Validated instruments to measure quality of life in patients with chronic rhinosinusitis]*. Hno, 2009. **57**(9): p. 873-81.
140. Piccirillo, J.F., et al., *Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31)*. American journal of rhinology, 1995. **9**(6): p. 297-308.
141. Embry, T.W. and J.F. Piccirillo, *Minimal Clinically Important Difference Reporting in Randomized Clinical Trials*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020. **146**(9): p. 862-863.
142. Criée, C.-P., *Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie)*. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, ed. C.-P. Criée. 2009, München; Orlando, Fla.: Dustri-Verl. Feistle. 56.
143. Crie, *Leitlinie zur Spirometrie Pneumologie 2015*. **69**: **147–164**. **10.1055/s-0034-1391345**.
144. Ricciardolo, F.L., *Revisiting the role of exhaled nitric oxide in asthma*. Curr Opin Pulm Med, 2014. **20**(1): p. 53-9.
145. Sachs L, H.J.H., *Angewandte Statistik. Methodensammlung*. Berlin, Heidelberg, Springer 2006(305-559. , 2006.
146. Victor A, E.A., Hommel G, Blettner M, *Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen- Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. Dtsch Ärztebl 2010. Teil 10, 2010.
147. Bengel, H.H.u.B.S.H., *Handbuch Statistik, Methoden und Evaluation. Reihe: Handbuch der Psychologie - Band 13. 1. Auflage*. Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG., 2010.
148. Bachert, C., et al., *Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials*. Lancet, 2019. **394**(10209): p. 1638-1650.
149. Gevaert, P., et al., *Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials*. J Allergy Clin Immunol, 2020. **146**(3): p. 595-605.

150. Han, J.K., et al., *Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Respir Med*, 2021. **9**(10): p. 1141-1153.
151. Bachert, C., et al., *Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol*, 2022. **149**(4): p. 1309-1317.e12.
152. Jenkins, C.R., et al., *Personalized Treatment of Asthma: The Importance of Sex and Gender Differences*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022. **10**(4): p. 963-971.e3.
153. Chowdhury, N.U., et al., *Sex and gender in asthma*. *Eur Respir Rev*, 2021. **30**(162).
154. Oertelt-Prigione, S., *Immunology and the menstrual cycle*. *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(6-7): p. A486-92.
155. Fuseini, H. and D.C. Newcomb, *Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017. **17**(3): p. 19.
156. Milger, K., et al., *Age- and sex-dependent differences in patients with severe asthma included in the German Asthma Net cohort*. *Respir Med*, 2020. **162**: p. 105858.
157. Brescia, G., et al., *Sex and age-related differences in chronic rhinosinusitis with nasal polyps electing ESS*. *Am J Otolaryngol*, 2022. **43**(2): p. 103342.
158. Busaba, N.Y., H.J. Sin, and S.D. Salman, *Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis*. *J Laryngol Otol*, 2008. **122**(11): p. 1180-4.
159. Grönke, L., et al., *The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease*. *Clin Exp Allergy*, 2002. **32**(1): p. 57-63.
160. Davies, D.E., et al., *Airway remodeling in asthma: new insights*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **111**(2): p. 215-25; quiz 226.
161. Van der Ploeg, E.K., et al., *Steroid-resistant human inflammatory ILC2s are marked by CD45RO and elevated in type 2 respiratory diseases*. *Sci Immunol*, 2021. **6**(55).
162. Austin, D., et al., *Blood eosinophil dose response to oral corticosteroids in a population of patients with severe asthma*. *European Respiratory Journal*, 2016. **48**(suppl 60): p. PA1110.
163. Prazma, C.M., et al., *Oral corticosteroid dose changes and impact on peripheral blood eosinophil counts in patients with severe eosinophilic asthma: a post hoc analysis*. *Respir Res*, 2019. **20**(1): p. 83.
164. Rozsasi, A., et al., *Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily*. *Allergy*, 2008. **63**(9): p. 1228-34.
165. Rosati, D., et al., *Predictive markers of long-term recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. *Am J Otolaryngol*, 2020. **41**(1): p. 102286.
166. Stevens, W.W., et al., *Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease*. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017. **5**(4): p. 1061-1070.e3.

167. Askari, A.A., et al., *Basal and inducible anti-inflammatory epoxygenase activity in endothelial cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014. **446**(2): p. 633-7.
168. Scott, W.C., et al., *Inflammatory heterogeneity in aspirin-exacerbated respiratory disease*. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. **147**(4): p. 1318-1328.e5.
169. Bel, E.H., et al., *Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(13): p. 1189-97.

## **Danksagung**

Ich möchte mich an erster Stelle bei Frau Prof. Dr. Katrin Milger-Kneidinger bedanken, die mich durch ihre professionelle Betreuung in meinem Projekt zu meiner tiefsten Zufriedenheit unterstützt hat. Sie übernahm mich als Doktorandin von Frau Prof. Dr. Andrea Koch, die die Klinik wechselte und unterstützte mich mit den besten Ratschlägen und fachlichen Kompetenz. Auch führte sie die kritische Durchsicht und Berichtigung meiner Dissertationsschrift durch.

Mein weiterer Dank geht an Frau Prof. Dr. Andrea Koch, die das Projekt ins Leben rief und das gesamte Team des Comprehensive Pneumology Center (CPC) in München für die Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen und alles, was ich dort lernen konnte.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Carlo Mümmeler bedanken, der mich im Bereich der statistischen Auswertung unterstützte und Herrn Prof. Dr. Moritz Gröger, der mir im Bereich der HNO und dessen Methoden half.

Überdies bin ich meinen Eltern Magdalena und Wilhelm Dünzelmann sehr dankbar für die gesamte Hilfsbereitschaft und Unterstützung. Nur mit ihrer Hilfe war es mir möglich, mein Medizinstudium in München zu absolvieren und diese Doktorarbeit zu schreiben.

Zuletzt danke ich aus tiefstem Herzen meiner Hündin Lavi für die seelische Unterstützung.



# Affidavit

## Eidesstattliche Versicherung

Dünzelmann, Kristin

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*Wirksamkeit von Biologika bei schwerem Asthma und komorbider chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.06.2024

---

Ort, Datum

Kristin Dünzelmann

---

Unterschrift Doktorandin