

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**Differentielle Antikörpertherapie bei schwerem Asthma -
Therapieselektion, Prädiktoren und Ansprechen**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von

Dr. med. Carlo Maria Mümmler

aus Fürth

2026

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
2.	EINLEITUNG*	3
	2.1. Definition	3
	2.2. Klinik	3
	2.3. Pathophysiologie	3
	2.4. Diagnostik	4
	2.5. Therapie	5
	2.6. Real-world Evidenz	7
	2.7. Aktuelle Fragestellungen	7
3.	ERGEBNISSE	8
	3.1. Charakterisierung von Patienten mit schwerem Asthma	8
	3.2. Differentielle Therapieansprache auf Biologika	12
	3.3. Komorbide Erkrankungen und Therapie mit Biologika	20
4.	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	26
5.	References	29
6.	EIGENE PUBLIKATIONEN	35
	6.1. In der Zusammenfassung enthaltene Publikationen	35
	6.2. Weitere relevante Publikationen zu anderen Bereichen	36
7.	DANKSAGUNG	38
8.	VERSICHERUNG AN EIDES STATT	39

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire - 5
ACT	Asthma Kontroll Test
BDR	Bronchodilatator-Reversibilitätstestung
BEC	Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EGPA	eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FeNO	Fraktion des exhalieren NO in der Ausatemluft
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FEV1/FVC	Tiffeneau-Index
FVC	forcierte Vitalkapazität
GAN	German Asthma Net
ICS	inhalatives Kortikosteroid
IgE	Immunoglobulin E
IgG	Immunoglobulin G
IL-4R α	Interleukin 4 Rezeptor α
IL-5	Interleukin 5

IL-5R α	Interleukin 5 Rezeptor α
MEF25	maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der FVC
MEF50	maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der FVC
MEF75	maximaler expiratorischer Fluss bei 75% der FVC
OCS	orales Kortikosteroid
RV	Residualvolumen
Th2	T-Helferzell Typ 2
TSLP	thymisches stromales Lymphopietin

2. EINLEITUNG*

Biologics for severe asthma and beyond (Mümmeler & Milger, Pharmacol Ther., 2023)

2.1. Definition

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und betrifft ca. 300 Millionen Menschen (1). Ungefähr 5-10% der Asthmatiker leiden an einem schweren Asthma, welches definitionsgemäß auch unter hochdosierter Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und einer zweiten Controllermedikation nicht ausreichend kontrolliert ist (2). Aufgrund der hohen Morbidität und der häufigen Ambulanz- und Krankenhausaufenthalte stellt diese Patientengruppe eine besondere Herausforderung für Gesundheits- und Sozialsysteme dar (3).

2.2. Klinik

Die typischen Beschwerden von Patienten mit Asthma sind anfallsartige Atemnot, trockener, oft nächtlicher Husten sowie ein thorakales Engegefühl. Diese Symptomatik kann in Intensität und Häufigkeit variieren und wird mitbeeinflusst von äußeren Faktoren wie Wetter, Allergen- oder Staubexposition. Die relevantesten Differentialdiagnosen bei der Diagnose von Asthma sind die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), gastroösophagealer Reflux (GERD), vocal cord dysfunction (VCD), ein medikamenteninduzierter Husten (z.B. durch ACE-Hemmer) sowie chronische Aspirationsereignisse (4).

2.3. Pathophysiologie

Asthma ist eine chronisch-entzündliche, multifaktorielle Erkrankung die pathophysiologisch durch eine variable Atemwegsobstruktion, eine Mukushypersekretion, ein Schleimhautödem sowie einen strukturellen Umbau der Bronchien gekennzeichnet ist. Über die letzten Jahrzehnte hat die klinisch-translationalen Forschung zahlreiche neue Erkenntnisse hinsichtlich

** Im Sinne einer besseren Lesbarkeit wird in dieser Habilitationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Es bezieht sich ausdrücklich auf Personen aller Geschlechter gleichermaßen.*

der zugrundeliegenden Mechanismen des Asthma gewinnen können: Vor allem die Identifikation einer Typ 2 Helferzellen-Signatur mit Effektor-Zytokinen wie den Interleukinen (IL) 4, 5 und 13 hat schließlich dazu geführt, dass neue, zielgerichtete Medikamente gegen diese Zytokine entwickelt werden konnten. Auch die Rolle von übergeordneten Signalmolekülen, die von Bronchialepithelzellen freigesetzt werden, wie IL-25, IL-33 und dem thymic stromal lymphopoetin (TSLP) ist zunehmend besser verstanden (5). Aktuell wird kontrovers diskutiert, ob Asthma-Formen welche von manchen Autoren als „type 2 low asthma“ bezeichnet werden, wie neutrophiles oder paucigranulozytäres Asthma, eigene Endotypen sind oder Ausdruck anderer Phänomene, wie z.B. akuten oder chronischen Infektionen (6–9).

2.4. Diagnostik

In der Diagnostik des Asthma spielt die zielgerichtete Erhebung der Anamnese eine übergeordnete Rolle. Hier werden insbesondere die typische Symptomatik, Allergien, Begleiterkrankungen und Familienanamnese abgefragt. In der weiteren apparativen Diagnostik können sich im Blut erhöhte Eosinophilenzahlen, erhöhtes Gesamt-IgE oder erhöhte spezifische IgE zeigen. In der Lungenfunktion kann sich eine bronchiale Obstruktion mit positiver Bronchodilatationstestung oder ein Normalbefund mit Hyperreagibilität bei bronchialer Provokationstestung (z.B. mit Methacholin) zeigen (4).

Mehrere Biomarker der Typ 2 Inflammation haben sich in der klinischen Routine etabliert. Hierzu gehören das Immunglobulin E (IgE), ein Antikörper, der insbesondere mit Allergien und Mastzelldegranulation assoziiert ist. Ferner das exhalierte NO in der Ausatemluft (FeNO), welches IL-13 abhängig gebildet wird und als Marker für die endobronchiale Entzündungsaktivität dient (10). Ein weiterer Biomarker ist die Anzahl der eosinophilen Granulozyten, die typischerweise im Blut gemessen werden, aber auch im Sputum bestimmt werden kann. Bei der Bestimmung der Biomarker muss beachtet werden, dass Biomarker wie FeNO oder eosinophile Granulozyten stark fluktuieren können und durch eine Vielzahl von Faktoren, insbesondere auch durch inhalative und orale Kortikosteroide supprimiert werden

können (11). Im Zweifelsfall kann also eine mehrmalige Bestimmung oder eine Bestimmung nach Steroidreduktion von zusätzlichem Nutzen sein (12).

2.5. Therapie

Die medikamentöse Therapie des Asthma erfolgt je nach Schweregrad über verschiedene Therapieeskalationsstufen, aktuell sind nach der internationalen GINA Leitlinie sowie der deutschen Facharztleitlinie 5 Therapiestufen definiert (2, 4). Die Basis der Therapie sind inhalative Kortikosteroide (ICS), die auf Stufe 1 nur bei Bedarf gegeben werden, ab Stufe 2 dann in täglich fester Dosierung und über die weiteren Stadien in ansteigender Dosierung verabreicht werden. Typischerweise werden diese mit langwirksamen β 2-Sympathomimetika kombiniert und ab Stufe 4 um einen langwirksamen Muskarinrezeptorantagonisten ergänzt.

Über viele Jahre waren der Hauptbestandteil der Therapie von Patienten mit schwerem Asthma orale Kortikosteroide, die mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen assoziiert sind (u.a. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Osteoporose, sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz, Katarakt, etc.). Die Therapie von Patienten mit schwerem Asthma konnte jedoch im letzten Jahrzehnt durch die Entwicklung von neuen, zielgerichteten Therapien gegen Zytokine der Typ 2 Inflammation revolutioniert werden (13). Zum Zeitpunkt dieser Arbeit sind Antikörpertherapien gegen IgE, IL-5, IL-5R α , IL-4R α und TSLP in Europa zugelassen. Diese führten in randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) nicht nur zu einer signifikanten Reduktion von Exazerbationen, sondern auch zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, einer Verbesserung der Asthmakontrolle sowie zu einer Reduktion bzw. bei vielen Patienten vollständigen Beendigung einer oralen Kortikosteroid-Dauertherapie (14–23).

Diese Therapien können auch andere, mit dem Asthma oder einer übergeordneten Typ 2 Inflammation verbundene Erkrankungen wie die atopische Dermatitis, chronische Rhinosinusitis mit oder ohne Nasenpolypen (CRSwNP/CRSsNP), chronische Urtikaria oder eosinophile Ösophagitis deutlich positiv beeinflussen und sind teilweise auch für die Behandlung dieser Erkrankungen zugelassen (13).

Antikörpertherapien sind in der Indikation „Schweres Asthma“ für Patienten mit bestimmten Charakteristika (Omalizumab), Biomarkerprofilen (Reslizumab, Mepolizumab, Benralizumab, Dupilumab), aber auch ohne Nachweis eines spezifischen Biomarkerprofils (Tezepelumab) zugelassen. Der Großteil der Patienten mit schwerem Asthma kommt für die Behandlung mit mehreren Antikörpern infrage (13) (vgl. **Abbildung 1**). Da zum Zeitpunkt der Habilitationsarbeit keine direkten head-to-head Vergleichsstudien von monoklonalen Antikörpern in der Indikation Asthma bestehen, ergibt sich eine hohe Priorität darin herauszufinden, welche Parameter oder Biomarker (-Kombinationen) ein Ansprechen eines Patienten auf einen bestimmten Antikörper vorhersagen können.

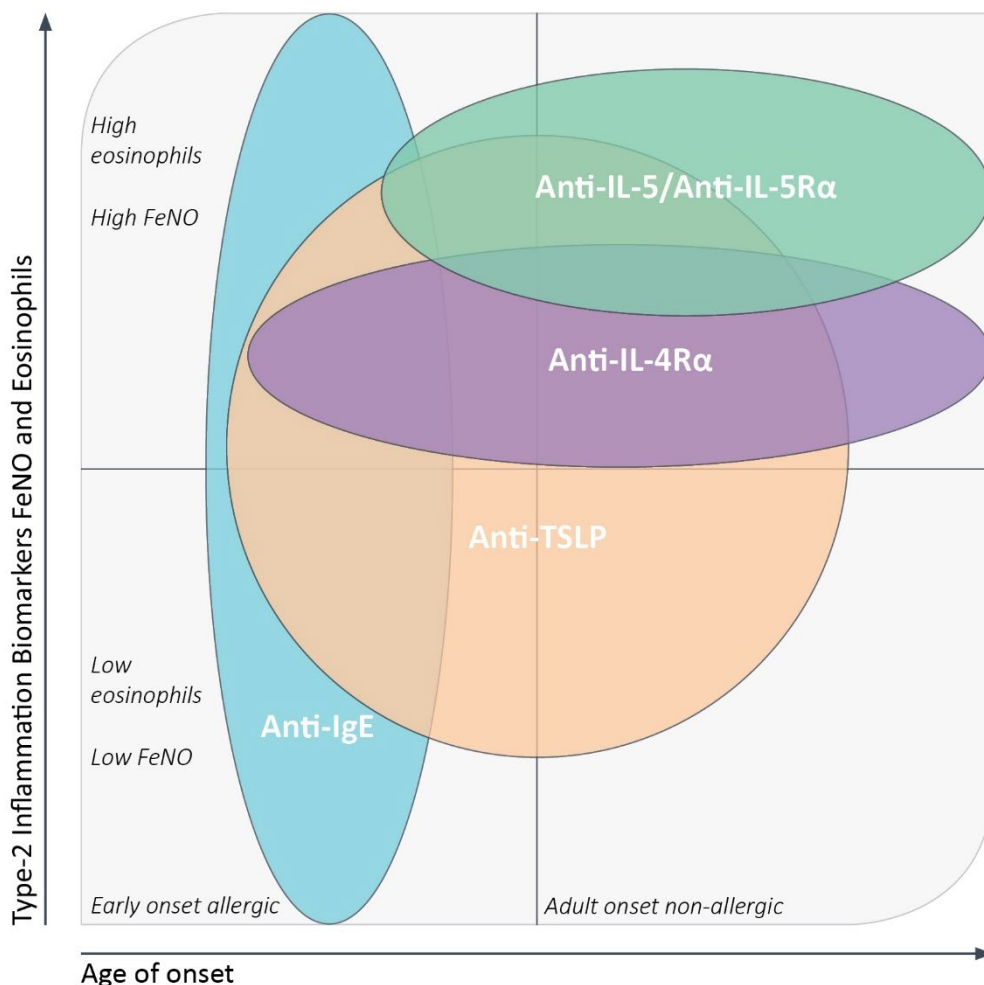


Abbildung 1: Patientencharakteristika und Eignung von Patienten mit schwerem Asthma für bestimmte Antikörper-Klassen (adaptiert nach Mümmeler et al., 2023).

2.6. Real-world Evidenz

Die in pneumologischen Praxen und Spezialambulanzen unter „real world“-Bedingungen behandelten Patienten mit schwerem Asthma unterscheiden sich von dem sehr homogenen und hochselektierten Patientenkollektiv von RCTs (24, 25). Dies wirft die Frage auf, ob die Ergebnisse aus RCTs direkt auf die alltägliche Versorgung unserer Patienten übertragbar sind oder ob es relevante Unterschiede, z.B. im Ansprechen auf Biologika-Therapien, gibt. Um dies wissenschaftlich zu untersuchen, wurden in vielen Ländern Register initiiert, in die Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen werden und longitudinal verfolgt werden. In der D-A-CH Region (Deutschland, Österreich, Schweiz) wurde im Jahre 2009 das „German Asthma Net“ gegründet, welches bis Ende 2024 mehr als 4700 Patienten eingeschlossen hatte und somit eines der weltweit größten Register für Patienten mit schwerem Asthma ist.

2.7. Aktuelle Fragestellungen

Trotz der stark zunehmenden Forschungsaktivitäten im Bereich der zielgerichteten Asthma-Therapien bleiben zum Zeitpunkt der Habilitationsarbeit viele Fragen offen. Das Ansprechen auf Biologika kann individuell sehr unterschiedlich sein, ferner gibt es eine zunehmende Anzahl zugelassener Antikörper, sodass sich in der klinischen Praxis die Frage stellt, ob a priori eine Einschätzung vorgenommen werden kann, von welchem Biologikum der Patient am besten profitiert. Im Verlauf dieser Arbeit wurde zunehmend der Begriff einer „Remission“ unter Therapie als Ziel einer medikamentösen Therapie bei Asthma bronchiale eingeführt (26–28). Dieser Begriff beschreibt ein vollständiges Fehlen von Asthma-Symptomen, ein Fehlen einer OCS-Dauertherapie, ein Fehlen von Exazerbationen, sowie je nach Definition eine normale oder zumindest stabile Lungenfunktion. Auf folgende Fragen soll in der vorliegenden Habilitationsarbeit näher eingegangen werden:

- *Können bestimmte Charakteristika oder Biomarker eines Patienten als mögliche Prädiktoren eines Ansprechens dienen?*

- *Sollte ein Wechsel einer Antikörpertherapie erfolgen, sofern eine vorige Antikörpertherapie nicht zu einem Therapieerfolg führt? Wenn ja, was gibt es für Prädiktoren für ein mögliches Ansprechen auf eine weitere Antikörpertherapie?*
- *Inwiefern unterscheiden sich Patienten, die in pneumologischen Praxen und spezialisierten Ambulanzen behandelt werden, von den Patienten, die in RCTs eingeschlossen waren? Unterscheiden sich diese Gruppen hinsichtlich ihres Therapieansprechens auf Biologikatherapien?*
- *Inwiefern zeigen Patienten, die aufgrund ihres Asthma mit einer Antikörpertherapie behandelt werden, auch ein Ansprechen von Begleiterkrankungen?*

3. ERGEBNISSE

3.1. Charakterisierung von Patienten mit schwerem Asthma

Historisch eines der wichtigsten und aktuell immer noch ein wichtiges Kriterium des Asthma ist eine positive Bronchodilatator-Reversibilität (BDR). Hierfür wird eine Spirometrie vor und nach Inhalation kurzwirksamer Beta-Sympathomimetika durchgeführt. Eine positive BDR ist definiert als ein FEV1 Anstieg nach Inhalation von > 200ml und > 12%. Dieser Test wird von der deutschen Asthma Leitlinie als auch von der internationalen GINA Leitlinie empfohlen (2, 4). In den letzten Jahren gab es jedoch zunehmend Publikationen, die die Aussagekraft dieses Tests und insbesondere die Spezifität dieses Tests für Asthma bronchiale in Zweifel zogen (29, 30). In einer Publikation an mehreren tausend Patienten mit Asthma und COPD konnte gezeigt werden, dass die BDR Testung bei nur 17% der eingeschlossenen Asthma-Patienten positiv und nicht in der Lage war, zwischen Asthma bronchiale und COPD zu differenzieren (30). Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass in allen RCTs, welche Biologika-Therapien evaluierten, eine Voraussetzung für einen Studieneinschluss der Nachweis einer positiven BDR war.

Bronchodilator Reversibility in the GAN Severe Asthma Cohort (Milger, Mümmler et al., J Investig Allergol Clin Immunol, 2023)

Wir führten eine Analyse an Patienten des GAN-Registers durch, um zu charakterisieren, mit welcher Prävalenz Patienten mit schwerem Asthma in unserem Register eine positive oder negative BDR aufwiesen und mit welchen klinischen Charakteristika diese assoziiert war. Von 2013 Patienten, die zum damaligen Zeitpunkt in das GAN-Register eingeschlossen waren, waren bei 793 Patienten Ergebnisse einer BDR-Messung dokumentiert. Bei 68,5%, also dem Großteil der Patienten, war eine negative BDR dokumentiert, während nur 31,5% den Nachweis einer positiven BDR hatten. Patienten, die eine positive BDR hatten, hatten eine schwerere Asthma-Symptomatik (signifikant höherer ACQ-5) und waren lungenfunktionell stärker eingeschränkt mit signifikant niedrigeren Werten in der Spirometrie (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, MEF₇₅, MEF₅₀, MEF₂₅). Bezüglich der Biomarker zeigten sich bei BDR positiven und negativen Patienten keine Unterschiede der eosinophilen Granulozyten im Blut, jedoch hatten Patienten mit positivem BDR im Vergleich zu negativem BDR ein erhöhtes FeNO. Komorbiditäten, die signifikant mit einem negativen BDR assoziiert waren, waren Reflux sowie die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). In diesem Aspekt zeigte sich nun eine deutliche Diskrepanz zwischen RCTs und der „real-world“, da in RCTs nur Patienten mit positivem BDR eingeschlossen wurden. Es stellte sich somit die Frage ob sich die Ergebnisse der Zulassungsstudien von Biologika-Therapien auch auf Patienten mit negativem BDR übertragen lassen und inwiefern sich das Ansprechen auf eine Biologika-Therapie unterscheidet zwischen BDR-positiven und BDR-negativen Patienten.

Overall Response to Anti-IL-5/Anti-IL5-R α Treatment in Severe Asthma Does Not Depend on Initial Bronchodilator Responsiveness (Mümmeler et al., J Allergy Clin Immunol Pract, 2022)

Um dieser Frage nachzugehen, initiierten wir eine retrospektive, multizentrische Studie an Patienten aus Mainz, Hannover und München, die im GAN-Register eingeschlossen waren, die für mindestens ein Jahr mit IL-5 oder IL-5R α -Antagonisten behandelt wurden und bei denen eine BDR-Testung vor Antikörper-Therapie verfügbar war. Von 133 eingeschlossenen Patienten hatten 37 Patienten (28%) eine positive BDR vor Therapiebeginn, während 96 Patienten (72%) BDR negativ waren, was die BDR-Verteilung im gesamten GAN gut widerspiegelte. Die Gesamtkohorte der Patienten hatte ein schweres, unkontrolliertes Asthma, mit einem durchschnittlichen ACT von 12 Punkten sowie 2 Exazerbationen im letzten Jahr. 58% der Patienten nahmen eine orale Kortikosteroid Dauertherapie ein. Die Typ 2 Biomarker in der Gesamtkohorte waren deutlich erhöht mit einem Median von 468 eosinophilen Granulozyten/ μ l und einem FeNO von 41 ppb. Nach einem Jahr Antikörpertherapie mit Mepolizumab oder Benralizumab zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen pro Jahr (-2), eine signifikante Reduktion von Patienten mit oraler Kortikosteroid Dauertherapie (-38%), sowie eine signifikante Abnahme der Prednisolondosis bei Patienten die weiterhin OCS einnahmen (-5mg/d). Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion mit einem Δ FEV1 von +358ml, einem Δ FVC von +509ml, einem Δ RV von -226ml. Auch die Typ 2 Biomarker Bluteosinophile, FeNO und IgE zeigten sich signifikant rückläufig. Interessanterweise zeigte sich im Vergleich zwischen BDR-positiven und -negativen Patienten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verbesserung des ACT, der Exazerbationen, der OCS-pflichtigen Patienten und der FEV1. Der Rückgang der Prednisolondosierung war sogar ausgeprägter in der Gruppe der BDR-negativen im Vergleich zur BDR-positiven. Ferner zeigte sich ein Unterschied im Bereich der Lungenfunktionsveränderung: Patienten mit negativem BDR zeigten eine starke Zunahme der FVC und starke Abnahme des RV, während BDR-positive Patienten nur eine Verbesserung der FEV1 ohne Verbesserung der FVC und des RV zeigten (vgl. **Abbildung 2**).

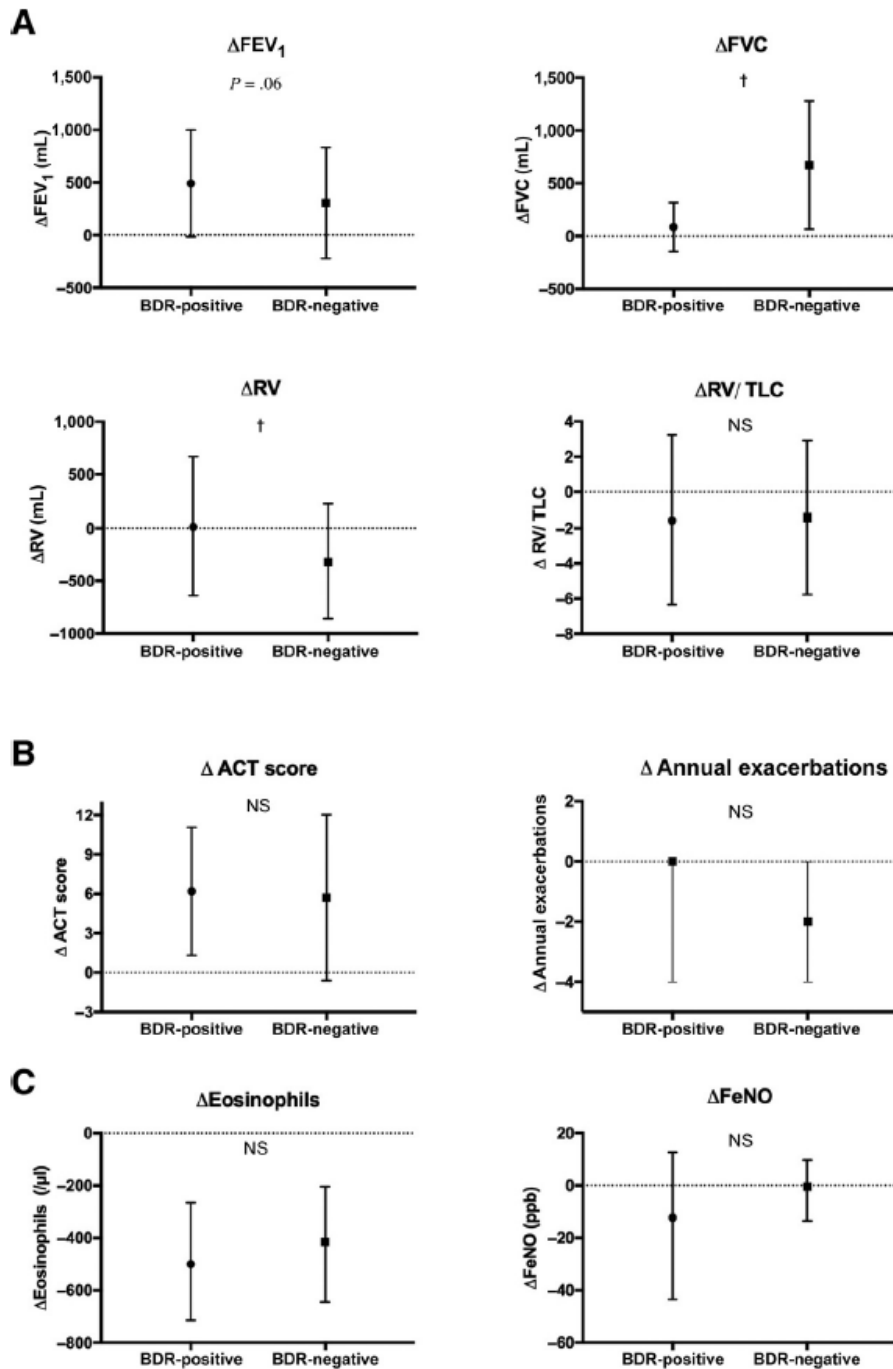


Abbildung 2: Veränderungen von A) Lungenfunktionsparametern, B) Asthmakontrolle und annualisierten Exazerbationen sowie C) den Biomarkern Bluteosinophilie und FeNO unter anti-IL-5/IL-5R α Therapie, stratifiziert nach BDR-Testung (adaptiert nach Mümmeler et al., 2022). † p < 0.01.

Zusammenfassend zeigte sich also eine sehr gute Wirksamkeit der anti-IL-5/IL-5R α Therapien auch bei jenen Patienten, die nicht in RCTs eingeschlossen waren. Interessanterweise zeigte sich ein bedeutsamer Unterschied in der Lungenfunktionsverbesserung: Während BDR-positive Patienten vor allem eine Flow-Response mit deutlicher Zunahme der FEV1 zeigten, zeigten BDR-negative Patienten zusätzlich eine relevante Volume-Response mit deutlicher Zunahme der FVC und Abnahme des RV.

Ein Editorial welches im darauffolgenden Jahr im AJRCCM erschien und unsere Artikel zitierte, verglich die Aussagekraft des BDR mit der Wertigkeit der „Harnschau“ im Mittelalter und schloss mit dem prägnanten Satz: *„It is time for bronchodilator reversibility to join uroscopy in the list of futile tests that add no clinically useful information and for clinicians and regulators to stop chasing shadows“* (31). Übereinstimmend hiermit schliesst eine negative BDR auch nach der neuesten deutschen Asthma-Leitlinie das Vorliegen eines Asthma bronchiale nicht mehr aus (4).

3.2. Differentielle Therapieansprache auf Biologika

Nach Einführung der Antikörpertherapien bei schwerem Asthma war unklar, ob Patienten mit Typ 2 Inflammation, die nicht auf eine initiale Antikörpertherapie angesprochen hatten, generell nicht von Antikörpertherapien profitieren oder ob gegebenenfalls ein Wechsel der Therapie auf eine andere Biologikatherapie sinnvoll sein könnte.

Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? (Mümmeler et al., Allergy Asthma Clin Immunol, 2020)

Die grundlegende Idee, dass das Ansprechen auf eine Biologikatherapie je nach verwendeter Antikörperklasse sehr unterschiedlich sein kann, stammte aus der Behandlung einer Patientin mit schwerem Asthma und allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA) die bereits seit 20 Jahren mit hochdosierten inhalativen Steroiden und bei rezidivierenden Exazerbationen seit mehreren Jahren dauerhaft mit OCS behandelt wurde. Drei Jahre vor der Vorstellung in unserer Ambulanz war bei ausgeprägt erhöhten Typ 2 Biomarkern (Bluteosinophilie 950/ μ l (13%), FeNO 56ppb, Gesamt-IgE 7000 IU/ml) sowie bei spez. Aspergillus-IgG und spez. Aspergillus-IgE eine ABPA diagnostiziert worden. In der Indikation des schweren eosinophilen Asthma bronchiale war die Patientin mit dem IL-5R α -Antagonisten Benralizumab behandelt worden, ohne eine Therapieansprache zu zeigen. Die Patientin war weiterhin von einer hohen Symptomlast (ACT 5/25) und eingeschränkter Lungenfunktion geplagt. Da zu diesem Zeitpunkt die Datenlage für eine Wirksamkeit von Omalizumab bei der ABPA am überzeugendsten war, wurde die Antikörper-Therapie zunächst auf Omalizumab umgestellt. Hierunter konnte zumindest die Steroidtherapie reduziert werden, bezüglich ihrer Symptomatik bemerkte die Patientin jedoch keine Verbesserung. Somit wurde die Patientin erneut umgestellt, nun auf den anti-IL-4R α -Antikörper Dupilumab, worunter es zu einer sehr starken Therapieansprache kam, die durch eine vollständige Beschwerdefreiheit (ACT 25/25) ohne weitere Exazerbationen und ohne weitere Notwendigkeit einer OCS-Therapie objektiviert werden konnte. Desweiteren zeigte sich lungenfunktionell ein Anstieg des FEV1 von fast 1000ml (vgl. **Abbildung 3**).

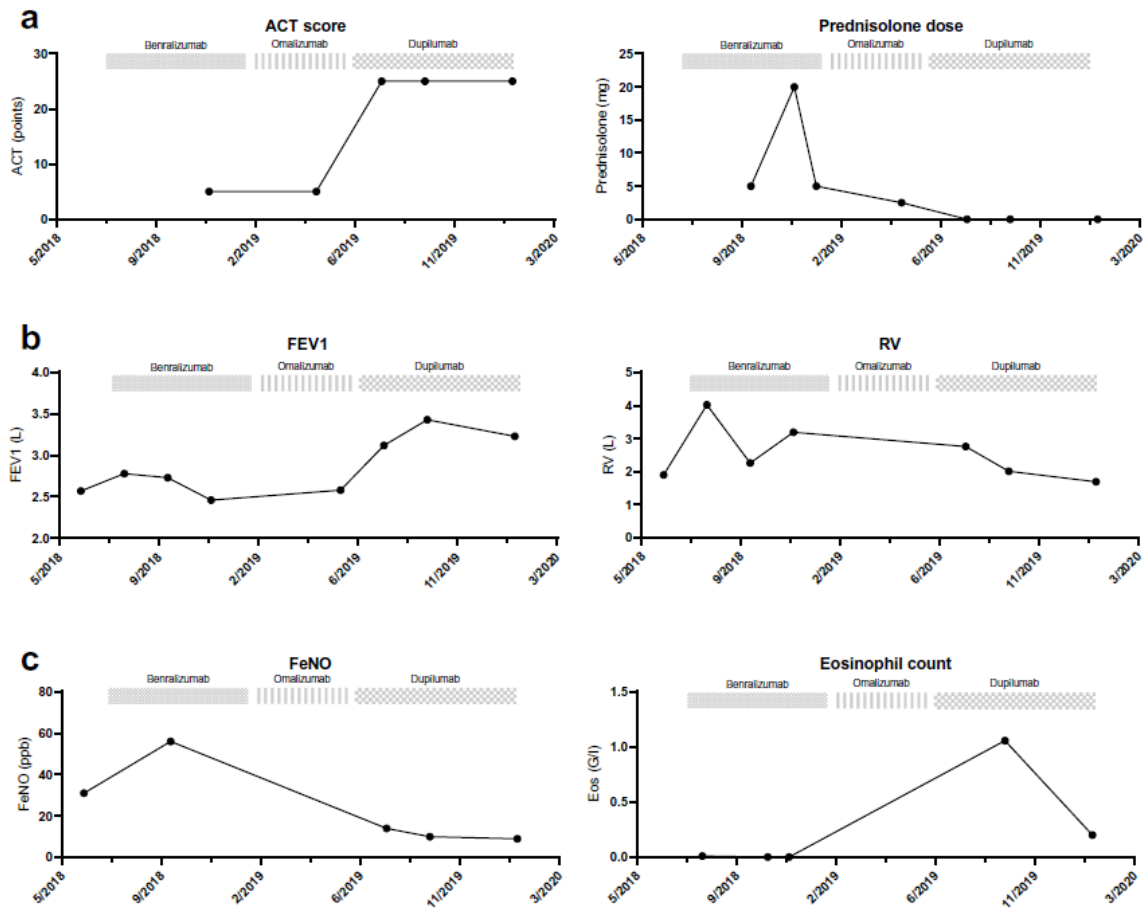


Abbildung 3: Verlauf von a) Asthmakontrolle und Steroiddosis, b) der Lungenfunktionsparameter FEV1 und RV sowie c) der Biomarker FeNO und Bluteosinophilie unter verschiedenen Asthma-Biologika (adaptiert nach Mümmler et al., 2020).

Für unseren Artikel fasste die Patientin ihre Erkrankungsgeschichte in einem eindrucksvollen Satz zusammen: „After nearly 50 years of breathlessness, therapy with dupilumab changed my life from one day to the next: to breathe without resistance is really a new quality of life!“ Dieser Fall verdeutlichte, dass trotz ähnlicher Biomarker-Signatur die zugrundeliegende Zytokinkonstellation unterschiedlich sein kann und ein unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene Biologika möglich ist.

Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy (Mümmeler et al., J Allergy Clin Immunol Pract, 2021)

Die Beobachtung, dass oben beschriebene Patientin eine so unterschiedliche Ansprache auf verschiedene Biologika zeigte, führte für uns zu der wissenschaftlichen Fragestellung, ob ein Wechsel der Biologikatherapie bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine bisherige Biologikatherapie sinnvoll ist und ob Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine weitere Biologikatherapie identifiziert werden können.

Hierfür untersuchten wir eine multizentrische Kohorte von 454 Patienten, die in Spezial-Ambulanzen für schweres Asthma an der LMU in München oder an der MHH in Hannover behandelt wurden. Wir identifizierten 38 Patienten, die von einer bisherigen, nicht erfolgreichen Antikörpertherapie auf eine Therapie mit dem IL-4R α -Antagonisten Dupilumab umgestellt wurden. Wir definierten ein Therapieansprechen als eine Verbesserung der Asthmasymptomatik (gemessen mittels ACT ≥ 3), eine Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1-Anstieg ≥ 150 ml), sowie eine Reduktion der OCS-Dosierung um mindestens 50%. Hierbei konnten wir zeigen, dass 3-6 Monate nach Therapieumstellung mehr als 75% der Patientenkohorte ein Therapieansprechen zeigte. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen, eine signifikante Verbesserung des ACT um 2.9 Punkte, eine signifikante Verbesserung der FEV1 um durchschnittlich 305 ml sowie eine numerische Reduktion der OCS-Dosierung bei Patienten mit vorheriger OCS-Dauertherapie (vgl. **Abbildung 4**). Als möglicher Prädiktor eines Ansprechens auf Dupilumab konnte ein erhöhtes FeNO (>25 ppb) unter einer vorherigen Antikörpertherapie identifiziert werden.

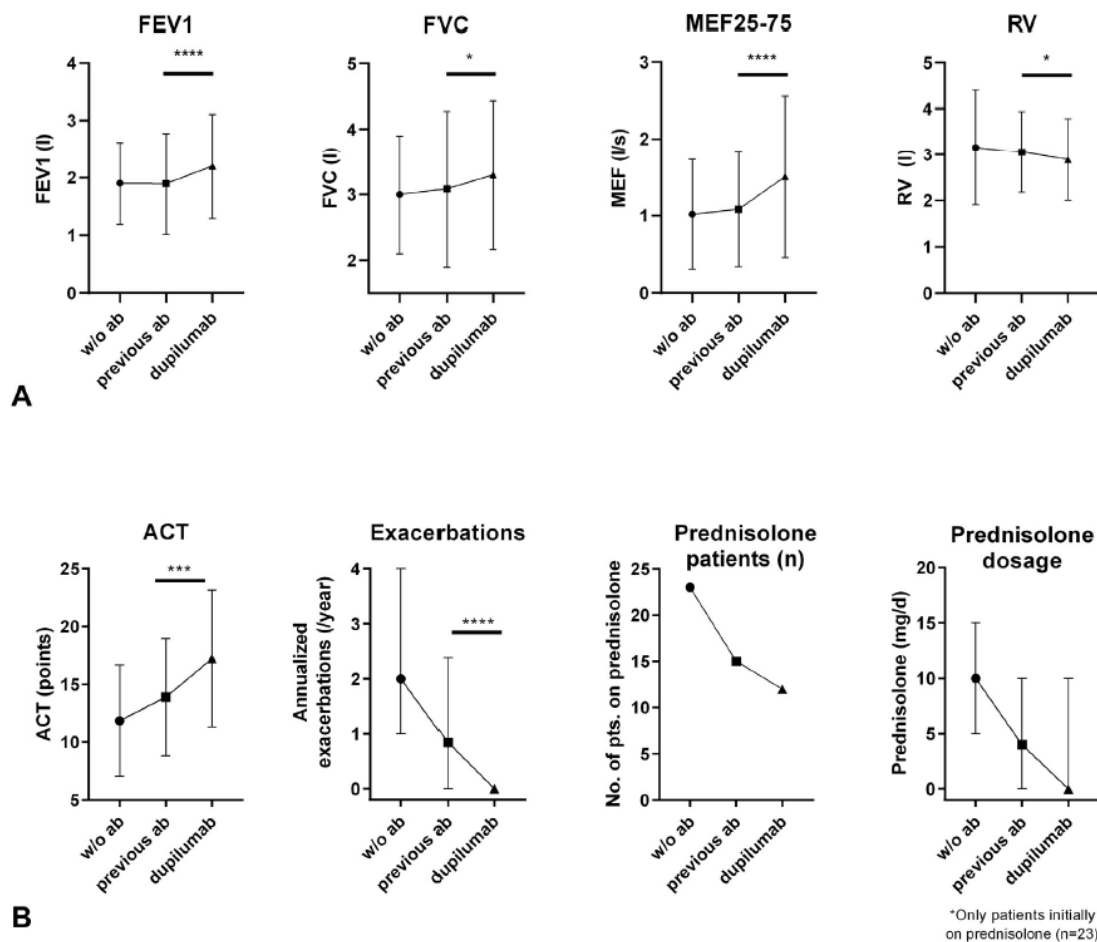


Abbildung 4: Verlauf von A) Lungenfunktionsparametern sowie B) der Asthma-Kontrolle, Exazerbationen sowie Steroiddosierung bei Patienten mit schwerem Asthma vor Antikörpertherapie, unter einer vorbestehenden Antikörpertherapie sowie nach 3-6 Monaten nach einem Wechsel der Antikörpertherapie auf Dupilumab (adaptiert nach Mümmeler et al., 2021). * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Diese Studie bestätigte den probatorischen Wechsel einer bisherigen, nicht erfolgreichen Antikörpertherapie auf einen Antikörper mit unterschiedlichen Wirkmechanismus und illustrierte somit auf eindrucksvolle Weise die unterschiedliche Wirkung der Biomarker-Therapien.

Initiation, response assessment, and switch of antibody therapies in patients with severe asthma – A survey among German specialists (Suhling, Mümmler et al., World Allergy Organ J, 2023)

Zum Zeitpunkt dieser Studie waren in Deutschland 5 monoklonale Antikörper zur Therapie des Asthma zugelassen. Ein Großteil der Patienten mit schwerem Asthma erfüllte die Verordnungskriterien für mehrere dieser Therapien (32). Bei zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Publikation fehlenden Leitlinien-Empfehlungen und der aus unserer o.g. Studie gezeigten Evidenz, dass Patienten ein differentielles Ansprechen auf Biologikatherapien zeigen, führten wir eine Befragung unter 47 Spezialisten für schweres Asthma in Deutschland durch um einen Überblick über die gelebte Praxis der Auswahl, der Bewertung der Wirksamkeit und des Wechsels von Biologika-Therapien zu erhalten. Die wichtigsten Kriterien für den Beginn einer Antikörpertherapie waren rezidivierende Exazerbation sowie die dauerhafte Verwendung von OCS. Als Auswahlkriterium der Therapie befanden die Teilnehmer das Biomarkerprofil sowie Komorbiditäten (v.a. CRSwNP und atopische Dermatitis) am relevantesten und gaben an, diese regelmäßig und detailliert zu erheben. Der Großteil gab an, die Therapieansprache nach 3-4 Monaten erstmals und dann alle 3-4 Monate zu erheben, nur ein kleinerer Teil nutzte ein 6-Monatsintervall. Zur Erfassung der Symptomkontrolle wurde der ACT-Score deutlich häufiger verwendet (90%) im Vergleich zum ACQ-5 (13%). Die Teilnehmer gaben an, zwischen Respondern, Teil-Respondern und Nonrespondern zu unterscheiden. Der Großteil der Befragten befand, dass Expertise für Switching von Antikörpern erst bei mindestens 25-50 behandelten Switch-Patienten vorlag.

Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany (Biener*, Mümmler* et al., J Allergy Clin Immunol Pract, 2024)

Im Jahr 2022 erfolgte die Zulassung eines neuen Antikörpers, welcher sich gegen das Zytokin TSLP richtet und somit einen übergeordneten Signalweg in der Typ 2 Inflammation blockiert. Hervorzuheben ist hier, dass die Zulassung der EMA und der FDA unabhängig von einer bestimmten Biomarker-Konstellation erfolgte. Auch hier untersuchten wir die Wirksamkeit bei real-world Patienten in einer multizentrischen Studie an 5 deutschen Universitätskliniken. Insgesamt konnten 129 Patienten eingeschlossen werden, die 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn mit Tezepelumab in Bezug auf das klinische Therapieansprechen evaluiert wurden. Hier wurde neben den bekannten Kriterien der Exazerbationsrate, der OCS-Dosierung, Asthmakontrolle, Lungenfunktion auch ein Remissionsscore, der Biologics-Asthma-Response Score (BARS) evaluiert (33). Die Mehrheit der Patienten (76%) waren auch in dieser Studie Patienten, die zuvor eine bisherige Biologikatherapie mit insuffizienter Therapieansprache hatten und im Verlauf auf die neue Therapie umgestellt wurde.

Nach einer sechsmonatigen Therapie mit Tezepelumab zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen, eine signifikante Reduktion der OCS-Dosierung, eine signifikante Verbesserung der FEV1% sowie eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (vgl. **Abbildung 5**).

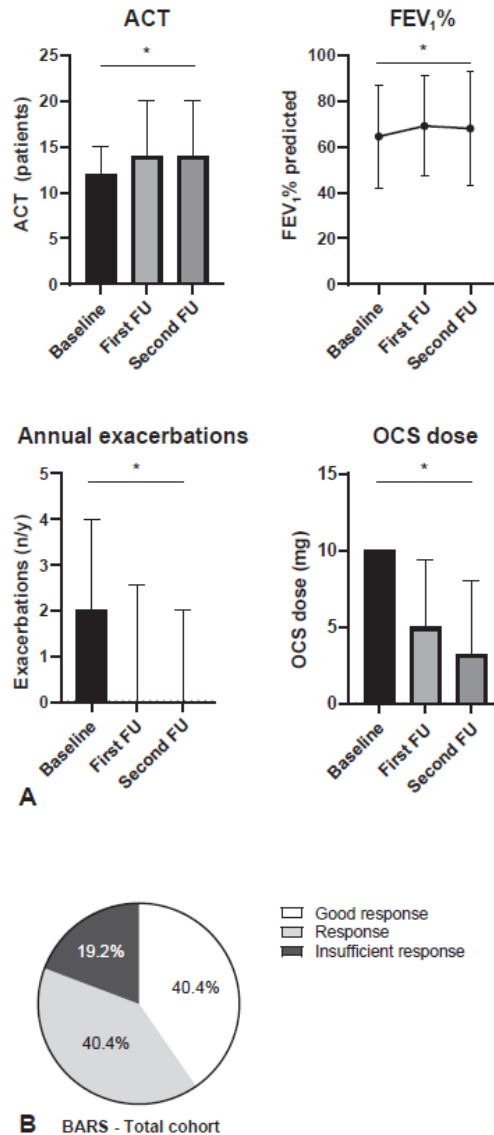


Abbildung 5: A) Therapieansprechen von Patienten mit schwerem Asthma nach 3 Monaten („first FU“) und 6 Monaten („second FU“) Tezepelumab Therapie. B) BARS nach 6 Monaten Tezepelumab Therapie (der Biologics Asthma Response Score klassifiziert das Therapieansprechen anhand der drei Hauptkriterien: Veränderung der Exazerbationsrate, Veränderung der oralen Steroidtherapie sowie Veränderung der Asthmakontrolle). (adaptiert nach Biener, Mümmeler et al, 2024). * $p < 0.05$.

Nach BARS-Score zeigten 40% der Patienten ein *gutes Therapieansprechen* und weitere 40% ein *Therapieansprechen*. 20% der Patienten zeigten ein *unzureichendes Therapieansprechen*. In dieser Publikation konnten wir in einer Subgruppenanalyse zeigen, dass Tezepelumab über verschiedene Asthma Phänotypen hinweg wirksam war. Es zeigte sich ferner, dass Patienten

die Biologika-naiv waren, besser auf die Behandlung ansprachen als Patienten, die zuvor bereits erfolglos mit einem anderen Antikörper behandelt wurden.

3.3. Komorbide Erkrankungen und Therapie mit Biologika

Bei Patienten mit schwerem Asthma spielen häufig auch andere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bzw. andere Erkrankungen mit zugrundeliegender Typ 2 Inflammation eine relevante Rolle. Insbesondere wird die Symptomatik der Patienten mit schwerem Asthma durch eine allergische Rhinitis, chronische Rhinosinusitis mit oder ohne Nasenpolypen (CRSwNP/CRSsNP) sowie Neurodermitis oder Urtikaria zusätzlich beeinträchtigt (34). Ferner gibt es in dieser Patientenpopulation auch einen relevanten Anteil an Patienten mit sonst seltenen hypereosinophilen Erkrankungen wie der allergisch bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) oder der eosinophilen Granulomatose mit Polyangitis (EGPA) (35). Es stellte sich somit die Frage, ob Antikörpertherapien auch bei Komorbiditäten bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale zu einer klinischen Verbesserung führen können.

Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP (Mümmeler et al., Clin Transl Allergy, 2021)

Hierfür untersuchten wir in einer retrospektiven Studie eine Kohorte von 50 Patienten mit komorbider CRSwNP vor und nach 6 Monaten einer Antikörpertherapie. Von diesen 50 Patienten war der Großteil mit anti-IL-5/5R α Therapie (26 Patienten, 52%), ein kleinerer Teil mit anti-IL-4R α Therapie (15 Patienten, 30%) sowie anti-IgE Therapie (9 Patienten, 18%) behandelt worden. In den Basischarakteristika der Gruppen zeigten sich Unterschiede, die sich aus den unterschiedlichen Zulassungen der Biologikatherapien erklären: Patienten in der Omalizumabgruppen waren häufiger weiblich, hatten häufiger einen frühen Beginn der Erkrankung („early-onset“), hatten eine höhere Anzahl an Allergien und eine geringere FEV1 bei Baseline. In der anti-IL-5/5R α und anti-IL-4R α behandelten Gruppe zeigte sich eine höhere Bluteosinophilie im Vergleich zur anti-IgE Gruppe. Der sinonasal outcome test mit 20 items (SNOT-20) ist ein klinischer Score, der Beschwerden einer CRSwNP erfasst. Dieser war vor Therapie in den verschiedenen Gruppen gleich hoch, bei 55, 52 und 56 Punkten. Die erhobene

20

visuelle Analogskala für nasale Beschwerden war in den verschiedenen Gruppen gleich hoch, während die visuelle Analogskala für die Gesamtsymptome der Patienten in der anti-IL-4R α Gruppe signifikant höher war. Nach 6 Monaten Therapie zeigte sich über alle Gruppen eine signifikante Verbesserung des SNOT-20. Eine signifikante Verbesserung der VAS für nasale Symptome und der VAS für Gesamtsymptome ergab sich nur in der anti-IL-5/5R α sowie in der anti-IL-4R α Gruppe. Die Berechnung der Verbesserung unter Therapie respektive zur Baseline (Δ) ergab in der anti-IL-4R α Gruppe eine größere Verbesserung als in den anderen beiden Gruppen (vgl. **Abbildung 6**).

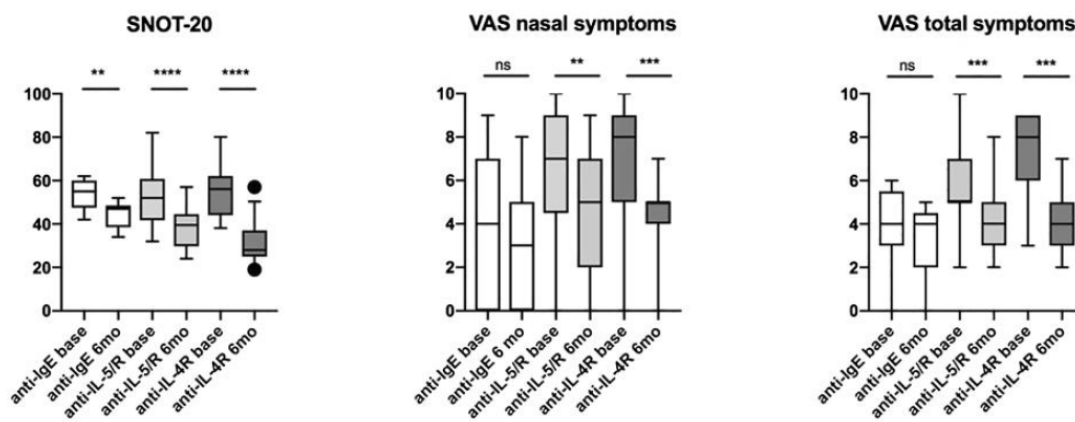


Abbildung 6: Therapieansprechen hinsichtlich nasaler Symptomatik (SNOT/VAS nasal symptoms) und Gesamtsymptomatik von Patienten mit Asthma und CRSwNP unter verschiedenen Antikörpertherapien (adaptiert nach Mümmler et al, 2021). ns not significant, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Zusammenfassend ergab sich in unserer Real-World Kohorte eine Verbesserung der Komorbidität CRSwNP über alle Antikörper-Gruppen mit einem möglichen größeren Benefit für Dupilumab.

Benralizumab Reduces Respiratory Exacerbations and Oral Glucocorticosteroid Dose in Patients with Severe Asthma and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Mümmeler et al., JAA, 2024)

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine seltene hypereosinophile Systemerkrankung, die zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden gehört. Die Prävalenz beträgt weltweit 10-14 Fälle pro 1 Million Menschen, wobei eine höhere Prävalenz dieser Patientin in Ambulanz oder Praxen mit schwerem Asthma zu erwarten ist, da ein wesentlicher Bestandteil der Erkrankung ein schweres Asthma bronchiale mit Hypereosinophilie ist (36). Die Erkrankung kann sich durch eine Vielzahl von Organmanifestationen äußern, wobei Manifestationen der Lunge mit Asthma bronchiale sowie Manifestationen der Nasennebenhöhlen am häufigsten sind (36). Ferner kann die Erkrankung Haut, Herz, Nerven, Gastrointestinaltrakt oder Nieren betreffen. Obwohl sie zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden gehört, können in den meisten Fällen keine (MPO-)-ANCA nachgewiesen werden (37, 38). Die Patienten benötigen häufig eine intensive medikamentöse Therapie, bestehend aus hochdosierten oralen Kortikosteroiden sowie bei lebensbedrohlichen Organmanifestationen Cyclophosphamid oder Rituximab-Therapie (36).

In der MIRRA Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit EGPA eine anti-IL-5 Therapie mit Mepolizumab im Vergleich mit einer Standardtherapie mit Prednisolon zu einer signifikant höheren Remissionsrate führte (39). Diese Studie führte zur Zulassung von Mepolizumab in der Indikation EGPA im Jahr 2022, während die MANDARA Studie, welche Benralizumab in der Indikation EGPA prüfte und 2024 publiziert wurde, zur Zulassung von Benralizumab in dieser Indikation führte (40). Die beiden Antikörper wurden jedoch bereits 2015 und 2017 in der Indikation schweres Asthma zugelassen und EGPA Patienten mit schwerem Asthma auch mit diesen Antikörpern behandelt. Es stellte sich für uns die Frage, wie Patienten mit EGPA auf eine anti-IL-5 α -Therapie mit Benralizumab ansprechen. In dieser Studie werteten wir 26 Patienten mit EGPA aus die für mindestens 12 Monate mit Benralizumab behandelt wurden. Diese wurden in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit

Start von Benralizumab in der Erhaltungstherapie (n=17), die durch eine stabile OCS-Dosierung und EGPA Diagnose > 6 Monate definiert war. In der anderen Gruppe war Benralizumab noch während der Induktionstherapie (n=9) gestartet worden, die durch eine kurz zurückliegende EGPA Diagnose (<6 Monate) gekennzeichnet war.

In der Gruppe der Erhaltungstherapie war der Großteil der Patienten weiblich (12/17), das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre, wobei die Diagnose einer EGPA im Durchschnitt 20 Jahre zuvor erfolgte. Die häufigsten klinischen Manifestationen waren pulmonale und HNO-Manifestationen mit Asthma (100%), CRS (94%) und pulmonalen Infiltraten (82%). Zu einem geringeren Anteil waren Patienten betroffen von neurologischen (35%), kardiovaskulären (35%) und kutanen Manifestationen (18%). Eine typische Antikörper-Konstellation mit ANCA und MPO-AK zeigte sich nur in 2 Patienten (12%). Die durchschnittliche Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut (BEC) bei Diagnosestellung betrug 3,2 G/L und 29 % der peripheren Bluteukozyten. Es bestand eine umfangreiche Vortherapie mit Cyclophosphamid (24%), Rituximab (12%), Azathioprin (35%) und MTX (12%). Alle Patienten waren unter kontinuierlicher OCS-Therapie mit einer mittleren Prednisolondosierung von 8mg/Tag.

In der Gruppe der Erhaltungstherapie führten 88% der Patienten die Therapie mit Benralizumab für mindestens 12 Monate fort. In dieser Kohorte zeigte sich nach 12 Monaten eine signifikante Reduktion der Exazerbationen (1 vs 0) sowie eine signifikante Reduktion der täglichen Prednisolondosis (8mg/d vs. 2mg/d). 46% der Patienten konnten eine Dauertherapie mit OCS beenden. Lungenfunktionell zeigte sich eine signifikante Verbesserung der FEV1% (75% vs. 82%) sowie der MEF25-75% (44% vs. 58%). Die Bluteosinophilen zeigten sich signifikant vermindert, während FeNO unverändert war.

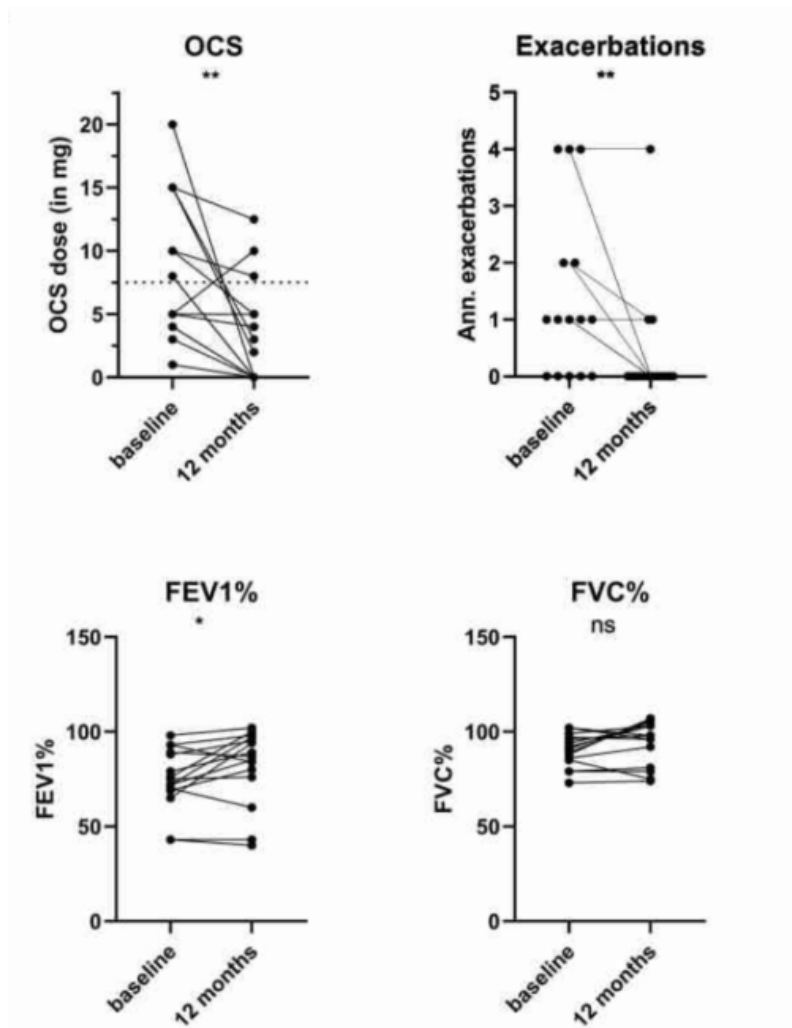


Abbildung 7: Therapieansprechen von EGPA Patienten in der Erhaltungstherapie vor und nach 12 Monaten Benralizumab Therapie (adaptiert nach Mümmeler et al, 2024). ns not significant, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

In der Gruppe der Patienten mit Induktionstherapie war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen (4 Frauen, 5 Männer), das mittlere Alter bei EGPA Diagnose betrug 55 Jahre. Neben Asthma (100%) und CRS (89%) waren kardiale (67%) und neurologische (22%) Manifestationen häufig. Der Median der Bluteosinophilen bei Diagnosestellung betrug 6,2 G/l bzw. 39%. Bei Start der Benralizumab-Therapie hatten alle Patienten eine hochdosierte OCS-Therapie mit einem Median von 40mg/d. Ein Drittel der Patienten erhielt außerdem eine Cyclophosphamid-Therapie.

78% der Patienten führten die Therapie mit Benralizumab für mindestens 12 Monate fort. In allen Patienten war eine EGPA-Remission erreicht worden mit einem Fehlen von Zeichen

einer aktiven Erkrankung sowie einer mittleren OCS Dosierung von weniger als 7,5mg/d. Nach 12 Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion der Exazerbationen (2 vs. 0), eine signifikante Reduktion der OCS Dosierung (40mg/d vs. 2,5mg/d). Lungenfunktionsparameter zeigten keine relevante Änderung zum 12 Monats-Zeitpunkt. Die Bluteosinophilen zeigten sich in 5/7 Patienten unterhalb der Nachweisgrenze.

Eine RCT, die den Stellenwert von Benralizumab im Vergleich zu Mepolizumab bei der EGPA prüfte, wurde kurz vor unserer real-world Studie veröffentlicht (41). Hier wurden jeweils höhere Dosierungen als bei schwerem Asthma eingesetzt (Benralizumab 30mg alle 4 Wochen, d.h. doppelte Asthma-Dosierung; Mepolizumab 300mg alle 4 Wochen, d.h. dreifache Asthma-Dosierung). Es zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit von Benralizumab im Erreichen einer klinischen Remission bei der EGPA mit möglichen Hinweisen auf ein leicht besseres Ansprechen unter Benralizumab (41). Diese Daten werden von unseren real-world Erkenntnissen gestützt. Unsere Studie unterstreicht die Bedeutung einer anti-IL-5R α Therapie bei der EGPA, die zu einer Verminderung von Exazerbationen, OCS und der Verbesserung der Lungenfunktion beiträgt.

4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die genauere Identifikation der zugrundeliegenden Pathophysiologie und die Entwicklung neuer zielgerichteter Antikörpertherapien haben die Therapie des Asthma über die letzten Jahrzehnte revolutioniert. In dieser Habilitationsarbeit wurden Charakteristika, Therapieansprechen und Komorbiditäten von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale untersucht. Wir konnten hierbei zeigen, dass sich real-world Kohorten deutlich von den in RCTs eingeschlossenen Patientenkohorten unterscheiden, jedoch ein gleich gutes Ansprechen auf Biologikatherapien zeigen. Wir konnten ferner die Praxis des Wechsels von Antikörpertherapien wissenschaftlich belegen und zeigen, dass das Ansprechen auf Antikörper mit unterschiedlichen Wirkmechanismen patientenbezogen sehr variabel sein kann. Ferner konnten wir die starke Wirkung von Antikörpertherapien auch auf Begleiterkrankungen wie ABPA, EGPA oder CRS in real-world Kohorten demonstrieren.

Die Erfolge von Biologikatherapien haben unter anderem dazu geführt, dass sich aktuell das Therapieziel von einer reinen Symptomkontrolle hin zu einer Remission, also dem Verschwinden von Krankheitserscheinungen wandelt, ähnlich einer Remission bei rheumatischen Erkrankungen (27, 42). Verschiedene nationale Leitlinien schlagen leicht abweichende Definitionen für eine Remission vor, eine internationale Konsensus-Leitlinie wird hier erwartungsgemäß in den nächsten Jahren zu einer Vereinheitlichung führen. Die bisherigen Versuche einer Definition sind sich zumindest dahingehend einig, dass eine Abwesenheit von klinischen Symptomen, fehlende Exazerbationen und eine fehlende OCS Dauertherapie relevante Bestandteile der Remission sein sollten (42, 43). Sogar bei schwerem Asthma kann eine Remission in bis zu einem Drittel der Patienten erreicht werden, was als großer Erfolg gewertet werden kann (44, 45). Ein zukünftiger Schwerpunkt der Forschung wird darauf liegen, die Ursachen hinter dem Nicht-Erreichen einer Remission genauer zu untersuchen. Insbesondere wird ein zentrales Thema sein, noch genauer zu differenzieren welche Patienten ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf Antikörpertherapien zeigen und welche Pathomechanismen dem zugrunde liegen. Dies gilt z.B. für die Erforschung

von Mechanismen bei adipösen Asthma-Patienten als auch für die weitere Erforschung des „Type 2 low“ Phänotyps. Möglicherweise können in der Zukunft auch Patienten, die bisher auf Biologika nicht angesprochen haben, von neuartigen Biologika mit anderen und/oder übergeordneten Wirkmechanismen profitieren.

Auch neue Formulierungen von Biologika können zu Verbesserungen im klinischen Alltag führen. So wurde kürzlich eine RCT zu dem neuen anti-IL-5 Biologikum Depemokimab veröffentlicht, der eine sehr lange Halbwertszeit aufweist und somit nur alle 6 Monate verabreicht werden muss (46). Für die Prüfung und Zulassung von neuartigen Biologikatherapien wird jedoch auch zunehmend relevant, dass eine Testung gegen Placebo ethisch nicht mehr zu rechtfertigen sein wird. Zukünftige RCTs werden daher nicht umhinkommen, direkte head-to-head-Vergleiche mit bereits zugelassenen Antikörpern durchzuführen. Solche Studien werden uns in unserem klinischen Alltag neue Erkenntnisse über die differentielle Wirkung der Antikörpertherapien liefern.

Neue Erkrankungsmerkmale, wie Mucusplugging, die bisher im klinischen Alltag kaum eine Rolle spielen, werden in der Zukunft relevanter werden, auch als Prädiktor eines möglichen Ansprechens oder als erkrankungsübergreifender „treatable trait“ (47, 48). Mucusplugging könnte auch eine Ursache des stark unterschiedlichen lungenfunktionellen Ansprechens auf Biologikatherapien bei BDR positiven vs. negativen Patienten sein, die wir in unserer Studie gesehen haben (49).

Ein weiterer, bisher wenig beachteter Aspekt der Biologikatherapien ist die Dauer der Antikörpertherapie. Es stellt sich hier die Frage ob bei Patienten, die eine klinische Remission erreicht haben, ein kontrolliertes Ausschleichen oder Beenden von Antikörpertherapien im langfristigen Verlauf möglich ist (26). Es ist außerdem unklar, ob eine längere Dauer einer Biologikatherapie möglicherweise über die Zeit zu einer Wirkabschwächung oder zur Entwicklung von Antikörpern gegen das Medikament führen kann.

Ein neues Konzept der Asthmatherapie schlägt eine zielgerichtetere Therapie vor, die ausschliesslich auf zugrundeliegenden Erkrankungsmerkmalen basiert. Diese soll die

bisherigen Therapiealgorithmen ersetzen, die ein stufenweises Hinzufügen eines Medikamentes nach dem anderen vorschlagen. Eine erste RCT, die einen Schritt in diese Richtung ging, war die SHAMAL Studie, in der gezeigt werden konnte, dass unter einer Biologikatherapie mit anti-IL-5Ra Therapie die Reduktion einer ICS Therapie möglich war (50). Es ist möglich, dass Biologikatherapien in Zukunft auch bei geringgradigeren Asthmaformen zum Einsatz kommen werden.

Vor kurzem wurde auch das erste Typ 2 Biologikum aufgrund von Daten der BOREAS und NOTUS Studien für die Indikation der COPD mit Eosinophilie zugelassen (51, 52). Es bleibt jedoch in der Fachwelt umstritten, ob es sich hier tatsächlich um einen klinisch relevanten Phänotyp der COPD handelt oder um ein nicht diagnostiziertes Asthma bei Patienten mit ausgeprägter Raucheranamnese (53). Möglicherweise könnte dies jedoch auch ein Argument sein, die klassischen Übergriffe der Diagnosen „COPD“ und „Asthma“ zu verlassen und sich letztendlich ein Konzept von obstruktiven Atemwegserkrankungen mit oder ohne treatable traits zu fokussieren.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass Biologikatherapien nicht nur die Behandlung des schweren Asthmas revolutioniert haben, sondern auch neue Perspektiven für personalisierte Therapieansätze eröffnen. Die verbesserte Asthmakontrolle bis hin zur Remission sowie das vollständige Vermeiden oraler Kortikosteroide sowie hoch-dosierter inhalativer Kortikosteroide stellen dabei fundamentale Fortschritte in der Behandlung des schweren Asthma dar.

5. References

1. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012; 12(1):204.
2. 2023 GINA Report [cited 2024 Feb 25]. Available from: URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.
3. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW et al. Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(1):120-9.e3.
4. Lommatzsch M, Criege C, De Jong C, Gappa M, Geßner C, Gerstlauer M, Hämäläinen N, Haidl P, Hamelmann E, Horak F, Idzko M, Ignatov A, Koczulla AR, Korn S, Köhler M, Lex C, Meister J, Milger-Kneidinger K, Nowak D, Nothacker M, Pfaar O, Pohl W, Preisser AM, Rabe KF, Riedler J, Schmidt O, Schreiber J, Schuster A, Schuhmann M, Spindler T, Taube C, Virchow JC, Vogelberg C, Vogelmeier CF, Wantke F, Windisch W, Worth H, Zacharasiewicz A, Buhl R. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023 [cited 2024 Feb 12]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009>.
5. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1):57–65.
6. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(2):161–75.
7. Kyriakopoulos C, Gogali A, Bartziokas K, Kostikas K. Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics. *ERJ Open Res* 2021; 7(2).
8. Ding B, Chen S, Rapsomaniki E, Quinton A, COOK W, Reddel HK et al. Burden of Uncontrolled Severe Asthma With and Without Elevated Type-2 Inflammatory Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(4):970–82.

9. Nair P, Surette MG, Virchow JC. Neutrophilic asthma: misconception or misnomer? *Lancet Respir Med* 2021; 9(5):441–3.
10. Mauro Maniscalco, Salvatore Fuschillo, Ilaria Mormile, Aikaterini Detoraki, Giovanni Sarnelli, Amato de Paulis et al. Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases.
11. Lommatzsch M, Klein M, Stoll P, Virchow JC. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 2019; 74(4):417–8.
12. Biener L, Milger K, Suhling H, Korn S, Pizarro C, Skowasch D. Impact of short-term pausing of oral corticosteroids on blood eosinophil count in patients with severe asthma. *Pneumologie* 2022; 77(06):357–62.
13. Mümmler C, Milger K. Biologics for severe asthma and beyond. *Pharmacology & Therapeutics* 2023; 252:108551.
14. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5):355–66.
15. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2486–96.
16. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2475–85.
17. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19):1800–9.
18. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-

dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022; 10(7):650–60.

19. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 388(10056):2115–27.

20. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 388(10056):2128–41.

21. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189–97.

22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1198–207.

23. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2):184–90.

24. Travers J, Marsh S, Williams M, Weatherall M, Caldwell B, Shirtcliffe P et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007; 62(3):219–23.

25. Pahus L, Alagha K, Sofalvi T, Vachier I, Bourdin A, Molinari N et al. External Validity of Randomized Controlled Trials in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2):259–61.

26. Lommatzsch M, Brusselle GG, Canonica GW, Jackson DJ, Nair P, Buhl R et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet* 2022; 399(10335):1664–8.

27. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(3):757–65.
28. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *European Respiratory Journal* 2022; 60(5):2102583.
29. Beasley R, Hughes R, Agusti A, Calverley P, Chipps B, Del Olmo R et al. Prevalence, Diagnostic Utility and Associated Characteristics of Bronchodilator Responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209(4):390–401.
30. Christer Janson, Andrei Malinowski, Andre F.S. Amaral, Simone Accordini, Jean Bousquet, A. Sonia Buist, Giorgio Walter Canonica, Barbro Dahlén, Judith Garcia-Aymerich, Louisa Gnatiuc, Marek L Kowalski, Jaymini Patel, Wan Tan, Kjell Torén, Torsten Zuberbier, Peter Burney, Deborah Jarvis. Bronchodilator reversibility in asthma and COPD: Findings from three large population studies.
31. Halpin DMG. Bronchodilator Responsiveness in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time to Stop Chasing Shadows. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209(4):349–51.
32. Mümmler C, Milger K. Biologics for severe asthma and beyond. *Pharmacology & Therapeutics* 2023; 252:108551.
33. Milger K, Korn S, Feder C, Fuge J, Mühle A, Schütte W et al. Criteria for evaluation of response to biologics in severe asthma - the Biologics Asthma Response Score (BARS). *Pneumologie* 2023.
34. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, Murray R, Martin N et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132(1):42–53.
35. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 2017; 22(4):651–61.

36. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19(6):378–93.
37. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):270–81.
38. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribic C, Cohen P, Stern M et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013; 43:60–9.
39. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20):1921–32.
40. Wechsler Michael E., Nair Parameswaran, Terrier Benjamin, Walz Bastian, Bourdin Arnaud, Jayne David R.W. et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *New England Journal of Medicine* 2024; 390(10):911–21.
41. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, Walz B, Bourdin A, Jayne DRW et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024; 390(10):911–21.
42. Lommatzsch M. Remission in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2024; 30(3):325–9.
43. Lommatzsch M, Buhl R, Canonica GW, Ribas CD, Nagase H, Brusselle GG et al. Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *The Lancet Respiratory Medicine* 2024; 12(2):96–9.
44. Milger K, Suhling H, Skowasch D, Holtdirk A, Kneidinger N, Behr J et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11(9):2701-2712.e2.

45. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J* 2023; 62(6).
46. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med* 2024.
47. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS, Nagle SK, Schiebler ML, Newell JD et al. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018; 128(3):997–1009.
48. Götschke J, Walter J, Leuschner G, Gerckens M, Götschke M, Mertsch P et al. Mucus Plug Score predicts clinical and pulmonary function response to biologic therapy in patients with severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025.
49. Milger K, Skowasch D, Hamelmann E, Mümmler C, Idzko M, Gappa M et al. Bronchodilator Reversibility in the GAN Severe Asthma Cohort. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 33(6):446–56.
50. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2024; 403(10423):271–81.
51. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med* 2023; 389(3):205–14.
52. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024; 390(24):2274–83.
53. Virchow JC. Anti-interleukin-4 receptor therapy for COPD with dupilumab? *Lancet Respir Med* 2024; 12(10):e61-e62.

6. EIGENE PUBLIKATIONEN

6.1. In der Zusammenfassung enthaltene Publikationen

- 1) Mümmler, Carlo; Kemmerich, Bernd; Behr, Jürgen; Kneidinger, Nikolaus; Milger, Katrin (2020): Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? In: Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology 16, S. 55. DOI: 10.1186/s13223-020-00454-w. (2020 **Impact Factor: 2.7**)
- 2) Mümmler C, Munker D, Barnikel M, Veit T, Kayser MZ, Welte T, Behr J, Kneidinger N, Suhling H, Milger K. Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1177-1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014. (2022 **Impact Factor: 9.4**)
- 3) Mümmler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, Barnikel M, Munker D, Gröger M, Canis M, Behr J, Koch A, Haubner F, Milger K. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP. Clin Transl Allergy. 2021 Jul;11(5):e12049. doi: 10.1002/ct2.12049. (2021 **Impact Factor 4.4**)
- 4) Milger K, Skowasch D, Hamelmann E, Mümmler C, Idzko M, Gappa M, Jandl M, Körner-Rettberg C, Ehmman R, Schmidt O, Taube C, Holtdirk A, Timmermann H, Buhl R, Korn S. Bronchodilator reversibility in the GAN severe asthma cohort. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022 Aug 24:0. doi: 10.18176/jiaci.0850. (2022 **Impact Factor: 7.2**)
- 5) Mümmler C, Suhling H, Walter J, Kneidinger N, Buhl R, Kayser MZ, Drick N, Behr J, Welte T, Korn S, Milger K. Overall Response to Anti-IL-5/Anti-IL5-R α Treatment in Severe Asthma Does Not Depend on Initial Bronchodilator Responsiveness. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Dec;10(12):3174-3183. doi: 10.1016/j.jaip.2022.07.007. (2022 **Impact Factor: 9.4**)
- 6) Suhling, Hendrik; Skowasch, Dirk; Bergmann, Karl-Christian; Mümmler, Carlo; Buhl, Roland; Ehmman, Rainer et al. (2023): Initiation, response assessment, and switch of antibody therapies in patients with severe asthma - A survey among German specialists. In: The World Allergy Organization journal 16 (12), S. 100844. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100844. (2022 **Impact Factor: 5.1**)
- 7) Mümmler, Carlo; Milger, Katrin (2023): Biologics for severe asthma and beyond. In: Pharmacology & therapeutics 252, S. 108551. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108551. (2022 **Impact Factor: 13.5**)
- 8) Biener L*, Mümmler C*, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C, Biener A, Pizarro C, Lenoir A, Hackl C, Skowasch D, Milger K. Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Sep;12(9):2399-2407.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2024.05.052. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38866104. (* gleichwertiger Beitrag, 2023 **Impact Factor: 8.2**)
- 9) Mümmler C, Mertsch P, Barnikel M, Haubner F, Schönermarck U, Grabmaier U, Schulze-Koops H, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Benralizumab Reduces Respiratory Exacerbations and Oral Glucocorticosteroid Dose in Patients with Severe Asthma and Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. J Asthma Allergy. 2024 Jun 6;17:557-572. doi: 10.2147/JAA.S461800. PMID: 38860030; PMCID: PMC11164095. (2023 **Impact Factor: 3.7**)
- 10) Götschke J, Walter J, Leuschner G, Gerckens M, Götschke M, Mertsch P, Mümmler C, Lenoir A, Barnikel M, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Spiro J, Milger

K. Mucus Plug Score predicts clinical and pulmonary function response to biologic therapy in patients with severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025 Jan 16;S2213-2198(25)00053-4. doi: 10.1016/j.jaip.2025.01.010. Epub ahead of print. PMID: 39826645. (2023 **Impact Factor: 8.2**)

6.2. Weitere relevante Publikationen zu anderen Bereichen

- 1) Mümmler C, Burgy O, Hermann S, Mutze K, Günther A, Königshoff M. Cell-specific expression of runt-related transcription factor 2 contributes to pulmonary fibrosis. *FASEB J.* 2018 Feb;32(2):703-716. doi: 10.1096/fj.201700482R. (2018 **Impact Factor: 5.4**)
- 2) Mümmler, Carlo; Milger-Kneidinger, Katrin (2020): COPD-exacerbation: therapeutic consequences. *MMW Fortschritte der Medizin* 162 (19), S. 46–49. DOI: 10.1007/s15006-020-4430-8.
- 3) Veit, Tobias; Munker, Dieter; Leuschner, Gabriela; Mümmler, Carlo; Sisic, Alma; Kauke, Teresa et al. (2020): High prevalence of falsely declaring nicotine abstinence in lung transplant candidates. In: *PloS one* 15 (6), e0234808. DOI: 10.1371/journal.pone.0234808. (2020 **Impact Factor: 3.2**)
- 4) Mümmler, Carlo; Zhang, Danmei; Zimmermann, Andreas; Mertsch, Pontus; Fischer, Luca; Greither, Margarete et al. (2021): Rituximab Treatment of Hairy Cell Leukemia in a Patient with Mycobacterium kansasii Infection: A Case Report. In: *Oncology research and treatment* 44 (11), S. 637–640. DOI: 10.1159/000519301. (2021 **Impact Factor: 2.4**)
- 5) Munker D, Veit T, Schönermarck U, Arnold P, Leuschner G, Barton J, Mümmler C, Briegel I, Mumm JN, Zoller M, Kauke T, Sisic A, Ghiani A, Walter J, Milger K, Mueller S, Michel S, Munker S, Keppler OT, Fischereder M, Meiser B, Behr J, Kneidinger N, Neurohr C. Polyomavirus exerts detrimental effects on renal function in patients after lung transplantation. *J Clin Virol.* 2021 Dec;145:105029. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105029. (2021 **Impact Factor 8.8**)
- 6) Munker D, Veit T, Barton J, Mertsch P, Mümmler C, Osterman A, Khatamzas E, Barnikel M, Hellmuth JC, Münchhoff M, Walter J, Ghiani A, Munker S, Dinkel J, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Pulmonary function impairment of asymptomatic and persistently symptomatic patients 4 months after COVID-19 according to disease severity. *Infection.* 2022 Feb;50(1):157-168. doi: 10.1007/s15010-021-01669-8. Epub 2021 Jul 28. (2022 **Impact Factor: 7.5**)
- 7) Mertsch P, Götschke J, Walter J, Mümmler C, Ghiani A, Schürmann U, Kiefl R, Maria Huber R, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Response to high-altitude triggers in seasonal asthmatics on and off inhaled corticosteroid treatment. *World Allergy Organ J.* 2022 Sep 24;15(10):100698. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100698. (2022 **Impact Factor: 5.1**)
- 8) Tufman, Amanda; Schneiderbauer, Sophie; Walter, Julia; Resuli, Blerina; Kauffmann-Guerrero, Diego; Mümmler, Carlo et al. (2023): Early mortality in German patients with lung cancer: risk factors associated with 30-and 60-day mortality. In: *Clinical and experimental medicine* 23 (8), S. 5183–5190. DOI: 10.1007/s10238-023-01187-x. (2023 **Impact Factor: 4.6**)
- 9) Gerckens M*, Mümmler C*, Richard A, Strodel J, Mertsch P, Milger K, Veit T, Gade N, Yildirim AÖ, Schneider C, Kauke T, Michel S, Irlbeck M, Behr J, Kneidinger N. Characterization of Baseline Lung Allograft Dysfunction in Single Lung Transplant

Recipients. Transplantation. 2024 Sep 9. doi: 10.1097/TP.0000000000005189. Epub ahead of print. PMID: 39250332. (* gleichwertiger Beitrag, 2023 **Impact Factor: 5.5**)

- 10) Barnikel M, Kneidinger N, Gerckens M, *Mümmeler C*, Lenoir A, Mertsch P, Veit T, Leuschner G, Waelde A, Neurohr C, Behr J, Milger K. Current Blood Eosinophilia Does Not Predict the Presence of Pulmonary Hypertension in Patients with End-Stage Lung Disease. *J Clin Med*. 2025 Feb 9;14(4):1120. doi: 10.3390/jcm14041120. PMID: 40004650; PMCID: PMC11856528. (2023 **Impact Factor 3.0**)
- 11) Barnikel M, Milger K, Mertsch P, Arnold P, Leuschner G, Veit T, Gerckens M, *Mümmeler C*, Barton J, Ghiani A, Yildirim AÖ, Dinkel J, Neurohr C, Behr J, Kneidinger N. Classification and course of pulmonary hypertension associated with end-stage COPD. *ERJ OR*. 2025. DOI: 10.1183/23120541.01141-2024 (2024 **Impact Factor 4.3**)
- 12) Gerckens M, Richard A, Arnold P, Veit T, Barton J, Götschke J, Milger K, Kauke T, Schneider C, Michel S, Irlbeck M, Luecken M, Yildirim AÖ, Behr J, Kneidinger N, *Mümmeler C*. Multi-state modeling of baseline lung allograft dysfunction in lung transplant recipients. *ERJ OR*. 2025. DOI: 10.1183/23120541.01135-2024 (2024 **Impact Factor 4.3**)
- 13) Gade N, Seifert P, Gerckens M, *Mümmeler C*, Kauke T, Dick A, Veit T, Roden D, Hoffmann S, Scherzer M, Höpler J, Binzenhöfer L, Lanz H, Michel S, Schneider C, Irlbeck M, Tomasi R, Hatz R, Hagl C, Massberg S, Milger K, Behr J, Lüsebrink E, Kneidinger N. Association of HLA Mismatch With Adverse Cardiovascular Events Following Lung Transplantation: A Single-Center Study. *Clin Transplant*. 2025 Apr;39(4):e70157. doi: 10.1111/ctr.70157. PMID: 40245267. (2023 **Impact Factor 1.9**)

7. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich herzlich bei **Prof. Jürgen Behr**, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik V, sowie bei **Prof. Nikolaus Kneidinger**, unserem ehemaligen stellvertretenden Abteilungsleiter, für meine klinische Ausbildung und die kontinuierliche Unterstützung und Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Ohne ihre Führung wäre mein Werdegang nicht möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank gilt **Prof. Katrin Milger-Kneidinger** die meine Begeisterung für das schwere Asthma bronchiale und Antikörpertherapien geweckt hat. Sie hat mich seit unserem ersten Projekt kontinuierlich unterstützt und gefördert und hat bei Fragen und Problemen jederzeit eine große Hilfsbereitschaft gezeigt.

Bei **Dr. Michael Gerckens** möchte ich mich für unsere gute Freundschaft und unsere einzigartige und inspirierende wissenschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Unsere Diskussionen und Brainstormings waren und sind der Ausgangspunkt für viele erfolgreiche Projekte.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Frau **Eva** und **meiner Familie**, die mir den Rücken gestärkt haben und ohne deren Rückhalt ich diese Herausforderungen nicht meistern hätte können.

8. VERSICHERUNG AN EIDES STATT

Hiermit erkläre ich, Dr. med. Carlo Mümmler, an Eides statt, dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe. Zudem erkläre ich weiter, dass ich kein weiteres Habilitationsgesuch eingereicht habe, dass ich an keiner anderen Hochschule habilitiert, oder ein Habilitationsverfahren ohne Erfolg beendet habe. Mir wurde kein akademischer Grad entzogen und es ist auch kein entsprechendes Verfahren gegen mich anhängig.

Dr. med. Carlo Mümmler

München, 07.02.2026