

**Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei
Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale:
eine prospektive Validierungsstudie**

Benjamin Valentin Brunn

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Antonius Schneider
2. Priv.-Doz. Dr. Rudolf A. Jörres
3. Prof. Dr. Hans Hoffmann

Die Dissertation wurde am 22.11.2024 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 06.08.2025 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Bedeutung und Epidemiologie von Asthma bronchiale.....	8
1.2. Definition und Pathogenese.....	9
1.3. Diagnostik.....	11
1.4. Therapie	14
1.5. FeNO.....	16
1.6. Ziele und Hypothesen	19
2. Material und Methoden.....	21
2.1. Studiendesign.....	21
2.2. Studienablauf	22
2.2.1. Rekrutierung.....	22
2.2.2. Untersuchung bei Erstkontakt (T1)	22
2.2.3. Nachuntersuchung nach 3 Monaten (T2)	24
2.3. Studienpopulation.....	24
2.3.1. Einschlusskriterien und Zielgruppe	25
2.3.2. Ausschlusskriterien.....	25
2.4. Fragebögen und Dokumentationsbögen	26
2.5. Diagnostik und Bestimmung der ICS-Responsivität	28
2.5.1. Indextest: FeNO-Messung.....	28
2.5.2. Referenzstandard und ICS-Responsivität	31
2.5.3. Bodyplethysmographie	33
2.5.4. Bronchodilatationstest.....	33
2.5.5. Bronchoprovokationstest.....	34
2.6. Datenverarbeitung und Statistik	35
2.6.1. Datenerhebung und -verarbeitung	35
2.6.2. Fallzahlplanung.....	35
2.6.3. Statistische Methoden	36
3. Ergebnisse	41
3.1. Studienpopulation.....	41
3.1.1. Patientenrekrutierung.....	41
3.1.2. Populationscharakteristika.....	42
3.2. Diagnosestellung nach Referenzstandard.....	43

3.3. Baseline-Charakteristika.....	45
3.3.1. Ergebnisse des anamnestischen Fragebogens.....	45
3.3.2. Asthma Control Questionnaire (ACQ)	51
3.3.3. Bodyplethysmographie	54
3.3.4. Bronchodilatationstest.....	55
3.3.5. Bronchoprovokationstest.....	56
3.3.6. FeNO-Messung	57
3.4. Non-Responder-Analyse	59
3.5. Diagnostische Genauigkeit der FeNO-Messung.....	60
3.5.1. FeNO ohne Berücksichtigung der Symptome	60
3.5.2. FeNO bei Vorliegen von allergischer Rhinitis und pfeifendem Atemgeräusch	66
3.6. Prädiktion der ICS-Responsivität.....	69
3.6.1. Prädiktion der ICS-Responsivität entsprechend dem Studienprotokoll	69
3.6.2. Prädiktion der ICS-Responsivität im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse.....	73
3.7. Diagnostische Entscheidungsregel durch Kombination von FeNO mit Symptomen	77
3.7.1. Entwicklung einer Entscheidungsregel.....	77
3.7.2. Analyse des diagnostischen Nutzens der Entscheidungsregel.....	86
4. Diskussion.....	92
4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	92
4.2. Diskussion der Methoden	93
4.2.1. Studiendesign und Ablauf	93
4.2.2. Selektion der Studienpopulation.....	94
4.2.3. Fragebögen.....	94
4.2.4. Referenzstandard und Diagnosestellung	96
4.3. Diskussion der Ergebnisse	101
4.3.1. Studienpopulation.....	101
4.3.2. Diagnostische Genauigkeit von FeNO	102
4.3.3. FeNO und ICS-Responsivität.....	104
4.4.4. Diagnostische Entscheidungsregel.....	106
4.4. Schlussfolgerung und Ausblick	109
5. Zusammenfassung.....	110
Literaturverzeichnis.....	112
Veröffentlichungen	123
Anhang	124
Danksagung.....	139

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACQ	Asthma-Control-Questionnaire
ACT	Asthma-Control-Test
ANOVA	Analysis of Variance
ATS	American Thoracic Society
AT	Angiotensin
AUC	area under the curve
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
BMI	Body-Mass-Index
BP	Bronchoprovokationstest
bsp.	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
CD	Cluster of differentiation
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID	Coronaviurs Disease
DALY	Disability-adjusted life years
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ERS	European Respiratory Society
et al.	et alii
FeNO	Fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid
FEV ₁	Expiratorische Einsekundenkapazität
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GBD	Global Burden of Disease
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
ggf.	Gegebenenfalls
GINA	Global Initiative for Asthma
GLI	Global Lung Initiative
hPa	Hektopascal
ICS	Inhalative Corticosteroide
Igel	Individuelle Gesundheitsleistung
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
Kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
L,l	Liter
LABA	Long-acting beta2-agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LLN	Lower Limit of Normal
Log	Logarithmus zur Basis 10
LR	Likelihood-Ratio
Max	Maximum
mg	Milligramm
Min	Minimum

Mio.	Millionen
ml	Milliliter
Mrd.	Milliarden
N	Anzahl, absolute Häufigkeit
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negative Predictive Value (Negativer Vorhersagewert)
OAD	Obstructive airway disease
OR	Odds-Ratio
P	Probability (Wahrscheinlichkeit)
p	p-Wert
PEF	Peak-Expiratory-Flow
PC	Provokationskonzentration
PD	Provokationsdosis
ppb	Parts per billion
PPV	Positive Predictive Value (Positiver Vorhersagewert)
py	Pack years
RCT	Randomized controlled trial (Randomisiert-kontrollierte Studie)
ROC	Receiver Operating Characteristic
Raw	Atemwegswiderstand
s	Sekunde
SABA	Short-acting beta2-agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
sRaw	Spezifischer Atemwegswiderstand
T1	Studienzeitpunkt 1: Erstuntersuchung
T2	Studienzeitpunkt 2: Nachuntersuchung (Follow-Up)
Th	T-Helferzellen
TLC	Total Lung Capacity
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel
95% KI	95% Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	23
Abbildung 2: NIOX VERO©.....	28
Abbildung 3: Flow-Chart zur Diagnosestellung.....	31
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung und Follow-Up.	41
Abbildung 5: Diagnostische Testergebnisse und Diagnosestellung.	43
Abbildung 6: Ergebnisse des Bronchoprovokationstests zu T1	56
Abbildung 7: Verteilung der FeNO-Messwerte in der gesamten Studienpopulation zu T1.....	57
Abbildung 8: Box-Plot mit Verteilung der FeNO-Messwerte nach Diagnose zu T1.	58
Abbildung 9: ROC-Kurve von FeNO zu T1 in der gesamten Studienpopulation.....	60
Abbildung 10: Fagan-Nomogramm zur Bestimmung der Nachtestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthmas bei Messung von FeNO bei einem Cut-off von FeNO > 50 ppb.....	63
Abbildung 11: Vergleich der ROC-Kurven von FeNO allein mit FeNO in Kombination mit den Symptomen: pfeifendes Atemgeräusch und allergische Rhinitis (Subpopulation).	66
Abbildung 12: Fagan-Nomogramm zur Bestimmung der Nachtestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthmas bei Messung von FeNO und Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräuschs und allergischer Rhinitis bei Cut-off: FeNO > 33 ppb.	68
Abbildung 13: ROC-Kurve zur Prädiktion der ICS-Responsivität mit FeNO gemäß Studienprotokoll.	71
Abbildung 14: Vergleich der ROC-Kurven zwischen der ICS-Responsivität gemäß Studienprotokoll und mit veränderten Referenzstandard in Anlehnung an Martin et al	75
Abbildung 15: Graph der korrespondierenden prädiktiven Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale für alle möglichen Punktesummen der Entscheidungsregel.....	86
Abbildung 16: Grafischer Vergleich der maximal- und minimal möglichen prädiktiven Wahrscheinlichkeit in der Entscheidungsregel für verschiedene Wertebereiche von FeNO.	88
Abbildung 17: Kalibrierungsdiagramm des entwickelten Modells einer Entscheidungsregel.	89
Abbildung 18: Vergleich der ROC-Kurve der entwickelten Entscheidungsregel bei Symptomselektion mit dem Modell bei Einschluss von allen Symptomen.	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Formeln zur Berechnung diagnostischer Kennzahlen.	38
Tabelle 2: Teilnehmereigenschaften nach Praxisstandort.	42
Tabelle 3: Teilnehmereigenschaften nach Diagnose.	43
Tabelle 4: Medikation vor Diagnosestellung (i.d.R. hausärztliche Verordnung).	45
Tabelle 5: Rauchgewohnheiten nach Diagnose.	46
Tabelle 6: Symptome nach Diagnosen.	48
Tabelle 7: Ergebnisse des Asthma-Control-Questionnaire (ACQ) zu T1.	52
Tabelle 8: Lungenfunktionsparameter nach Diagnose zu T1.	54
Tabelle 9: FeNO-Messwerte nach Diagnose zu T1.	58
Tabelle 10: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten in der gesamten Studienpopulation. Referenzstandard gemäß Studienprotokoll.	61
Tabelle 11: Vergleich der diagnostischen Kennzahlen für FeNO > 50 ppb bei Modifikation des Referenzstandards und Anpassung des Cut-offs im Bronchoprovokationstest.	64
Tabelle 12: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten in der Subpopulation mit pfeifendem Atemgeräusch und allergischer Rhinitis (n=66). Referenzstandard gemäß Studienprotokoll.	67
Tabelle 13: Ergebnisse relevanter Parameter zur Bestimmung der ICS-Responsivität zu T1, T2 und im Verlauf in Subpopulation zur ICS-Responsivitäts-Analyse (n= 68).	69
Tabelle 14: Verlaufsergebnisse relevanter Parameter in Abhängigkeit der ICS-Responsivität (n= 68). ...	70
Tabelle 15: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten der in die ICS-Analyse eingeschlossenen Teilnehmer (n= 68). Referenzstandard gemäß Studienprotokoll.	72
Tabelle 16: Verlaufsergebnisse relevanter Parameter in Abhängigkeit der ICS-Responsivität angelehnt an Martin et al. (n= 68).	74
Tabelle 17: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten in der ICS-Analyse mit Referenzstandard entsprechend der Studie von Martin et al.	76
Tabelle 18: Verteilung der erhobenen Symptome und der in der Entscheidungsregel enthaltenen Cut-offs für FeNO in Abhängigkeit der Diagnose im imputierten Datensatz.	78
Tabelle 19: Diagnostische Kennzahlen der in der Entscheidungsregel enthaltenen Cut-offs für FeNO im imputierten Datensatz.	79
Tabelle 20: Diagnostische Kennzahlen der in der Entscheidungsregel enthaltenen Symptome im imputierten Datensatz.	80
Tabelle 21: Diagnostische Kennzahlen der zusätzlich erhobenen, nicht in der Entscheidungsregel enthaltenen, Symptome im imputierten Datensatz.	81
Tabelle 22: Regressionskoeffizienten der einzelnen in der Entscheidungsregel enthaltenen Elemente ..	83
Tabelle 23: Punktwerte der in der Entscheidungsregel enthaltenen Elemente.	84
Tabelle 24: Korrespondierende prädiktive Wahrscheinlichkeit mit Spannbreite für Asthma in Abhängigkeit der erzielten Punktesumme in der Entscheidungsregel.	85
Tabelle 25: Extremwert-Vergleich der prädiktiven Wahrscheinlichkeit für Asthma in der Entscheidungsregel bei verschiedenen Wertebereichen von FeNO.	87
Tabelle 26: Vergleich der AUCs bei Modell-Modifikation der Entscheidungsregel.	90
Tabelle 27: Vergleich der p-Werte bei Modell-Modifikation der Entscheidungsregel.	91

1. Einleitung

1.1. Bedeutung und Epidemiologie von Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronische Erkrankung der Atemwege von der schätzungsweise 262 Millionen Menschen weltweit betroffen sind (Wang et al., 2023). Dies entspricht 3,4% der gesamten Weltbevölkerung gemäß der Global Burden of Disease – Studie im Jahr 2019 (Wang et al., 2023). Eine andere groß angelegte Studie geht sogar von einer noch höheren Prävalenz von 4,3%, 4,5% oder gar 8,6% aus, je nach Definition, bzw. Diagnose-Kriterien für Asthma bronchiale (To et al., 2012). Zudem variiert die Prävalenz zwischen den Ländern um bis zu das 21-fache (To et al., 2012). Hierbei ist diese in den Industrieländern sogar größer als 10% (Braman, 2006). In Deutschland beträgt die Prävalenz von Asthma bei den über 18-Jährigen 6,2% (Steppuhn et al., 2017). Zudem wird vermutet, dass die Prävalenz in den Entwicklungsländern aufgrund des schlechteren Zugangs zu Medikamenten und zum Gesundheitssystem deutlich unterschätzt werden könnte (Papi et al., 2018). Es wird erwartet, dass die Zahl der Menschen mit Asthma bronchiale global, insbesondere bei steigendem Wohlstand in den Entwicklungsländern, weiter zunehmen wird (Masoli et al., 2004; Papi et al., 2018). Nicht vergessen werden darf auch, dass 2019 weltweit immer noch 461.000 Todesfälle mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht werden konnten und diese für 21,6 Millionen DALYs (disability-adjusted life years), also verlorene Lebensjahre durch Krankheit, Behinderung und krankheitsbedingten Tod, verantwortlich gemacht werden (Wang et al., 2023). Des Weiteren könnten sich die genannten Auswirkungen durch den Klimawandel noch verstärken. So konnte gezeigt werden, dass die Luftqualität und die Klimaveränderungen einen messbaren Einfluss auf die Morbidität und Mortalität von Menschen mit Asthma bronchiale und anderen Lungenerkrankungen hatten (D'Amato et al., 2015). Dies könnte durch die zunehmende Urbanisierung noch aggraviert werden. Es wird auch davon ausgegangen, dass die Auswirkungen der Klimaveränderung auf Aeroallergene in ihrer Dauer und ihrer Intensität die Häufigkeit und Schwere allergischer Erkrankungen wie des allergischen Asthmas beeinflussen werden bzw. diese bereits zum Teil für die steigende Häufigkeit verantwortlich sind (D'Amato et al., 2015; D'Amato et al., 2018; Pacheco et al., 2021). Nicht zuletzt stellt Asthma bronchiale auch einen erheblichen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem und für die Gesellschaft dar. So

konnte in einem systematischen Review ermittelt werden, dass sich die jährlichen, direkten Kosten, also z.B. durch Medikamente, allein in Deutschland zwischen 690,4 Mio. € und 1,14 Mrd. € bewegen (Aumann et al., 2014). Die indirekten Kosten, beispielsweise durch Arbeitsunfähigkeit, belaufen sich auf 899 Mio. € bis zu 1,98 Mrd. € (Aumann et al., 2014).

Die dargestellten ökonomischen Auswirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität und Lebensjahre der Betroffenen demonstrieren eindrücklich die Bedeutung dieser Volkskrankheit. Aufgrund der steigenden Weltbevölkerung, der fortschreitenden Urbanisierung und des Klimawandels ist zu erwarten, dass die Bedeutung und die Auswirkungen von Asthma bronchiale noch weiter zunehmen werden. Um dieser Bedeutung gerecht zu werden und den Auswirkungen entgegenzutreten, ist es entscheidend die Betroffenen einer effektiven und zielgerichteten Therapie zuzuführen. Doch allein die verschiedenen Zahlen zur Prävalenz zeigen bereits die Schwierigkeit der einheitlichen Definition eines Asthmas bzw. dessen Diagnose. Nichtsdestotrotz ist es unabdingbar, eine verlässliche Diagnose zu stellen, um dem Patienten eine gezielte und dementsprechend effektive Therapie anbieten zu können.

1.2. Definition und Pathogenese

In der nationalen Versorgungsleitlinie wird Asthma bronchiale folgendermaßen definiert: „Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zeitlich und in ihrer Intensität variierender Symptome, wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, sowie durch eine bronchiale Hyperreagibilität.“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Hierbei deckt sich die Definition nahezu vollständig mit jener der Global Initiative for Asthma (GINA, 2021). Diese bekräftigt jedoch, dass eine bronchiale Hyperreagibilität und Atemwegsentzündung häufig mit Asthma assoziiert sind, aber weder notwendig noch allein ausreichend sind, um die Diagnose stellen zu können (GINA, 2021). Stattdessen wird die begleitende variable Atemwegsobstruktion, welche sich mit der Zeit chronifizieren kann, betont (GINA, 2021). Dies zeugt bereits von der Schwierigkeit

einer einheitlichen Definition. Ein näheres Verständnis hierfür liefern die verschiedenen Phäno- und Endotypen sowie deren Pathogenese.

So kann zunächst zwischen verschiedenen Phänotypen unterschieden werden. Diese ergeben sich durch Einteilung der Patienten anhand von erkennbaren Merkmalen wie einer ähnlichen klinischen Ausprägung, genetischer oder demographischer Gemeinsamkeiten oder anhand möglicher Auslöser der Erkrankung (GINA, 2021; Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012). Bei den gängigsten Phänotypen handelt es sich um das allergische Asthma und das nicht-allergische Asthma. Hierbei handelt es sich um eine der ersten angenommen Phänotypen, welche auch aufgrund der Herkunft des Auslösers als extrinsisches (allergisches) Asthma und intrinsisches (nicht-allergisches) Asthma bezeichnet werden (Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012). So sind exogene Einflüsse wie Aeroallergene, meist Pollen, auslösend für das extrinsische Asthma, wohingegen das nicht-allergische Asthma durch Infektionen der Atemwege sowie durch eine Intoleranz gegenüber Acetylsalicylsäure (ASS) oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) ausgelöst werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Darüber hinaus ist das allergische Asthma mit allergischen Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) oder dem atopischen Ekzem (Neurodermitis) assoziiert und entsteht bereits im Kindesalter oder jungen Erwachsenenalter (Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012). Zudem spricht dieses in der Regel gut auf die Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) an (GINA, 2021). Nicht-allergisches Asthma entsteht erst später im Leben und spricht in der Regel schlechter auf ICS an (GINA, 2021). Wenngleich diese Unterscheidung immer noch allgegenwärtig, im klinischen Alltag gebräuchlich und Bestandteil der Leitlinien ist, simplifiziert sie die Komplexität dieser Erkrankung. Mehr Klarheit liefert hierbei die Endotypisierung, also die Molekularbiologie.

Grundlegend ist hierbei die bei der Asthma Erkrankung dominierende CD4+-T-Zellen Immunantwort und insbesondere jene der Typ 2-T-Helferzellen (Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012). So kann hierdurch zwischen einem Type-2-High Asthma und einem Type-2-Low-Asthma- bzw. Non-Typ-2-Asthma- unterschieden werden, welche auf eine unterschiedlich starke Beteiligung der Th2-Lymphozyten an der Pathogenese zurückzuführen sind (Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012). Das Typ-2-High-Asthma, bzw. Typ-2-Asthma, betrifft ca. 50% der Erwachsenen mit Asthma bronchiale im Allgemeinen und bis zu 80% der Corticosteroid-naiven Asthmatiker (Diver et al., 2018; Menzies-Gow

et al., 2020). Zudem deutet die suppressive Wirkung der Corticosteroide auf Typ-2-Biomarker auf eine mögliche Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz von Typ-2-Asthma im Gegensatz zu anderen Endotypen hin (Diver et al., 2018; Kulkarni et al., 2010; Menzies-Gow et al., 2020; Papi et al., 2018). Auch bei Patienten mit schwerer Asthmaerkrankung findet sich eine Typ-2 assoziierte Entzündungsreaktion deutlich häufiger (Oishi et al., 2019; Peters et al., 2014). Das Type-2-High-Asthma, bzw. Typ-2-Asthma, ist dabei durch eine erhöhte Produktion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 gekennzeichnet (Woodruff et al., 2009). Diese Zytokine stimulieren die allergische und eosinophile Entzündung in den Atemwegen (Stone et al., 2010; Wenzel, 2012). Die therapeutisch eingesetzten inhalativen Corticosteroide (ICS) bewirken, neben zahlreichen anderen Wirkungen, eine geringere Transkription besagter Zytokine und somit eine Abnahme der eosinophilen Granulozyten und Entzündungsreaktion in den Atemwegen (Barnes, 2010). Im Gegensatz dazu werden unter den Endotyp Non-Type-2-Asthma bzw. Typ-2-low-Asthma verschiedene Phänotypen mit unterschiedlichen molekularen Mechanismen subsumiert, welche zum Teil noch wenig verstanden sind (Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012). Darunter fällt das Neutrophile Asthma, das Adipositas assoziierte Asthma, Rauchen assoziiertes Asthma, sowie das Very-Late-Onset-Asthma bei älteren Menschen. Im Allgemeinen ist für diesen Endotyp unter anderem eine Neutrophilie im Sputum, Aktivierung von Th1- und/oder Th17-Zellen sowie ein typischerweise schlechtes Ansprechen auf die Therapie mit ICS kennzeichnend (Kuruvilla et al., 2019; Wenzel, 2012).

1.3. Diagnostik

Um nun ein Asthma bronchiale bei einem Patienten feststellen bzw. ausschließen zu können, erfordert es eine ausführliche Diagnostik. Allen voran steht, wie es in der Medizin üblich ist, eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Die dabei typischen Symptome wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten sind zwar typisch, aber nicht sehr spezifisch. So kann sich auch die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit Atemnot und Giemen, eine Koronare Herzkrankheit mit Atemnot und Brustenge oder eine Bronchitis mit Husten präsentieren, was eine sichere und schnelle Diagnose erschwert. Deshalb muss die Basis der Asthmadiagnostik, die

Lungenfunktionsdiagnostik, unbedingt ergänzt werden, um die kennzeichnende bronchiale Obstruktion objektiv nachweisen zu können. Dies erfolgt insbesondere in der Primärversorgung der Hausarztpraxis mit der Spirometrie. Dabei werden statische wie auch dynamische Lungenfunktionsparameter gemessen. Die Einsekundenkapazität, bzw. das forcierte expiratorische Volumen in der ersten Sekunde (FEV_1) beschreibt das Volumen, welches nach maximaler Inspiration innerhalb einer Sekunde forciert ausgeatmet werden kann (Criée et al., 2015). Teilt man diesen Wert durch die forcierte Vitalkapazität (FVC) erhält man den Tiefenau-Index (FEV_1/FVC), welcher die relative Einsekundenkapazität in Abhängigkeit der FVC in % angibt (Criée et al., 2015). Eine obstruktive Ventilationsstörung zeigt sich in einer Verminderung dieses altersabhängigen Tiffeneau-Index bzw. der FEV_1 mit welcher die Obstruktion auch nach Schweregrad eingeteilt werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; Criée et al., 2015; Quanjer et al., 2012). Ein weiterer Parameter, welcher bei forcierter Expiration erhoben wird, ist der Spitzenfluss, oder auch Peak Expiratory Flow genannt (PEF), welcher die maximal erreichbare Atemstromstärke bei der Ausatmung darstellt (Criée et al., 2015). Auch dieser zeigt eine Obstruktion an und kann, insbesondere durch dessen Variabilität im Verlauf, ein Indiz für bronchiale Hyperreagibilität sein, wenngleich die Verwendung von PEF im Vergleich zur FEV_1 als weniger verlässlich angesehen wird (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021). Ist nun eine bronchiale Obstruktion festgestellt worden, wird diese auf Reversibilität in Form eines Bronchodilatationstests bzw. Bronchospasmolytetestes untersucht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Hierbei wird die Spirometrie etwa 15 Minuten nach Inhalation eines bronchienerweiternden Medikaments wie Salbutamol wiederholt (Criée et al., 2015). Kommt es hierbei zu einer Zunahme der FEV_1 um mehr als 12 % und mehr als 200 ml ist die Obstruktion reversibel und macht die Diagnose eines Asthmas wahrscheinlich (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Ist der Test negativ schließt dies ein Asthma bronchiale jedoch nicht aus. Die somit gezeigte fixierte Obstruktion lässt dann jedoch Differentialdiagnosen wie die der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eher in Betracht kommen (Criée et al., 2015). Asthma bronchiale ist jedoch gekennzeichnet durch eine variable Atemwegsobstruktion, weshalb die Ergebnisse der Spirometrie oft unauffällig ausfallen können und ein Asthma bronchiale somit nicht ausgeschlossen werden kann (GINA, 2021; Schneider et al., 2009). Um nun die Atemwegsobstruktion aufdecken zu können, kann man die Variabilität des

Peak Expiratory Flow (PEF) betrachten, welche jedoch eine geringe diagnostische Genauigkeit besitzt (Tilemann et al., 2009). Deshalb empfehlen die Leitlinien in diesem Fall die Ergänzung mit einem Bronchoprovokationstest (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021). Dieser hat das Ziel eine bronchiale Hyperreagibilität nachzuweisen, indem das Bronchialsystem gereizt wird. Als Provokationsmethoden stehen hierbei verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl. So kann dies durch körperliche Belastung auf einem Laufband geschehen, durch Kaltluftprovokation oder schließlich durch die Inhalation des Pharmakons Methacholin, welches eine dosisabhängige Bronchokonstriktion verursacht (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Menschen mit einem hyperreagiblen Bronchialsystem, wie es auch beim Asthma bronchiale der Fall ist, zeigen diese Verengung der Atemwege bei geringeren Dosen als gesunde Menschen (Hewitt, 2008; Townley et al., 1975). Somit wird während des Tests stufenweise die kumulative Dosis des inhalierten Pharmakons erhöht, bis eine signifikante Obstruktion feststellbar wird, was bei einem Abfall der FEV₁ um mindestens 20% der Fall ist (Coates, Wanger, et al., 2017; Crapo et al., 2000). Der diagnostische Wert des Bronchoprovokationstests wird noch größer, wenn dieser in einem Bodyplethysmographen, einer luftdichtabgeschlossenen Kabine, durchgeführt wird (Schneider, Schwarzbach, et al., 2015). Die dabei durchgeführte Bodyplethysmographie erlaubt neben den Parametern der Spirometrie unter anderem auch die Messung des Atemwegswiderstands Raw (Airway Resistance) und des spezifischen Atemwegswiderstands sRaw (Specific Airway Resistance), deren Mitberücksichtigung bei der Interpretation der Ergebnisse die Sensitivität der Bronchoprovokation noch weiter erhöhen (Schneider, Schwarzbach, et al., 2015). Allgemein ist darauf hinzuweisen, dass der Bronchoprovokationstest eine hohe Sensitivität, jedoch eine eingeschränkte Spezifität besitzt (Coates, Wanger, et al., 2017; Crapo et al., 2000; GINA, 2021). Der positive Vorhersagewert ist stark abhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit, dem Dosierungsprotokoll und dem verwendeten Cut-off der Methacholin-Konzentration bzw. der Methacholin-Dosis. Dabei wurden positive Vorhersagewerte von 66% bis 86% berichtet (Coates, Wanger, et al., 2017; Crapo et al., 2000; Perpiñá et al., 1993; Schneider, Schwarzbach, et al., 2015). In einer früheren Studie konnte bei einer Prävalenz von 39,2% ein positiver Vorhersagewert von 66,4% für das Vorliegen eines Asthmas gezeigt werden (Schneider, Schwarzbach, et al., 2015). Dies bedeutet, dass es in ca. 30% der Fälle zu einem falsch-positiven Ergebnis kommt und somit

fälschlicherweise ein Asthma diagnostiziert wird, ohne dass dieses wirklich vorliegt. Unter anderem erklärend hierfür ist, dass im Bronchoprovokationstest lediglich eine bronchiale Hyperreagibilität nachgewiesen werden kann, welche nicht nur bei Asthma bronchiale vorkommt, sondern auch beispielsweise nach einem einfachen respiratorischen Infekt in Form einer postinfektiösen bronchialen Hyperreagibilität, bei einer Bronchitis oder bei der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) (Hewitt, 2008). Insgesamt ist der Bronchoprovokationstest somit besser für den Ausschluss einer Asthma Diagnose als zum Einschluss eines Asthmas geeignet (Coates, Wanger, et al., 2017). Das beschriebene diagnostische Prozedere mit Bronchoprovokationstest stellt den derzeitigen Referenzstandard der Asthmadagnostik dar, jedoch ist vor allem der Bronchoprovokationstest sehr zeit- und auch kostenintensiv. Zudem ist dieser im Wesentlichen nur in Deutschland, Österreich und in der Schweiz weit verbreitet. Global und insbesondere in Entwicklungsländern ist dieser jedoch selten. Ernsthaftige Nebenwirkungen bei Durchführung des Tests sind sehr selten, jedoch sind überschießenden Reaktionen mit Bronchospasmus möglich (Crapo et al., 2000). Deshalb ist Durchführung bei Patienten mit vorbestehender Obstruktion, schweren Herzerkrankungen, schwerer arterieller Hypertonie sowie bei Schwangeren und Kleinkindern kontraindiziert (Crapo et al., 2000). Häufiger sind jedoch Nebenwirkungen in Form von Husten, thorakalem Druckgefühl oder leichter Luftnot, welche von den Patienten mitunter als sehr unangenehm geschildert werden (Crapo et al., 2000). Angesichts dieser Sachlage besteht der Bedarf für eine unkomplizierte, kostengünstige und zeitsparende Alternative mit hoher diagnostischer Genauigkeit, welche die Bronchoprovokation ergänzen oder womöglich gar ersetzen könnte.

1.4. Therapie

Das Ziel einer umfassenden Diagnostik ist es eine zielgerichtete und effektive Therapie für den Patienten zu finden. Hierbei gibt es medikamentöse und nichtmedikamentöse Möglichkeiten, wobei der medikamentösen Therapie die entscheidende Rolle zukommt. Ziel ist dabei die bronchiale Hyperreagibilität bzw. die Atemwegsobstruktion zu reduzieren und eine bestmögliche Symptomkontrolle zu erzielen, aber auch kausal die Entzündung in den Atemwegen zu behandeln (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020).

Hierbei werden hauptsächlich inhalative Medikamente verwendet. Einen wesentlichen Baustein der medikamentösen Therapie bilden hierbei inhalative Corticosteroide (ICS) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Bei der medikamentösen Therapie kann allgemein zwischen der Bedarfsmedikation mit sogenannten Relievern und einer Dauer- bzw. Langzeittherapie mit Controllern unterschieden werden (GINA, 2021). Die Reliever sollen dem Patienten bei Exazerbation, also bei deutlicher Zunahme der Symptomlast und auch akut bei einem Asthmaanfall Erleichterung verschaffen. Diese dienen also primär einer symptomatischen Behandlung, können aber bei sehr milden Formen auch die alleinige Therapie darstellen. Hierbei sind zunächst SABA (Short-Acting-Beta-Agonists), also kurzwirksame Beta-2-Agonisten, zu nennen. Diese bewirken durch Stimulation des Sympathikus eine Erschlaffung der verengten Bronchialmuskulatur bei Obstruktion. Jüngst wurde eine Studie veröffentlicht, welche die Überlegenheit der bedarfsorientierten Verwendung eines Kombipräparats aus Budesonid und Formoterol gegenüber der Verwendung eines SABA in der Vermeidung von Asthma Exazerbationen bescheinigt (Beasley et al., 2019). Dieses Kombipräparat, bestehend aus dem inhalativen Corticosteroid (ICS) Budesonid und dem langwirksamen Beta-2-Agonist (LABA) Formoterol, ist eigentlich als Controller Teil der Langzeittherapie. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird dieses Kombipräparat neuerdings als Alternative zu einem SABA als Bedarfsmedikation in den Leitlinien empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020) bzw. gegenüber einem SABA sogar präferiert (GINA, 2021). Nicht zuletzt deshalb, weil gezeigt wurde, dass die übermäßige Nutzung von SABA nicht nur mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko, sondern auch Mortalitätsrisiko einhergeht (GINA, 2021; Nwaru et al., 2020). Auch bei den schwereren Formen eines Asthmas zeigt die Behandlung mit einem einzelnen Cortison-Kombipräparat als Bedarfs- und Dauertherapie, auch SMART-Regime (Single Inhaler Maintenance And Reliever Therapy) genannt, Vorteile gegenüber der Kombination aus einem Cortison-Kombipräparats mit einem SABA (Beasley et al., 2022; Rogliani et al., 2020). Außerdem besitzen ICS ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil. Dies macht inhalative Corticosteroide (ICS) zum festen Bestandteil der Bedarfs- wie auch Langzeittherapie, was sich zukünftig im klinischen Alltag wohl auch noch verstärken wird.

In der Langzeittherapie kann der langwirksame Beta Agonist (LABA) auch durch einen langwirksamen Muskarin-Rezeptor Antagonisten (LAMA) ersetzt bzw. ergänzt werden,

stets jedoch in Kombination mit einem ICS (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021). Über die Auswahl des spezifischen ICS-Wirkstoffs entscheidet das Therapieansprechen und die Dosierung. Letztere wird durch die Schwere des Asthmas bestimmt bzw. durch die Therapiestufe bezogen auf das Therapiestufenschema nach dem alle Asthma-Patienten behandelt werden sollten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Welcher Stufe der individuelle Patient angehört, wird durch den Grad der Asthmakontrolle bestimmt. Diese ergibt sich aus der Symptomlast und der Häufigkeit der Nutzung des Relievers. Um den Grad der Asthmakontrolle reproduzierbar messen zu können wurden hierfür eigens standardisierte Fragebögen wie der ACQ (Asthma Control Questionnaire) entwickelt und auch validiert (Juniper et al., 1999; Juniper et al., 2005). Entsprechend dem Grad der Asthmakontrolle, bzw. des Therapieansprechens, kann dann die Therapie intensiviert oder auch reduziert werden.

Angesichts der allumfassenden Bedeutung von ICS für die Asthmatherapie ist es von großer Bedeutung Patienten möglichst zielgenau zu identifizieren, welche von dieser Therapie profitieren würden und diese von häufigen Differentialdiagnosen eines Asthmas wie der COPD abzugrenzen. Zudem ist es auch wichtig feststellen zu können, ob und wie viel des inhalativen Corticosteroids (ICS) vom Patienten tatsächlich inhaliert wird bzw. an dessen Zielwirkort gelangt. Denn ein großes Problem in der klinischen Praxis ist die Compliance, da viele Patienten den Inhalator nicht korrekt anwenden (Kishan & Garg, 2012; Usmani et al., 2018).

1.5. FeNO

Die obigen Ausführungen machen die Notwendigkeit von einem diagnostisch zuverlässigen, nebenwirkungsarmen und weitläufig einsetzbaren Testverfahren für die Diagnose eines Asthmas deutlich. Ein dabei vielversprechender Kandidat könnte die Messung von fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxid (FeNO) in der Ausatemluft sein. FeNO stellt einen Biomarker für Th2-Zell-vermittelte Entzündungsreaktionen in den Atemwegen dar (Bjerner et al., 2014). Die bei der Th2-Zell-vermittelten Immunantwort freigesetzten Interleukine IL-4 und IL-13 verursachen dabei eine erhöhte Konzentration von Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft, indem diese die Hochregulierung von iNOS, der induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase, in den

Epithelien der Bronchialwand anregen (Gauthier et al., 2015; Korhonen et al., 2005; Lane et al., 2004). Hierbei handelt es sich um ein Enzym, welches die Umwandlung von L-Arginin in L-Citrullin katalysiert und dabei NO produziert (Bjermer et al., 2014). Dieses NO wird abgeatmet und kann als fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) gemessen werden. Es kann daher als Biomarker für eine Th2-Zellen vermittelte Entzündung in den Atemwegen betrachtet werden und ist somit gut für die Diagnose eines Typ-2-Asthmas geeignet (Bjermer et al., 2014; Wenzel, 2012). In der Tat konnte bereits relativ früh in klinischen Studien gezeigt werden, dass FeNO bei Patienten mit Asthma bronchiale erhöht ist (Alving et al., 1993; Kharitonov et al., 1994). Einige Studien zeigten, dass FeNO im Vergleich zu den herkömmlichen diagnostischen Tests zur Asthma Diagnostik potenziell überlegen sein könnte und im Vergleich einfacher und schneller durchgeführt werden kann (Schneider et al., 2014; Smith et al., 2004). In einer umfassenden Übersichtsarbeit zeigte sich, dass höhere FeNO-Werte mit einer steigenden Spezifität einhergingen und diese sich daher gut für den Einschluss einer Asthma Diagnose eigneten, weniger jedoch für den Ausschluss der Diagnose (Karrasch et al., 2017). Die in den untersuchten Studien verwendeten Schwellenwerte (Cut-off-Werte) für die Diagnose eines Asthmas variierten dabei zum Teil stark mit im Median 30 ppb (IQR 20 ppb - 40 ppb) (Karrasch et al., 2017). Die dabei verwendeten Cut-off-Werte wurden jedoch nachträglich anhand der Daten in der jeweiligen Studie bestimmt, um den optimalen Cut-off-Wert für die Diagnose eines Asthmas im jeweiligen Patientenkollektiv zu erreichen (Karrasch et al., 2017). In einer weiteren Arbeit konnte anhand der Daten besagter Metaanalyse (Karrasch et al., 2017) ein optimaler Cut-off von FeNO >50 ppb identifiziert werden, welcher die Diagnose eines Asthmas mit ausreichender Sicherheit ermöglicht (Schneider et al., 2017). Einzelnen Studien zeigten, dass bei Kombination von FeNO mit klinischen Symptomen, wie beispielsweise der allergischen Rhinitis und einem pfeifenden Atemgeräusch, auch niedrigere Cut-off-Werte für die Diagnose eines Asthmas ausreichend waren (Schneider et al., 2014; Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015). In bestimmten Kombinationen mit klinischen Symptomen könnte sogar ein Ausschluss der Diagnose möglich sein (Schneider et al., 2014; Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015). Des Weiteren zeigten mehrere Studien, dass sich FeNO auch zur Vorhersage auf das Ansprechen der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) eignen könnte (Cowan et al., 2010; Martin et al., 2016; Price et al., 2018; Smith et al., 2005). Einige Studien identifizierten dabei einen Cut-off-Wert von

FeNO > 33 ppb als geeigneten Schwellenwert zur Vorhersage von ICS-Responsivität (Cowan et al., 2010; Martin et al., 2016).

Die präsentierten Studien haben jedoch die gemeinsame Schwäche, dass die gefundenen Cut-off-Werte das Ergebnis von Post-hoc-Analysen sind. Die in den einzelnen Studien wie auch in der Übersichtsarbeit ermittelten Cut-off-Werte sind daher zunächst nur hypothesengenerierend und bedürfen einer Testung bzw. Überprüfung der aufgestellten Hypothese in Form einer konfirmatorischen Studie mit vorab definierten Cut-off-Werten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; Karrasch et al., 2017; Schneider et al., 2017). Das Fehlen bestätigter Cut-off-Werte spiegelt sich auch in den zum Teil widersprüchlichen Empfehlungen internationaler Leitlinien wider. So empfehlen britische Leitlinien einen Cut-off-Wert von FeNO $\geq$ 40 ppb (NICE, 2021) für den Einschluss einer Asthma Diagnose. Laut der European Respiratory Society (ERS) unterstützt ein Cut-off Wert von 50 ppb aufgrund der hohen Spezifität von > 90% eine Asthma Diagnose, wohingegen ein Cut-off von 40 ppb den besten Kompromiss aus Sensitivität und Spezifität liefert (Louis et al., 2022). Die American Thoracic Society (ATS) empfiehlt FeNO als Ergänzung, kann jedoch aufgrund unzureichender Evidenz keine konkreten Cut-off-Werte empfehlen (Khatri et al., 2021). Die Global Initiative for Asthma bemängelt die fehlende Evidenz für den möglichen Einschluss und Ausschluss von Asthma bronchiale durch FeNO (GINA, 2021). In der deutschen nationalen Versorgungsleitlinie wird darüber hinaus explizit auf die Notwendigkeit konfirmatorischer Studien hingewiesen, welche den Nutzen der FeNO-Messung abschließend klären würden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte bis 2015 keine konfirmatorische Studie bezüglich der Cut-off-Werte von FeNO identifiziert werden (Karrasch et al., 2017).

Als Folge der bemängelten Evidenz stellt die FeNO-Messung, trotz bereits überzeugender Ergebnisse, bis heute lediglich eine individuelle Gesundheitsleitung (IGeL-Leistung) im deutschen Gesundheitssystem dar und wird von den gesetzlichen Krankenkassen noch nicht übernommen.

1.6. Ziele und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit war es den diagnostischen Nutzen der FeNO-Messung bei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale in einer prospektiven diagnostischen Studie zu evaluieren.

Viele Studien bestimmten bereits geeignete, aber voneinander abweichende Schwellenwerte (Cut-off-Werte) für FeNO zum Einschluss einer Asthma Diagnose. Diese waren, wie oben beschrieben, jedoch alle Ergebnis einer post-hoc-Analyse, also einer nachträglichen Auswertung der Ergebnisse bei bereits durchgeführter Studie, welche zu Verzerrungen und abweichenden Ergebnissen führt. Im Sinne einer konfirmatorischen Studie sollten nun erstmalig vorab definierte Cut-off-Werte für FeNO in Form von zwei Hypothesen getestet werden. Die Cut-off-Werte wurden aus den Ergebnissen bisheriger Studien abgeleitet (Karrasch et al., 2017; Schneider et al., 2013; Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015):

- Bei FeNO > 50 ppb ist die erwartete Sensitivität von 35% statistisch signifikant größer als 20% und die erwartete Spezifität von 95% statistisch signifikant größer als 90%
- Patienten mit allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) und pfeifendem Atemgeräusch: Bei FeNO > 33 ppb ist der positive Vorhersagewert (PPV) mindestens 70%

Ist die Diagnose gestellt, stellt sich automatisch die Frage nach der Therapie, ist sie schließlich das eigentliche Ziel unabhängig jeglicher Diagnostik. Daher galt es zusätzlich noch herauszufinden, ob sich die FeNO-Messung auch zur Vorhersage eines Ansprechens auf die gängige Therapie, nämlich die der inhalativen Corticosteroide (ICS), eignet. Dabei wurde folgende Hypothese, basierend auf den Ergebnissen einer früheren Studie (Martin et al., 2016), getestet:

- Der positive Vorhersagewert (PPV) für das Ansprechen auf ICS von FeNO > 33 ppb ist mindestens 70%

In einem weiteren Teil dieser Arbeit sollte zusätzlich eine diagnostische Entscheidungsregel entwickelt werden, welche anhand diagnostischer Muster nicht nur einen Einschluss, sondern auch einen Ausschluss einer Asthma Diagnose erlauben sollte. Die diagnostischen Muster wurden aus der Kombination der FeNO-Messung mit asthmatypischen Symptomen abgeleitet und dabei ein praktisches Werkzeug geschaffen, welches die Diagnose eines Asthmas unterstützen soll. Grundlage für die Auswahl relevanter Symptome waren hierbei internationale Leitlinien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021).

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

In dieser diagnostischen Studie handelte es sich um eine multizentrische Studie, welche an drei Standorten durchgeführt wurde. Dabei handelte es sich um die Lungenpraxis Starnberg (Dres. Weber und Kollegen) in Percha, Pneumologie Elisenhof (Dres. Powitz und Kollegen) in München und das Zentrum für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diako (Dres. Hellmann und Kollegen) in Augsburg. Vorab definierte Studienziele und Hypothesen wurden nach Datenerhebung in Form einer prospektiven Validierungsstudie getestet. Dabei erfolgte die Datenerhebung zur Diagnostik im Rahmen der Erstuntersuchung (T1) und drei Monate später zum Follow-Up (T2). Die Ergebnisse des Follow-Ups dienten dabei als Verlaufsdagnostik der Beurteilung des Therapieansprechens und der Verifizierung der Diagnose im Sinne einer „delayed-type-study“ (Knottnerus & Muris, 2003). Der dabei gewählte zeitliche Abstand von 3 Monaten folgte den Empfehlungen der Leitlinien, welche eine Therapiedauer mit ICS für mindestens 3 Monate empfehlen, bevor eine Dosisreduktion erwogen werden kann (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021).

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München willigte in der Sitzung vom 17.03.2020 unter der Projektnummer 122/20 S in die Durchführung der beschriebenen Studie ein.

2.2. Studienablauf

2.2.1. Rekrutierung

Alle Patienten, die mit Verdacht auf Asthma bronchiale in die teilnehmenden Praxen kamen, wurden konsekutiv auf die Teilnahme an der Studie angesprochen und unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien auf Eignung für die Studie überprüft. Patienten, die eine Teilnahme ablehnten oder ein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden anonymisiert mit Alter und Geschlecht in einer Non-Responder-Liste erfasst. Nach Aufklärung über den Ablauf und Sinn der Studie sowie den datenschutzrechtlichen Bestimmungen wurden die Patienten in die Studie aufgenommen. Alle Studienteilnehmer unterzeichneten eine Einwilligungserklärung in dreifacher Ausfertigung und eine Datenschutzerklärung. Ein Exemplar der Einwilligungserklärung sowie eine zusammenfassende Patienteninformation wurde dem Studienteilnehmer ausgehändigt.

2.2.2. Untersuchung bei Erstkontakt (T1)

Nach Aufklärung und Erhebung möglicher Einflussfaktoren wurde zunächst die FeNO-Messung durchgeführt (Abbildung 1). Anschließend wurde von den Studienteilnehmern ein Patientenfragebogen zur Symptomatik, Medikamenteneinnahme und den Rauchgewohnheiten erhoben. Des Weiteren wurde von den Studienteilnehmern der Asthma Control Questionnaire (ACQ) ausgefüllt (Erklärung des Fragebogens in Kapitel 2.4.). Danach begaben sich die Studienteilnehmer zum Gespräch und Untersuchung durch ihren behandelnden Pneumologen. Daraufhin erfolgte die Bodyplethysmographie und, je nach Ergebnis, ein Bronchoprovokationstest oder Bronchodilatationstest. Der behandelnde Pneumologe war dabei stets von den Ergebnissen der FeNO-Messung verblindet.

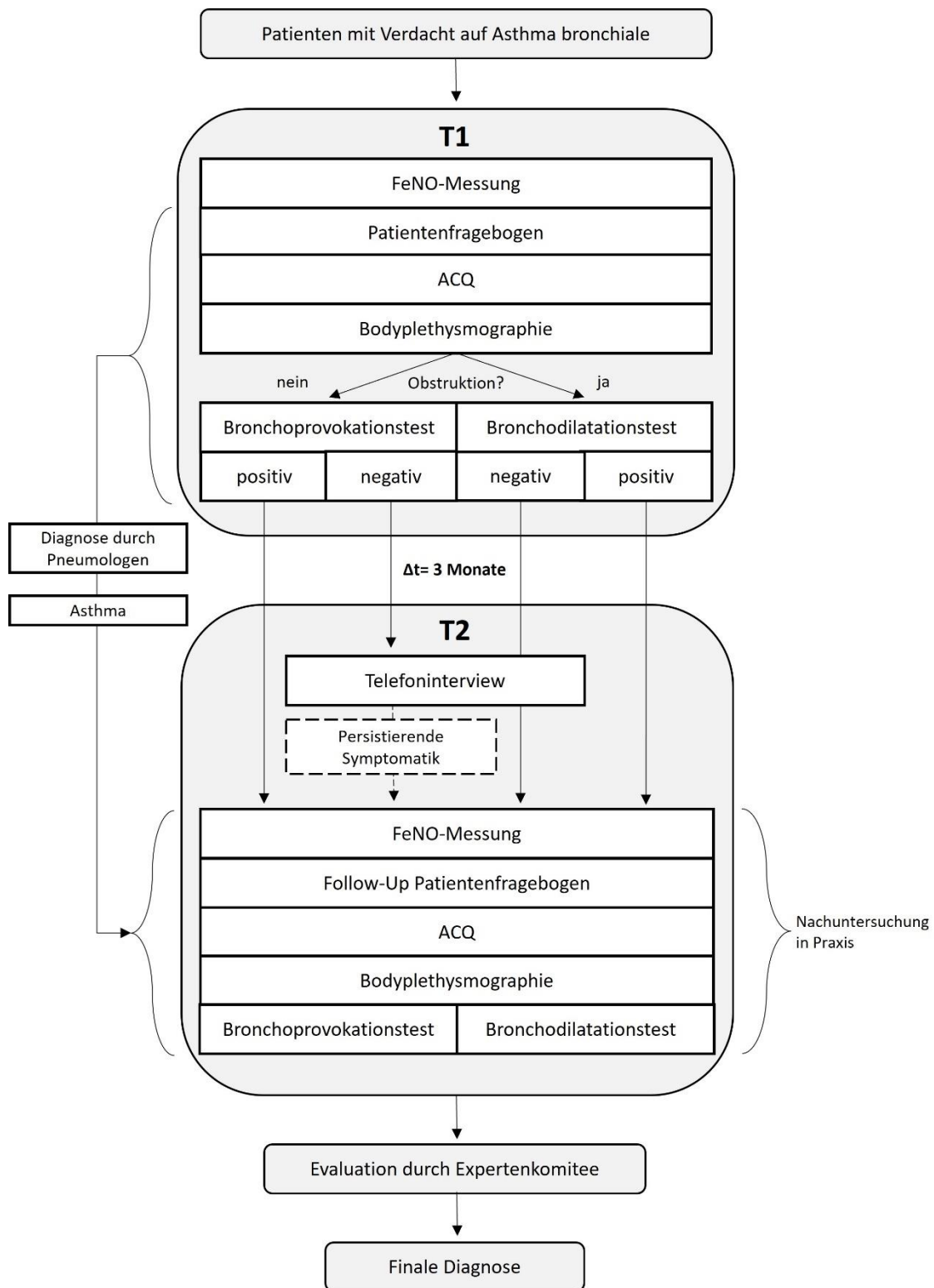


Abbildung 1: Studiendesign

2.2.3. Nachuntersuchung nach 3 Monaten (T2)

Alle Studienteilnehmer, welche zur Erstuntersuchung (T1) mit einem Asthma bronchiale diagnostiziert wurden, erhielten nach ca. 3 Monaten eine Einladung zur Nachuntersuchung in die jeweilige Praxis der Rekrutierung. Dort erhielten diese erneut eine FeNO-Messung, Bodyplethysmographie sowie einen Bronchoprovokationstest oder Bronchodilatationstest unter denselben Bedingungen wie zu T1. Darüber hinaus wurde erneut der ACQ erhoben und die Patienten auf die Einnahme und die subjektive Wirkung der verschriebenen inhalativen Medikamente in Form eines Fragebogens befragt. Studienteilnehmer mit einer initial diagnostizierten COPD wurden zur Abgrenzung von einem Asthma mit fixierter Obstruktion ebenfalls erneut in die Praxis gebeten. Studienteilnehmer, bei denen zu T1 eine obstruktive Atemwegserkrankung durch den Pneumologen ausgeschlossen werden konnte, wurden ebenfalls nach ca. drei Monaten kontaktiert und telefonisch nach ihren Symptomen und Therapieansprechen befragt (telefonische Nachbefragung), um einen möglichst sicheren Ausschluss eines Asthmas durch Langzeit-Follow-up zu erzielen (Abbildung 1). Wenn bei den Patienten initial eine obstruktive Atemwegserkrankung ausgeschlossen wurde, aber eine persistierende oder verschlechterte Symptomatik sowie fehlendes Therapieansprechen vorlag, wurden diese ebenfalls zur Nachuntersuchung in die jeweilige Praxis gebeten. Dabei erhielten diese Studienteilnehmer dieselben Untersuchungen entsprechend dem Prozedere für Studienteilnehmer mit Asthma bronchiale.

Alle Studienteilnehmer, die zu einer Nachuntersuchung erneut in die Praxis kamen, erhielten eine Aufwandsentschädigung von 50,00 €.

2.3. Studienpopulation

Alle Patienten, welche in einem Zeitraum von Juli 2020 bis August 2020, sowie März 2021 bis September 2021 zum ersten Mal in eine der teilnehmenden Praxen zur Abklärung eines möglichen Asthmas bronchiale kamen und kein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen. Ziel war es mindestens 300 Patienten entsprechend der vorausgegangenen Fallzahlberechnung einzuschließen.

2.3.1. Einschlusskriterien und Zielgruppe

Eingeschlossen wurden alle Patienten, welche aufgrund des Verdachts einer obstruktiven Atemwegserkrankung einer diagnostischen Abklärung bedurften und eine Asthmaerkrankung als Ursache der Beschwerden möglich erschien oder zumindest aus Sicht des Pneumologen ausgeschlossen werden musste. Der Verdacht eines Asthmas ergab sich hierbei aus typischen Symptomen wie Atemnot, pfeifendem Atemgeräusch, thorakalem Druckgefühl oder Husten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). Diese wurden in der Anamnese durch den behandelnden Pneumologen erhoben.

2.3.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studienteilnahme wurden Patienten, welche eine Teilnahme an der Studie abgelehnt oder diese aufgrund mangelnder Deutschkenntnisse nicht verstanden hatten. Auch bei Patienten, welche jünger als 18 Jahre alt waren, wurde von einer Teilnahme an der Studie abgesehen. Patienten mit bereits bekannter obstruktiver Atemwegserkrankung, bzw. bereits längerer ICS-Therapie, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dies betraf allerdings nicht Patienten, welche auf Verdacht des Hausarztes ex juvantibus mit ICS behandelt wurden und zur Abklärung ihrer Symptomatik in eine der teilnehmenden Praxen überwiesen wurden. Auch wurden therapienaive Patienten, welche eigenanamnestisch von einer in der Kindheit zurückliegender Asthmaerkrankung berichteten, nicht ausgeschlossen, es sei denn der behandelnde Pneumologe sah keine Notwendigkeit für die als Referenzstandard geforderte Diagnostik. Darüber hinaus galt Rauchen am Tag der Untersuchung als weiteres Ausschlusskriterium. Dies erklärt sich durch den in zahlreichen Studien gezeigten Einfluss von Rauchen auf FeNO. In diesen konnte gezeigt werden, dass sich bei Rauchern niedrigere Werte für FeNO ergeben als bei Nicht-Rauchern (Dressel et al., 2008; Jacinto et al., 2017; Karrasch et al., 2011). Für Zigarettenkonsum kurz vor der Untersuchung wurden erhöhte FeNO-Werte berichtet (McSharry et al., 2005). Eine Verzerrung zu erhöhten FeNO-Werten wurde auch bei Infektionen des Respirationstrakts beobachtet (Dressel et al., 2008; Kharitonov et al., 1995; Proud, 2005). Außerdem führt die damit verbundene Entzündungsreaktion in den Atemwegen auch zu einer bronchialen Hyperreagibilität (Empey et al., 1976; Fraenkel et al., 1995), welche die Ergebnisse des Bronchoprovokationstests als Referenzstandard beeinflussen könnte.

Daher wurden auch Patienten, die von einem Infekt der oberen oder unteren Atemwege in den letzten 6 Wochen berichteten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, welche angaben weniger als 3 Stunden vor der Untersuchung eine nitratreiche Mahlzeit zu sich genommen zu haben. Dies schloss Mahlzeiten mit Blattgemüse, Kohlgemüse oder Wurzelgemüse ein. Dies gründet sich auf falsch hohe FeNO-Werte, die nach nitratreicher Kost in der Literatur beschrieben wurden (Malinovschi et al., 2009; Olin et al., 2001; Zetterquist et al., 1999). Aufgrund sich zum Teil widersprechender Ergebnisse von Untersuchungen zu den Auswirkungen von Koffein auf FeNO (Bruce et al., 2002; Warke et al., 2003) sowie Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang von Kaffeekonsum und FeNO zeigten (Taylor et al., 2004; Yurach et al., 2011), wurde auf einen Ausschluss von Patienten, die kurz vor der Untersuchung Kaffee getrunken hatten, verzichtet. Ein möglicher Konsum von Kaffee wurde jedoch mit der jeweiligen Dauer vor der Untersuchung erfragt und dokumentiert. Nachträglich aus der Kernanalyse der Studie ausgeschlossen wurden Studienteilnehmer, welche einen inkompletten oder nicht dem Protokoll konformen Bronchoprovokationstest erhielten oder dieser, trotz Indikation, aus diversen Gründen nicht durchgeführt wurde. Entsprechend waren gängige Kontraindikationen für die Bronchoprovokation oder den Bronchodilatationstest auch Ausschlusskriterien für die Studie. Darunter fielen eine unbehandelte Hyperthyreose, eine instabile koronare Herzkrankheit (KHK), Herzrhythmusstörungen oder eine bestehende Schwangerschaft (Crapo et al., 2000). Ein inkompletter Datensatz, welcher keine Verifizierung der Diagnose erlaubte, führte ebenfalls zum Ausschluss von der Analyse.

2.4. Fragebögen und Dokumentationsbögen

Allen Studienteilnehmern wurde nach Einschluss in die Studie ein Patientenfragebogen ausgehändigt. Dieser bestand aus typischen Fragen zur Symptomatik bei obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Luftnot, pfeifendem Atemgeräusch, Husten oder thorakalem Druckgefühl (siehe Fragebogen im Anhang). Darüber hinaus wurden eingenommene Medikamente, Rauchgewohnheiten oder eine bestehende allergische Rhinitis (Heuschnupfen) erfragt. Außerdem war dem Patientenfragebogen der Asthma Control Questionnaire (ACQ) / Fragebogen zur Asthmakontrolle® angehängt, welcher den Grad der Asthmakontrolle misst (Juniper et al., 1999). Mit diesem sollte anhand von

5 Fragen, sowie einer Frage zur Verwendung kurzwirksamer Bronchodilatoren, die Schwere der Symptomlast erfasst werden. Dabei standen jeweils 6 Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, welche mit einem Punktwert bzw. Score von 0 bis 6 versehen wurden. Je höher der Score ausfiel, desto stärker waren die Symptome ausgeprägt (Juniper et al., 1999; Juniper et al., 2005). Die Scores der Einzelfragen wurden summiert und schließlich durch die Anzahl der Fragen geteilt, um den Gesamtscore des ACQ zu berechnen (Juniper et al., 1999; Juniper et al., 2005). Der ACQ wurde bei der Nachuntersuchung in der Praxis ein weiteres Mal erhoben und eine Verbesserung in Hinblick auf die ICS-Responsivität entsprechend einer vorangegangener Studie bewertet (Martin et al., 2016). Eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte galt dabei als minimal klinisch relevant (Juniper et al., 2005; Martin et al., 2016). Diese Fragebögen wurden vom Patienten selbständig in der Wartezeit zwischen der FeNO-Messung und der Lungenfunktionsprüfung bearbeitet. Außerdem wurde jenen Patienten, die zu T2 zur Nachuntersuchung in die Praxis kamen, ein Fragebogen zur Nutzung und subjektiven Wirkung des verschriebenen inhalativen Medikaments vorgelegt. Studienteilnehmer, bei welchen eine obstruktive Atemwegserkrankung ausgeschlossen wurde oder Studienteilnehmer, welche nicht zu einer Nachuntersuchung in die Praxis motiviert werden konnten, wurden telefonisch zu weiterbestehenden Symptomen, eventueller Medikamentenverschreibung und -wirkung befragt (telefonische Nachbefragung). Der dabei erhobene Fragebogen wurde im Rahmen des Telefoninterviews vom Promovenden ausgefüllt (siehe Fragebogen im Anhang).

Zusätzlich erfolgte vor der FeNO-Messung eine Erfassung von potenziellen Einflussfaktoren auf die Messung in einem Dokumentationsbogen. Diese Einflussfaktoren schlossen körperliche Belastung, nitratreiche Kost, Kaffeekonsum und Rauchen vor der Untersuchung ein. Der ermittelte FeNO-Wert und die Anzahl der Messversuche wurden ebenfalls notiert.

Die behandelnden Pneumologen erhielten sowohl zu T1 als auch zu T2 einen Dokumentationsbogen in welchem die Bewertung der Lungenfunktionsprüfung, Auskultationsbefund, Diagnose und dessen Begründung dokumentiert wurden.

2.5. Diagnostik und Bestimmung der ICS-Responsivität

2.5.1. Indextest: FeNO-Messung

Alle FeNO-Messungen zu T1 wie auch zu T2 wurden mit dem CE-zertifizierten Gerät NIOX VERO® des Herstellers Circassia AB durchgeführt (Abbildung 2). Dabei wurden insgesamt 3 baugleiche Geräte verwendet, eines in jeder Praxis. Hierbei handelte es sich um ein tragbares Gerät zur Messung von FeNO mittels eines elektrochemischen Sensors.



Abbildung 2: NIOX VERO® (Circassia Limited, 2024)

Gerätspezifikationen entsprechend Herstellerangaben:

Umgebungsbedingungen:

- Temperatur: +10 bis +35 °C
- Luftfeuchtigkeit: 20 bis 80 %
- Luftdruck 700 bis 1060 hPa

Messbereich:

- FeNO: 5 bis 300 ppb
- Unterste Nachweisgrenze: 5 ppb

Linearität:

- Quadrat des Korrelationskoeffizienten $r^2 \geq 0,998$, Steigung 0,95–1,05, Achsenabschnitt ± 3 ppb.

Präzision:

- < 3 ppb des Messwerts bei Werten < 30 ppb
- $< 10\%$ des Messwerts bei Werten ≥ 30 ppb
- (Entspricht der Standardabweichung bei wiederholten Messungen mit demselben Gerät auf Grundlage einer zertifizierten Gaskonzentration des Stickstoffmonoxid-Referenzstandards.)

Genauigkeit:

- ± 5 ppb für Messwerte < 50 ppb
- 10% des Messwerts bei Werten ≥ 50 ppb
- (Entspricht der oberen Grenze des 95% Konfidenzintervalls, die auf den absoluten Mittelwert der Differenzen der zertifizierten Gaskonzentration des Stickstoffmonoxid-Referenzstandards basiert.)

Inhalationsparameter:

- Vor Exhalation Einatmung bis zur totalen Lungenkapazität (TLC)
- Die Inhalation im Gerät wird bei einem Druck von -3 cm H₂O ausgelöst.

Exhalationsparameter:

- Exhalationsdauer: 10 Sekunden
- Exhalationsdruck: 10–20 cmH₂O
- Flussrate: 50 ± 5 ml/s

Sensor:

- vorkalibrierter Einweg-Sensor für 500 Messungen
- maximale Haltbarkeit: 12 Monate

Die Messungen wurden von dem Studienpersonal, einschließlich des Autors dieser Arbeit, sowie von den Medizinischen Fachangestellten der jeweiligen Praxis durchgeführt. Dies geschah nach Einweisung in das Gerät durch einen Mitarbeiter der Firma Circassia AB. Es wurde stets auf Einhaltung der in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Umgebungsbedingungen geachtet. Außerdem wurde das gesamte Personal aller Praxen auf die Notwendigkeit des Fernhaltens von alkoholischen Desinfektionsmitteln in der Nähe des Geräts instruiert und dies regelmäßig kontrolliert. Um Schäden zu vermeiden, wurden deshalb nur nicht-alkoholische Desinfektionstücher zur Reinigung verwendet.

Jeder Messung ging eine Aufklärung über den Ablauf und Hintergrund der Messung durch das Personal voraus. Das Gerät und die im Folgenden beschriebene Durchführung entsprechen den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS), sowie der European Respiratory Society (ERS) zur FeNO-Messung (ATS/ERS, 2005). Als erstes wurde der Studienteilnehmer gebeten, ohne Mundstück tief auszuatmen. Anschließend wurde dieser angeleitet über das mit dem Mund fest umschlossene Mundstück so tief wie möglich einzuatmen, entsprechend der Einatmung bis zur totalen Lungenkapazität (TLC) (ATS/ERS, 2005). Unmittelbar danach atmete der Studienteilnehmer unter Beibehaltung eines konstanten Atemdrucks und -flusses über selbiges Mundstück aus. Zur korrekten Ausführung wurde der Studienteilnehmer durch eine auf dem Display dargestellte Animation sowie akustische Signale unterstützt. Wurden die Kriterien für eine erfolgreiche Messung nicht erfüllt, brach das Gerät die Messung ab und die Messung wurde entsprechend obiger Beschreibung solange wiederholt bis ein valider Wert ermittelt werden konnte. Bei jedem Studienteilnehmer wurde ein neues Mundstück vom Hersteller verwendet. Das Gerät, inklusive des Mundstückhalters, wurde vor und nach Untersuchung mit nicht-alkoholischen Desinfektionstüchern gereinigt. Im Laufe der Studie kamen 4 Messsensoren zum Einsatz. Der Einbau erfolgte fachgerecht durch einen Mitarbeiter von Circassia AB und entsprechend der Gebrauchsanweisung. Die behandelnden Pneumologen waren von den Ergebnissen der FeNO-Messung verblindet. Die Werte wurden auf einem gesonderten Dokumentationsbogen erfasst und in den jeweiligen Studienordnern verwahrt.

2.5.2. Referenzstandard und ICS-Responsivität

Die Kriterien zur Diagnosestellung eines Asthmas und Bestimmung der ICS-Responsivität wurden a priori definiert und vorab publiziert (Kellerer et al., 2021). Die Kriterien und der diagnostische Ablauf sind in Abbildung 3 dargestellt.

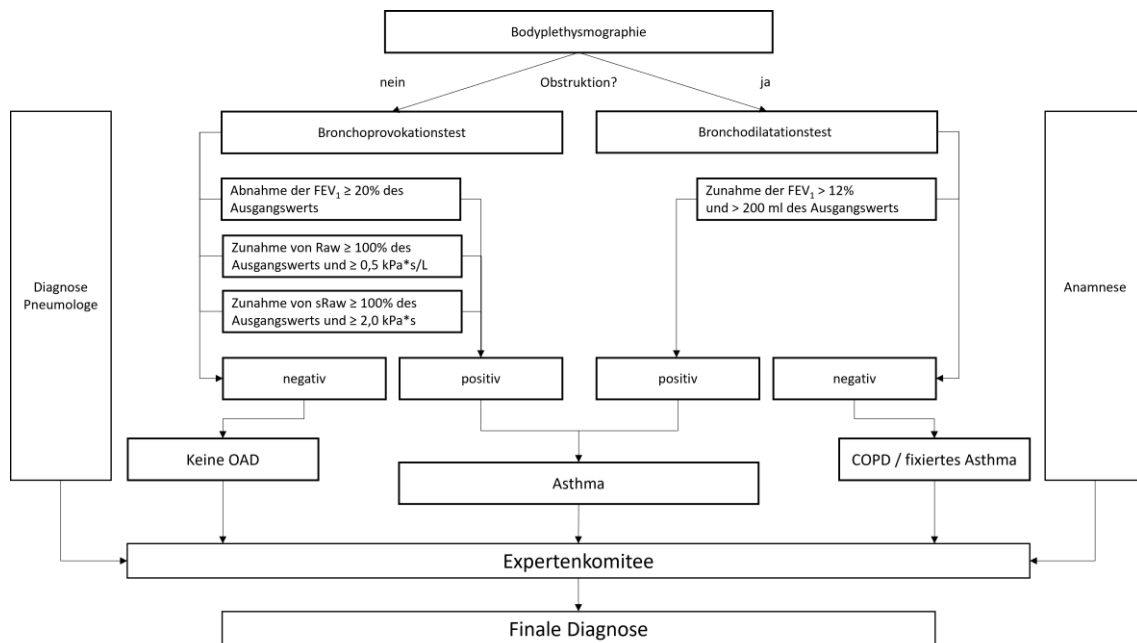


Abbildung 3: Flow-Chart zur Diagnosestellung

Dabei musste für die Diagnose eines Asthmas zu T1 oder T2 Folgendes erfüllt sein:

- Positiver Bronchodilatationstest:
 - Zunahme der FEV₁ um mehr als 12% und mehr als 200 ml des Ausgangswerts
- oder
- Positiver Bronchoprovokationstest (Kumulative Methacholin-Dosis ≤ 960 µg):
 - Abnahme der FEV₁ um mindestens 20% des Ausgangswerts
 - oder Zunahme des spezifischen Atemwegwiderstands (sRaw) um mindestens 100% des Ausgangswerts und mindestens auf 2,0 kPa*s
 - oder Zunahme des Atemwegwiderstands (Raw) um mindestens 100% des Ausgangswerts und mindestens auf 0,5 kPa*s/L

Entscheidend für die finale Diagnosestellung war der Beschluss des Expertenkomitees, welches jede Diagnose in Zusammenschau mit der Anamnese, des Dokumentationsbogens und der Entscheidung des Pneumologen sowie des Verlaufs innerhalb der 3 Monate zwischen Erst- (T1) und Nachuntersuchung (T2) bewertete. Hierbei konnte im Einzelfall auch von den oben aufgelisteten, strikt apparativen Bedingungen abgewichen werden, wenn dies begründet war. Das Expertenkomitee bestand aus PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres, Prof. Dr. med. Antonius Schneider und Dr. med. Konrad Schultz. Das gesamte Expertenkomitee war, wie die behandelnden Pneumologen, von den Ergebnissen der FeNO-Messung verblindet. Das Expertenkomitee kam erst nach vollständiger Datenerhebung und -eingabe zusammen.

Für das Vorliegen einer ICS Responsivität musste mindestens eines der folgenden Kriterien zu T2 im Vergleich zu T1 erfüllt sein:

- Zunahme der FEV₁ um mehr als 12% und um mehr als 200 ml in der Bodyplethysmographie
- Zunahme der Toleranz um eine Stufe im Bronchoprovokationstest
- Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im ACQ

Für eine Sensitivitätsanalyse wurden die Kriterien für ICS-Responsivität gemäß einer vorangegangenen Studie angepasst (Martin et al., 2016). Hierbei wurde die Änderung des FeNO-Wertes im Verlauf zwischen T1 und T2 als zusätzliches Kriterium aufgenommen. Außerdem mussten anstelle der Erfüllung von mindestens einem Kriterium mindestens zwei objektive Kriterien oder ein objektives Kriterium und ein subjektives Kriterium erfüllt sein:

Objektive Kriterien:

- Abnahme von FeNO um mindestens 20% bei FeNO > 50 ppb zu T1
oder Abnahme von FeNO um mindestens 10 ppb bei FeNO ≤ 50 ppb zu T1
- Zunahme der FEV₁ um mehr als 12% und um mehr als 200ml in der Bodyplethysmographie
- Zunahme der Toleranz um eine Stufe im Bronchoprovokationstest

Subjektives Kriterium:

- Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im ACQ

2.5.3. Bodyplethysmographie

Entscheidend für die Indikation, ob ein Bronchodilatationstest oder Bronchoprovokationstest durchgeführt wurde, war die Bodyplethysmographie. Hierbei wurde festgestellt, ob eine Atemwegsobstruktion bei dem Studienteilnehmer vorlag. Dies traf zu, wenn die Messwerte der FEV₁ und/oder des Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC) niedriger als der untere Grenzwert (Lower Limit of Normal), kurz LLN, war (Quanjer et al., 2012). LLN ist dabei als 5. Perzentil der Standardnormalverteilung einer gesunden Referenzpopulation definiert (Criée et al., 2015). Das bedeutet, dass nur 5% der gesunden Referenzpopulation niedrigere Werte erzielen (Criée et al., 2015). Wenngleich die Verwendung von LLN als Kriterium der Obstruktion im Studienprotokoll geplant war (Kellerer et al., 2021), wurden diese nicht in jedem Fall durch die Software der Bodyplethysmographie ausgegeben, sodass schließlich ein Tiffeneau-Index $\leq 70\%$ als Obstruktionskriterium galt (GINA, 2021). Die Bodyplethysmographie wurde bei allen Studienteilnehmern zu T1 und bei allen, die zur Nachuntersuchung (T2) in die Praxis kamen, durchgeführt. Für die Bodyplethysmographie sowie den daran anschließenden Bronchodilatationstest oder Bronchoprovokationstest, wurde in der Lungenpraxis Starnberg und in der Pneumologie Elisenhof in München der Jaeger® Master Screen Body und im Zentrum für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diako in Augsburg der PowerCube Body+ des Herstellers GANSHORN Medizin Electronic GmbH verwendet. Die beschriebenen Geräte wurden stets von geschultem Fachpersonal bedient.

2.5.4. Bronchodilatationstest

Ist in der Bodyplethysmographie eine Obstruktion festgestellt worden, wurde nach ca. 15 Minuten ein bronchienerweiternder, kurzwirksamer Beta-2-Agonist (Salbutamol) verabreicht und nach weiteren 15 Minuten die Messung wiederholt (Criée et al., 2015). Eine Zunahme der FEV₁ um mehr als 12% und mehr als 200 ml vom Ausgangswert wurde als positiver Bronchodilatationstest gewertet (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020). War dies nicht der Fall, wurde der Test als negativ, ggf. die Obstruktion als teil-reversibel gewertet und eine COPD oder ein fixiertes Asthma als Diagnose in Erwägung gezogen. Dies wurde vom Pneumologen, wie auch vom Expertenkomitee, anhand der Anamnese und des klinischen Verlaufs festgemacht.

2.5.5. Bronchoprovokationstest

Konnte in der Bodyplethysmographie keine Obstruktion festgestellt werden, wurde der Bronchoprovokationstest mit Methacholin durchgeführt, sofern keine Kontraindikation entsprechend der ATS vorlag (Crapo et al., 2000). Dieser wurde mit den in den entsprechenden Bodyplethysmographen verbauten Vernebler-Systemen durchgeführt. Die Methacholin-Lösung wurde mit Provokit® der Aristo Pharma GmbH hergestellt. Der Bronchoprovokationstest wurde entsprechend dem 4-Stufen-Protokoll mit einer festen Methacholin-Konzentration von 16 mg/ml durchgeführt (Merget et al., 2009). Die Zahl der Inhalationen und die Inhalationsdauer wurden bis zur 4. Stufe kontinuierlich gesteigert, sodass am Ende eine kumulative Provokationsdosis von 960 µg Methacholin verabreicht wurde, ähnlich dem 5-Stufen Protokoll mit ansteigender Methacholin Konzentration wie es von der ATS empfohlen wird (Crapo et al., 2000; Merget et al., 2009). Zudem entsprechen die verabreichten Methacholin-Dosen der einzelnen Stufen auch einander (Merget et al., 2009), sodass die Verbesserung bzw. Zunahme der Toleranz um eine Provokationsstufe im Verlauf zwischen T1 und T2 als ein Therapieansprechen auf ICS (ICS-Responsivität) gewertet wurde (Reddel et al., 2009). Die Zunahme um eine Stufe entsprach einer Vervierfachung der verabreichten, kumulativen Methacholin-Dosis (Merget et al., 2009). Der Bronchoprovokationstest wurde bei einem Abfall der FEV₁ um mindestens 20% des Ausgangswerts entsprechend der ATS-Leitlinie als positiv bewertet (Crapo et al., 2000). Zusätzlich führte die Verdopplung des Atemwegswiderstands (Raw), jedoch mindestens ein Anstieg auf 0,5 kPa*s/L, sowie die Verdopplung des spezifischen Atemwegswiderstands (sRaw), mindestens jedoch ein Anstieg auf 2,0 kPa*s, ebenfalls zu einem positiven Testergebnis, da gezeigt werden konnte, dass die Messung dieser Parameter den Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität und somit die Diagnose eines Asthmas sinnvoll ergänzen (Criée et al., 2011; Nensa et al., 2009; Schneider, Schwarzbach, et al., 2015). Der Test wurde abgebrochen, wenn eines der aufgezählten Kriterien erfüllt war oder bei subjektiv wahrgenommener Obstruktion des Studienteilnehmers. Vor jedem Bronchoprovokationstest erfolgte durch den behandelnden Pneumologen eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf und die möglichen Risiken der Untersuchung.

2.6. Datenverarbeitung und Statistik

2.6.1. Datenerhebung und -verarbeitung

Alle beschriebenen Befunde, Frage- und Dokumentationsbögen eines Studienteilnehmers wurden zusammen in einer Mappe gesammelt, welche in Studienordnern der jeweiligen Praxis verwahrt wurden. Dabei wurden die Studienteilnehmer mit einer Codenummer versehen und die Daten somit pseudonymisiert in die Studiendatenbank eingetragen. Die Studiendatenbank wurde über das Programm IBM SPSS statistics Version: 28.0.1.0 angelegt und alle Daten händisch eingegeben. Zur Vermeidung von Eingabefehlern wurden die FeNO-Werte von T1 und T2 sowie die Diagnose der Studienteilnehmern zweimal eingegeben und auf Korrektheit überprüft. Die vom Messgerät als FeNO < 5 ppb angegebenen Messwerte wurden mit 2 ppb (als Median zwischen 0 ppb und 4 ppb) in die Datenbank eingetragen und so auch ausgewertet. Nach vollständiger Datenerhebung wurde die Studiendatenbank zur statistischen Auswertung geschlossen. Die Studienordner mit den Patientendaten wurden nach Abschluss der Studie in das Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung verbracht und dort sicher verwahrt. Alle statistischen Analysen erfolgten mit IBM SPSS Statistics (Version: 28.0.1.0) sowie R (Version 4.0.3).

2.6.2. Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung und die hierauf bezogenen statistischen Methoden wurden vorab im Studienprotokoll publiziert (Kellerer et al., 2021). Anlehnend an eine vorangegangene Studie zur FeNO-Messung im Zentrum für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diako in Augsburg war mit einer Asthma Prävalenz von ca. 39% zu rechnen (Schneider et al., 2013). Sicherheitshalber wurde für diese Studie eine etwas niedrigere Prävalenz von 35% angenommen. Die erwartete Sensitivität betrug 35% und die erwartete Spezifität 95%. Diese zwei primären Endpunkte sollten mittels exaktem Binomialtest in einem hierarchischen Testverfahren jeweils gegen einen Referenzwert, welcher in der Nullhypothese angenommen wurde, getestet werden. Der Fehler erster Art wurde auf zweiseitigem Signifikanzniveau von 5% kontrolliert. So sollte zunächst die angenommene Spezifität von 95% gegen einen Referenzwert von 90% getestet werden. Bei positivem Testergebnis wäre sodann die angenommene Sensitivität von 35% gegen

einen Referenzwert von 20% zu testen. Diese Tests erzielten eine Power von 90% und 99% für eine Stichprobe mit 105 Asthmatikern und 195 Patienten ohne eine Asthma-Diagnose, welche in einer notwendigen Gesamtstichprobengröße von 300 Studienteilnehmern resultierte (Chow et al., 2017). Die Validierung des Cut-offs von FeNO >33 ppb in Verbindung mit allergischer Rhinitis und pfeifendem Atemgeräusch erfolgte mittels Wilcoxon-(Mann-Whitney)-Rangsummentest. Entsprechend oben beschriebener Fallzahlberechnung erreicht dieser eine Power von 80% bei zweiseitigen und explorativen 5% Signifikanzniveau, um eine diagnostische Güte mit einer Area under the curve (AUC) = 0,6, getestet gegen einen Referenzwert von AUC = 0,5, festzustellen (Noether, 1987).

2.6.3. Statistische Methoden

2.6.3.1. Deskriptive und explorative Statistik

Zur Beschreibung der gesamten Studienpopulation sowie der Subgruppen wurden deskriptive Statistiken verwendet. So wurden kategoriale Merkmale mit Häufigkeiten absolut wie auch relativ in Prozent angegeben. Bei fehlenden Werten wurden zudem die gültigen Prozent angegeben, also die relative Häufigkeit unter Ausschluss der fehlenden Werte. Die Verteilung quantitativer Merkmale mit metrischen Messniveau wurde mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei schiefer Verteilung der Messwerte wurden Median, Interquartilsabstand und ggf. Minimum und Maximum angegeben. Bei nicht eindeutiger Datenverteilung, besonderer Bedeutung der Mittelwerte sowie zur besseren Vergleichbarkeit, wurde zusätzlich der Mittelwert angegeben. Die Datenverteilung wurde über das Histogramm oder Boxplots beurteilt. Basierend darauf wurden auch die statistischen Tests ausgewählt. So wurden quantitative Merkmale, die einer Normalverteilung folgten, mittels t-Test verglichen. Wurden dabei mehr als 2 Gruppen verglichen, erfolgte dies mittels einfaktorieller Varianzanalyse, bzw. ANOVA (Analysis of Variance). Beim Vergleich schiefverteilter Variablen zwischen zwei Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Der Kruskal-Wallis-Test wurde verwendet, wenn hierbei mehr als 2 Gruppen verglichen wurden. Wurden mehr als 2 Gruppen miteinander verglichen, erfolgte nach dem

Gesamtvergleich mittels Kruskal-Wallis-Test oder ANOVA ein paarweiser Post-hoc-Test, um jene Gruppen zu identifizieren, welche sich statistisch signifikant voneinander unterschieden. Wurde die Änderung einer Variable innerhalb einer Gruppe beurteilt, bzw. verglichen, erfolgte dies über den t-Test für verbundene Stichproben, wenn eine Normalverteilung der Daten vorlag. Bei schief verteilten Daten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Test für verbundene Stichproben verwendet. Kategoriale Merkmale wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Unterschritt die erwartete Häufigkeit in mindestens einer Zelle den Wert von 5 wurde hierbei der exakte Test nach Fischer verwendet. Dressel et al. und Karrasch et al. untersuchten in ihren Arbeiten das Alter, Größe, Geschlecht, Rauchen, Atemwegsinfekte und Allergie der Atemwege als Störgrößen, bzw. Einflussfaktoren von FeNO (Dressel et al., 2008; Karrasch et al., 2011). Da die Atemwegsallergien in dieser Studie nicht objektiv verifiziert werden konnten und Atemwegsinfekte sowie Rauchen am Tag der Untersuchung von vornherein als Ausschlusskriterium definiert wurden, erfolgte nur die Analyse der übrigen Variablen zur Beurteilung eines potenziell beeinflussenden Effekts von Alter, Geschlecht und Körpergröße auf FeNO. Bei den schiefverteilten FeNO-Werten wurde eine lineare Regression mit $\log_{10}$ -transformierten FeNO-Werten angewendet. Zusätzlich erhobene mögliche Einflussfaktoren (körperliche Belastung, Kaffeekonsum, nitratreiche Mahlzeiten) wurden ebenfalls in einer Regressionsanalyse mit $\log_{10}$ -transformierten FeNO-Werten untersucht.

2.6.3.2. Diagnostische Teststatistik

Grundlage für die Berechnung der diagnostischen Kenngrößen war die Erstellung einer Vierfeldertafel anhand der Diagnose, Symptome oder des jeweiligen Cut-off-Werts der FeNO-Messung sowie der sich daraus ergebenden Anzahl der richtig-positiven, richtig-negativen, falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnisse. Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV) und negativer Vorhersagewert (NPV) wurden hierdurch mit 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die errechnete Sensitivität und Spezifität erlaubte die Berechnung des Youden-Index (Sensitivität + Spezifität - 1), mit welchem explorativ der optimale Cut-off Wert für diese Gütekriterien bestimmt werden konnte. Ferner wurde die positive- (LR+) und negative Likelihood-Ratio (LR-) sowie die

diagnostische Odds-Ratio (OR) berechnet, um den diagnostischen Wert unabhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit zu beurteilen. Die Gleichungen zur Berechnung der diagnostischen Kennzahlen sind in folgender Tabelle dargestellt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Formeln zur Berechnung diagnostischer Kennzahlen. P = Vortestwahrscheinlichkeit

Diagnostische Kennzahlen:	Gleichung
Sensitivität	$\frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$
Spezifität	$\frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$
Positiver Vorhersagewert (PPV)	$\frac{\text{Sensitivität} \cdot P}{(\text{Sensitivität} \cdot P) + (1 - \text{Spezifität}) \cdot (1 - P)}$
Negativer Vorhersagewert (NPV)	$\frac{\text{Spezifität} \cdot (1 - P)}{[(1 - \text{Sensitivität}) \cdot P] + [\text{Spezifität} \cdot (1 - P)]}$
Positive Likelihood-Ratio (LR+)	$\frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}}$
Negative Likelihood-Ratio (LR-)	$\frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$
Diagnostische Odds-Ratio (OR)	$\frac{LR +}{LR -}$
Youden-Index	$\text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$

Zur graphischen Darstellung des Zusammenhangs von Vortestwahrscheinlichkeit und Nachtestwahrscheinlichkeit wurden Fagan-Nomogramme verwendet. Ein zentrales Element zur Bewertung des diagnostischen Tests war die ROC-Analyse mit „Receiver operating characteristic“-Kurve. Anhand dieser wurde die „Area under the curve“, kurz AUC mit 95%-Konfidenzintervall ermittelt, welche die Beurteilung der diagnostischen Güte des Testverfahrens erlaubte. In einer Sensitivitätsanalyse wurden multiple Regressionsmodelle nach Dressel et al. und Karrasch et al. angewendet, welche neben FeNO die Einflussfaktoren Alter, Größe, Atopie, Rauchen und Atemwegsinfektion einschlossen (Dressel et al., 2008; Karrasch et al., 2011). Die sich daraus ergebenden AUCs wurden mit dem Ursprungsmodell verglichen. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die AUC für verschiedene Cut-offs des Bronchoprovokationstests berechnet und verglichen, da verschiedene Dosierungsprotokolle mit verschiedenen Cut-offs existieren, welche sich von dem in der Studie verwendeten Dosierungsprotokoll unterscheiden. Dies beeinflusst auch die diagnostischen Kennzahlen des Bronchoprovokationstests. Hinsichtlich der Analyse der ICS-Responsivität wurde eine Sensitivitätsanalyse mit modifiziertem Referenzstandard durchgeführt und die AUCs sowie diagnostischen Kennzahlen miteinander verglichen.

2.6.3.3. Statistische Methoden für die Entwicklung einer Entscheidungsregel

Für die Entwicklung der diagnostischen Entscheidungsregel wurden aufgrund einiger fehlender Werte bezüglich der Erfassung von Symptomen im Fragebogen, die fehlenden Daten mittels Random Forest Imputation vervollständigt (Breiman, 2001; Stekhoven & Bühlmann, 2012). Dies diente der Vergrößerung der verwendbaren Stichprobe für die Analyse sowie Abschwächung des Non-response-Bias und erlaubte einen konstanten Datensatz für die Analyse. Der daraus resultierende imputierte Datensatz bildete die Grundlage für die Erstellung der diagnostischen Entscheidungshilfe sowie Berechnung der diagnostischen Kennzahlen der einzelnen Symptome, also Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, LR+, LR- und der diagnostischen Odds-Ratio. Die Häufigkeitsverteilung und der Vergleich bezüglich der Diagnosen der einzelnen Symptome wurde sowohl für den originalen als auch den imputierten Datensatz dargestellt.

Für die Generierung einer Entscheidungsregel basierend auf Punktesummen einzelner Punktwerte wurde eine binär logistische Regression verwendet. Die Selektion der hierfür als Einflussgrößen verwendeten Symptome erfolgte anhand nationaler und internationaler Leitlinien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021; NICE, 2021). Zur internen Validierung wurde eine 10-fache Kreuzvalidierung durchgeführt (James et al., 2013). Hierbei wurde der binäre Datensatz (Asthma/kein Asthma) zufällig auf 10 Teilmengen verteilt (James et al., 2013). Dies erfolgte unter Stratifizierung der interessierenden Zielgröße (Asthma/kein Asthma), um deren Verteilung in der Kreuzvalidierung aufrechtzuerhalten. Die 10 Teilmengen dienten jeweils einmal als Testdatensatz für Regressionsmodelle, die auf den verbleibenden 9 Teilmengen gebildet wurden, um deren diagnostische Güte unverzerrt schätzen bzw. validieren zu können (James et al., 2013). Die diagnostische Güte des Modells wurde schließlich anhand der durchschnittlichen AUC aus den 10 resultierenden einzelnen AUC-Schätzwerten sowie der Modelkalibrierung gemessen. Anschließend wurde das finale Modell am kompletten Datensatz erstellt. Die einzelnen und ganzzahligen Punktwerte der jeweiligen Elemente bzw. Einflussgrößen der Entscheidungsregel wurden ermittelt, indem man den jeweiligen Regressionskoeffizienten β bzw. Slope durch ein Vielfaches (in diesem Fall den Faktor 8) des Regressionskoeffizienten mit dem kleinsten absoluten Betrag teilte, um möglichst niedrige Einzelwerte zu erzielen. Danach wurden die

errechneten Punktwerte gerundet, um die praktische Anwendung der Entscheidungsregel zu vereinfachen.

Anhand der (nicht gerundeten) Regressionskoeffizienten ließ sich die jeweilige Vorhersagewahrscheinlichkeit von Asthma berechnen. Die hierfür notwendige Gleichung wird folgendermaßen formuliert (Weiß, 2019):

$$P(Asthma) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k}}$$

Hierbei bezeichnet $P(Asthma)$ die Wahrscheinlichkeit für das Outcome Asthma, β stellt den jeweiligen Regressionskoeffizienten des zugehörigen Elements der Entscheidungsregel dar. β_0 ist der Intercept bzw. die Konstante des Regressionsmodells. Die prädiktive Wahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale wurde unter Verwendung der nicht gerundeten Regressionskoeffizienten für jede mögliche Kombination von Patientenmerkmalen berechnet. Da mehrere Kombinationen dieselbe Punktesumme ergeben können, wurde je Summenwert ein entsprechendes Intervall von prädiktiven Wahrscheinlichkeiten (Spannbreite) bestimmt. Dies wurde zusätzlich zur vereinfachten Übersicht in einem Graphen veranschaulicht.

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde ein weiteres Regressionsmodell erzeugt, welches alle erhobenen Symptome einschloss. Dieses Modell wurde mit dem beschriebenen Hypothesen-getriebenen Modell aus selektierten Symptomen verglichen. Des Weiteren erfolgte eine Modifikation der Modelle unter Ausschluss von FeNO, um ausschließlich symptom-basierte Modelle zu erzeugen. Dabei wurden die kreuzvalidierten AUCs der Modelle mittels paarweisem t-Test untereinander verglichen. Der Einfluss von Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, sowie Nutzung von ICS auf das Modell, wurde in einer weiteren Sensitivitätsanalyse analysiert. Dabei wurde das Modell um Interaktionsterme mit den jeweiligen Faktoren erweitert und mit dem beschriebenen Modell verglichen. Likelihood-Ratio-Tests wurden verwendet, um die statistische Signifikanz der jeweiligen potenziellen Effektmodifikation im Vergleich zum Ursprungsmodell zu bestimmen.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Patientenrekrutierung

479 Patienten wurden in einem Zeitraum vom 3. Juli 2020 bis 20. August 2020 sowie vom 1. März 2021 bis 16. September 2021 auf eine Teilnahme an der Studie angesprochen. Davon wurden, nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien, 428 rekrutiert (Abbildung 4). Weitere 53 Patienten konnten aufgrund prozeduraler Ursachen nicht protokollgemäß diagnostiziert werden und wurden somit nachträglich von der Studie ausgeschlossen. Von den 375 final eingeschlossenen Patienten konnten 67 (17,9%) im Laufe des Follow-Ups nicht mehr erreicht werden oder es wurde eine Nachuntersuchung bzw. Nachbefragung seitens der Studienteilnehmer abgelehnt, sodass schließlich die Daten von 308 Studienteilnehmer für die Analyse zur Verfügung standen.

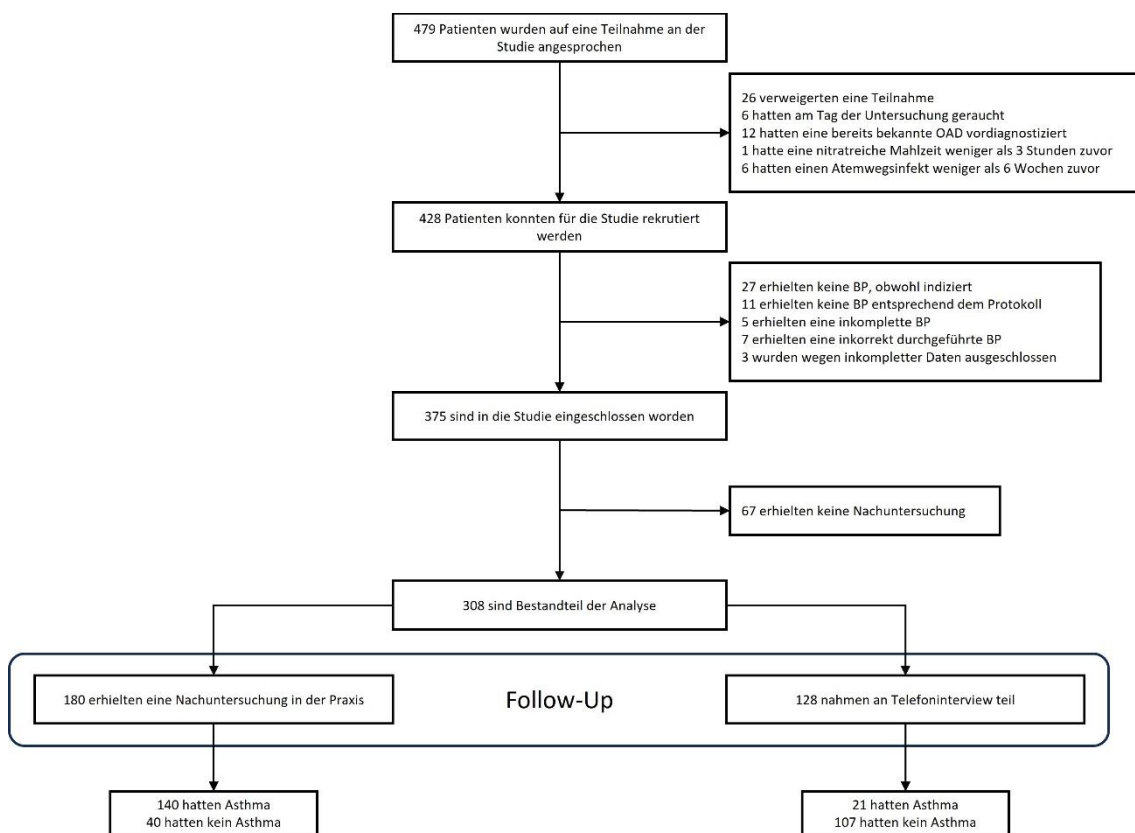


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung und Follow-Up. BP = Bronchoprovokationstest

Von diesen 308 Studienteilnehmer wurden 159 (51,6%) in Augsburg, 102 (33,1%) in Starnberg und 47 (15,3%) in München rekrutiert. 173 (56,2%) stellten sich mit Überweisung eines Hausarztes vor. 113 (36,7%) kamen ohne Überweisung und bei 22 (7,1%) konnte diesbezüglich keine Aussage getroffen werden. 161 Patienten wurden schließlich mit einem Asthma bronchiale diagnostiziert, 6 litten an einer COPD und 141 hatten keine obstruktive Atemwegserkrankung (OAD). Das Follow Up erfolgte nach durchschnittlich 109 ± 34 Tagen zwischen dem 1. Oktober 2020 und 21. Januar 2022. Zum Follow-Up erhielten 180 (58,4%) der 308 Studienteilnehmer eine Nachuntersuchung in der Praxis. 128 (41,6%) Studienteilnehmer nahmen an einer strukturierten telefonischen Nachbefragung teil (Telefoninterview).

3.1.2. Populationscharakteristika

Von den 308 Studienteilnehmern waren 186 (60,4%) weiblich und 122 (39,6%) männlich. Das durchschnittliche Alter betrug $44,7 \pm 16,7$ Jahre. Der durchschnittliche BMI betrug $25,7 \pm 5,2$ Punkte. Bezogen auf die einzelnen Praxen ergaben sich hinsichtlich des BMI und Gewichts signifikante Unterschiede zwischen den Praxen (Tabelle 2). Im anschließenden Paarvergleich mittels Post-Hoc-Test zeigten Studienteilnehmer aus Augsburg einen im Durchschnitt um 2,6 Punkte ($p = 0,007$) höheren BMI und ein um 7,8 kg ($p = 0,017$) höheres Gewicht als Studienteilnehmer aus München. Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Praxen.

Tabelle 2: Teilnehmereigenschaften nach Praxisstandort. Anzahl n (%), Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, p-Werte berechnet mit ANOVA. *: p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test.

	Gesamt n= 308	Augsburg n= 159	Starnberg n= 102	München n= 47	p- Wert
Geschlecht (weiblich)	186 (60,4%)	87 (54,7%)	66 (64,7%)	33 (70,2%)	0,089*
Alter	$44,7 \pm 16,7$	$45,7 \pm 16,6$	$45,6 \pm 17,4$	$39,5 \pm 14,8$	0,063
BMI	$25,7 \pm 5,2$	$26,6 \pm 5,6$	$25,2 \pm 4,5$	$24,0 \pm 4,5$	0,005
Größe in cm	$172,1 \pm 9,7$	$172,1 \pm 9,4$	$172,4 \pm 10,1$	$171,5 \pm 10,0$	0,889
Gewicht in kg	$76,4 \pm 17,0$	$78,8 \pm 17,3$	$75,2 \pm 15,9$	$71,0 \pm 17,3$	0,015

In Hinblick auf die Diagnosen ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 3). Im anschließenden Paarvergleich mittels Post-Hoc-Test zeigten sich Asthmatiker durchschnittlich 5,3 kg ($p= 0,021$) schwerer und der BMI um 1,6 Punkte ($p= 0,026$) größer als bei Studienteilnehmern ohne obstruktive Atemwegserkrankung (Tabelle 3).

Tabelle 3: Teilnehmereigenschaften nach Diagnose. Anzahl n (%), Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, p-Werte berechnet mit ANOVA, *: p-Wert berechnet mit Chi-Quadrat-Test

	Asthma n= 161	COPD n= 6	Keine OAD n= 141	p-Wert
Geschlecht(weiblich)	90 (55,9%)	4 (66,7%)	92 (65,2%)	0,234*
Alter	44,3 $\pm$ 17,2	60,8 $\pm$ 19,8	44,6 $\pm$ 15,8	0,058
BMI	26,5 $\pm$ 5,4	26,3 $\pm$ 5,3	24,9 $\pm$ 4,9	0,030
Größe in cm	172,8 $\pm$ 9,8	167,0 $\pm$ 13,0	171,6 $\pm$ 9,3	0,237
Gewicht in kg	78,9 $\pm$ 16,7	73,7 $\pm$ 18,6	73,6 $\pm$ 16,9	0,024

3.2. Diagnosestellung nach Referenzstandard

Alle 308 Studienteilnehmer erhielten eine Lungenfunktionsprüfung mittels Bodyplethysmographen. Zusätzlich erhielten zu T1 285 (92,5%) einen Bronchoprovokationstest und 23 (7,5%) einen Bronchodilatationstest (Abbildung 5).

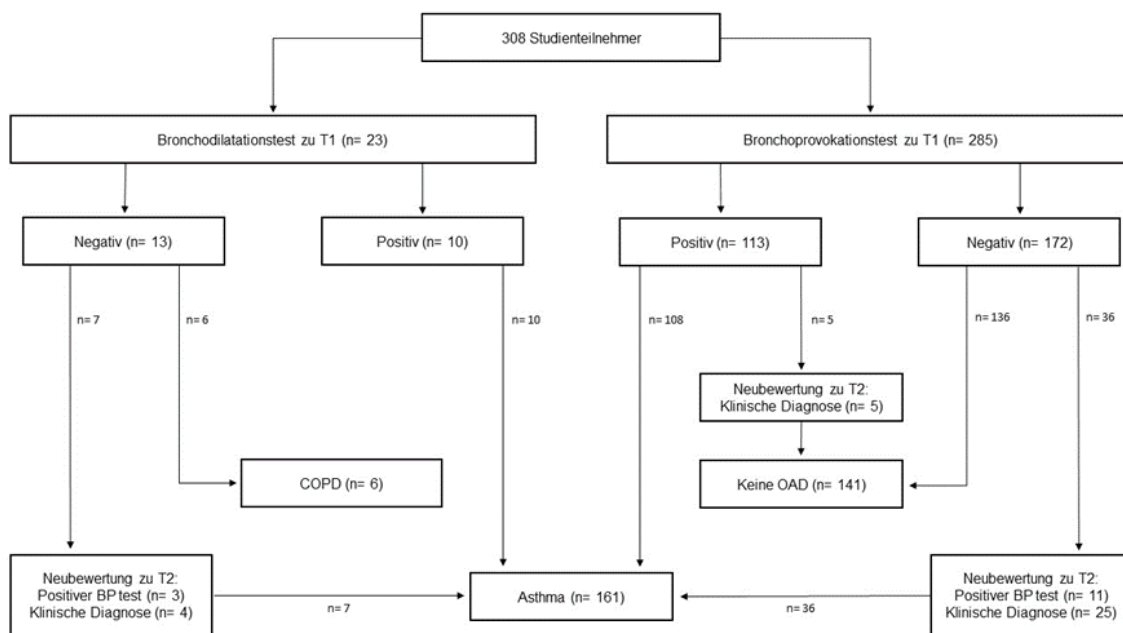


Abbildung 5: Diagnostische Testergebnisse und Diagnosestellung.

Von den 285 durchgeführten Bronchoprovokationstests zeigten 113 (39,6%) ein pathologisches Ergebnis. Bei 172 (60,4%) Fällen war das Ergebnis ohne pathologischen Befund. Von den 23 durchgeführten Bronchodilatationstests war in 10 (43,5%) Fällen das Testergebnis positiv und in 13 (56,5%) Fällen lag ein negatives Testergebnis vor. Somit fand sich zu T1 insgesamt bei 123 (40,0%) Studienteilnehmern ein pathologisches Ergebnis in der apparativen Diagnostik und in 185 (60%) Fällen lag kein pathologisches Ergebnis vor.

In 48 (15,6%) Fällen wurde die initiale Diagnose aufgrund der Ergebnisse der Nachuntersuchung (T2) und des Verlaufs angepasst (Abbildung 5). Dadurch erhielten 14 (4,5%) Studienteilnehmer die Diagnose Asthma bronchiale aufgrund eines pathologischen Bronchoprovokationstests zu T2. In 34 (11,0%) Fällen wurde aufgrund des klinischen Verlaufs und des Therapieansprechens von den starren Grenzwerten der Lungenfunktion abgewichen und somit 29 Patienten mit einem Asthma bronchiale diagnostiziert. Bei 5 Patienten wurde trotz eines initial pathologischen Bronchoprovokationstests ein Asthma bronchiale ausgeschlossen. Zusammengefasst lag von den 161 vergebenen Asthma Diagnosen bei 132 (82,0%) Fällen ein zugleich formal pathologisches Ergebnis entsprechend den aufgestellten Kriterien in der apparativen Diagnostik vor. In 29 (18,0%) Fällen wurde von den starren Grenzwerten abgewichen und die Diagnose Asthma bronchiale aufgrund der Symptomatik bzw. des Verlaufs gestellt.

Insgesamt wurde bei 161 Studienteilnehmern die finale Diagnose Asthma bronchiale festgestellt. Dies entspricht einer Vortestwahrscheinlichkeit von 52,3% in der untersuchten Studienpopulation. In 6 (1,9%) Fällen wurde eine COPD festgestellt und bei 141 (45,8%) fand sich keine obstruktive Atemwegserkrankung. Genauer aufgeschlüsselt lag bei 95 Studienteilnehmern keinerlei Erkrankung des Respirationstraktes vor, 11 hatten eine gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD), 7 eine postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität, 5 eine chronische Sinusitis, 4 post-COVID, 3 ACE-Hemmer induzierten Husten, 3 eine Vocal-cord-dysfunction, 3 muskuloskelettalen Brustschmerz, 3 eine chronische (nicht obstruktive) Bronchitis, 2 eine koronare Herzkrankheit, 1 eine akute Bronchitis, 1 ein Hyperventilationssyndrom, 1 eine Mykoplasmen-Infektion, 1 eine obstruktive Schlafapnoe und 1 eine somatoforme Störung des Respirationstraktes.

3.3. Baseline-Charakteristika

3.3.1. Ergebnisse des anamnestischen Fragebogens

3.3.1.1. Medikation

Von den 308 Studienteilnehmern nahmen 193 (62,7%) bereits vor Studieneinschluss mindestens ein Medikament regelmäßig ein. Davon nahmen 37 (19,2%) bereits ein inhalatives Corticosteroid (ICS), 29 (15,0%) einen kurzwirksamen, inhalativen Beta-2-Agonisten (SABA), 5 (2,6%) ein Cortison haltiges Nasenspray, 3 (1,6%) Cortison systemisch, 21 (10,9%) ein Antihistaminikum, 19 (9,8%) einen Protonenpumpenhemmer, 12 (6,2%) einen ACE-Hemmer, 25 (13,0%) AT1-Inhibitoren, 22 (11,4%) einen Betablocker und 44 (22,8%) Levothyroxin. Protonenpumpenhemmer wurden häufiger von Studienteilnehmern ohne obstruktive Atemwegserkrankung genutzt. Die Nutzung von ICS und inhalativen Beta-2-Agonisten war bei Asthmatikern häufiger als bei den anderen Diagnosegruppen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Medikation vor Diagnosestellung (i.d.R. hausärztliche Verordnung). Anzahl n, relative Häufigkeit (%), p-Werte berechnet mit Chi-Quadrat-Test.

Medikament	Asthma		COPD		Keine OAD		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Cortison inhalativ (ICS / ICS+LABA)	27	16,8	1	16,7	9	6,4	0,017
Kurzwirksamer Beta-2-Agonist (SABA)	26	16,1	1	0,0	2	1,4	<0,001
Cortison nasal	4	2,5	0	0,0	1	0,7	0,435
Cortison systemisch	1	0,6	0	0,0	2	1,4	0,623
Antihistaminikum	16	9,9	0	0,0	5	3,5	0,100
Protonenpumpenhemmer	5	3,1	1	16,7	13	9,2	0,026
ACE-Hemmer	7	4,3	1	16,7	4	2,8	0,184
AT1-Inhibitor	12	7,5	1	16,7	12	8,5	0,472
Betablocker	9	5,6	1	16,7	12	8,5	0,249
Levothyroxin	20	12,4	1	16,7	23	16,3	0,498

Insgesamt hatten 27 Patienten mit Asthma bronchiale ein ICS-Präparat ex juvantibus vom Hausarzt verschrieben bekommen, bei welchen die Diagnose zum Zeitpunkt der Verschreibung noch nicht gesichert war. Nach Erstkontakt zu T1 wurde von den behandelnden Pneumologen in 176 (57,1%) Fällen ein ICS bzw. ein Kombipräparat aus ICS und langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) verschrieben. In 78 (25,3%) Fällen

wurde ein kurzwirksamer Beta-2-Agonist (SABA) verschrieben. In 49 (15,9%) Fällen wurde sowohl ein SABA als auch ein ICS/LABA-Kombipräparat verschrieben. 6 (2,0%) Studienteilnehmer erhielten einen Protonenpumpenhemmer und 2 (0,6%) Studienteilnehmern wurde ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA) oder LABA verschrieben.

3.3.1.2. Rauchgewohnheiten

Unter den 308 Studienteilnehmern befanden sich 19 (6,2%) Raucher. 117 (38,0%) gaben an, früher geraucht zu haben (Ehemalige Raucher), sodass 136 (44,2%) Studienteilnehmer eine positive Raucheranamnese hatten (Tabelle 5). Patienten, die am Tag der Untersuchung geraucht hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 5: Rauchgewohnheiten nach Diagnose. Anzahl n, relative Häufigkeit (%), relative Häufigkeit in gültigen Prozent (Gültig %), Median (1.Quartil - 3.Quartil), Minimum (Min.), Maximum (Max.), p-Werte berechnet mit Chi-Quadrat-Test, *: p-Wert berechnet mit ANOVA.

Rauchgewohnheiten	Asthma			COPD			Keine OAD			p-Wert
Pack years (py)	6,9 (2,5-15,3)			35,3 (30,0-35,3)			4,5 (1,7-12,5)			
(n= 91) (45 fehlend)	Min.: 0,30			Min.: 30,0			Min.: 0,0			0,032*
	Max.: 130,0			Max.: 40,0			Max.: 45,0			
	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	
Raucher (n= 19)	9	5,6	5,6	1	16,7	16,7	9	6,4	6,4	0,063
Ehemalige Raucher (n= 117)	64	39,8	40,5	5	83,3	83,3	48	34,0	35,8	0,365

In lediglich 91 (66,9%) Fällen konnte die Zahl der pack years berechnet werden, da in 45 Fällen die Zahl der gerauchten Zigaretten oder die Dauer des Nikotinkonsums nicht angegeben wurde. Prozentual gab es bei Studienteilnehmern mit COPD (16,7%) und ohne obstruktive Atemwegserkrankung (OAD) (6,4%) mehr aktive Raucher als bei Studienteilnehmern mit Asthma bronchiale (5,0%). Der Unterschied zwischen diesen Gruppen war jedoch statistisch nicht signifikant ($p= 0,063$). Unter den Studienteilnehmern mit COPD fanden sich prozentual auch die meisten ehemaligen Raucher (83,3%), im Gegensatz zu 39,8% bei Asthmatikern und 34,0% bei Studienteilnehmer ohne OAD. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch auch statistisch nicht signifikant ($p= 0,365$). Unter Berücksichtigung der fehlenden Werte konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied ($p= 0,032$) bei den pack years, also der Intensität des Rauchens festgestellt werden. So waren Teilnehmer mit COPD

mit durchschnittlich 35,3 py einer größeren Belastung von Zigarettenrauch ausgesetzt als Patienten ohne OAD (4,5 py). Auch Asthmatiker waren mit durchschnittlich 6,9 py einer deutlich geringeren Belastung ausgesetzt.

3.3.1.3 Symptome

In dem zu T1 ausgehändigten Patientenfragebogen wurden die Studienteilnehmer zu ihren Symptomen in den letzten 12 Monaten befragt. Dabei wurden die Fragen nicht immer von allen 308 Studienteilnehmern beantwortet, sodass sich fehlende Werte für einzelne Fragen ergaben. Die durchschnittliche Antwortrate betrug 96,4%. Bei der Gegenüberstellung der Diagnosegruppen (Asthma, COPD und keine OAD) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den einzelnen Symptomen zwischen den Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Symptome nach Diagnosen. Anzahl n, relative Häufigkeit (%), relative Häufigkeit (gültige %), p-Werte berechnet mit Chi-Quadrat-Test.

Symptome	Asthma n= 161			COPD n= 6			Keine OAD n= 141			p-Wert
Gesamt: n= 308	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	
Haben Sie in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich wahrgenommen? n= 308	86	53,4	53,4	2	33,3	33,3	37	26,2	26,2	<0,001
Hatten Sie in den letzten 12 Monaten dieses pfeifende Atemgeräusch auch, wenn Sie keine Erkältung hatten? n= 254 (54 fehlend)	74	46,0	54,0	2	33,3	33,3	30	21,2	27,0	<0,001
Hatten Sie jemals Luftnot als dieses pfeifende Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten auftrat? n= 255 (53 fehlend)	73	45,3	52,9	1	16,7	16,7	12	8,5	10,8	<0,001
Tritt bei Ihnen gehäuft allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen) auf? n= 307 (1 fehlend)	85	52,8	52,8	0	0,0	0,0	39	27,7	27,7	<0,001
Leiden Sie unter anfallsartiger Luftnot? n= 301 (7 fehlend)	41	25,5	25,6	1	16,7	16,7	27	19,1	20,0	0,235
Leiden Sie unter Luftnot bei Anstrengung n= 301 (7 fehlend)	101	62,7	63,1	4	66,7	66,7	70	49,6	51,9	0,062
Leiden Sie unter anfallsartiger Luftnot und bei Anstrengung? n= 301 (7 fehlend)	17	10,6	10,6	1	16,7	16,7	12	8,5	8,9	0,540
Haben Sie Atemnot bei stärkerer Anstrengung, z.B. beim Treppensteigen über mehr als zwei Stockwerke? n= 306 (2 fehlend)	117	72,7	73,6	4	66,7	66,7	84	59,6	59,6	0,011
Haben Sie Atemnot bei leichter Anstrengung, z.B. beim normalen Gehen auf ebener Erde? n= 296 (12 fehlend)	36	22,4	23,2	2	33,3	33,3	30	21,3	22,2	0,914
Haben Sie Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung, z.B. beim Anziehen? n= 298 (10 fehlend)	26	16,1	16,8	2	33,3	33,3	20	14,2	14,6	0,744

Fortsetzung Tabelle 6

Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht? n= 305 (3 fehlend)	29	18,0	18,0	6	100,0	100,0	13	9,2	9,4	0,023
Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen Hustenattacken nachts aufgewacht? n= 307 (1 fehlend)	54	33,5	33,5	6	100,0	100,0	42	29,8	30,0	0,368
Sind Sie in den letzten 12 Monaten mit einem Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht? n= 305 (3 fehlend)	48	29,8	29,8	1	16,7	16,7	30	21,3	21,7	0,099
Hatten Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall? n= 286 (22 fehlend)	30	18,6	20,7	6	100,0	100,0	6	4,3	4,4	<0,001
Treten bei Ihnen gehäuft Atemwegsinfekte auf? n= 304 (4 fehlend)	36	22,4	22,6	0	0,0	0,0	31	22,0	22,1	0,791
Haben Sie häufig Husten? n= 301 (7 fehlend)	58	36,0	36,3	6	100,0	100,0	65	46,1	48,1	0,083
Leiden Sie mehr als drei Monate im Jahr unter Husten? n= 305 (3 fehlend)	45	28,0	28,1	6	100,0	100,0	51	36,2	36,7	0,186
Haben Sie häufig Auswurf? n= 304 (4 fehlend)	36	22,4	22,4	2	33,3	33,3	28	19,9	20,4	0,771

Dabei gaben Studienteilnehmer mit Asthma bronchiale häufiger an, in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich festgestellt zu haben als Studienteilnehmer ohne obstruktive Atemwegserkrankung (OAD) oder mit COPD. Zudem trat das pfeifende Atemgeräusch bei Asthmatikern auch vermehrt jenseits einer Erkältung auf und war auch öfter von Luftnot begleitet als bei den anderen Studienteilnehmern. Auch das Vorliegen einer allergischen Rhinitis (Heuschnupfen) konnte bei Asthmatikern deutlich häufiger beobachtet werden als bei Studienteilnehmern mit COPD oder ohne OAD. Darüber hinaus wurde von Asthmatikern und Studienteilnehmern mit COPD häufiger bejaht in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall gehabt zu haben als von Studienteilnehmern ohne OAD. Des Weiteren wurde Luftnot bei stärkerer Anstrengung seltener von Patienten mit COPD und fehlender OAD berichtet als von Patienten mit Asthma bronchiale. Husten kam häufiger in der Gruppe der Studienteilnehmer ohne OAD und mit COPD als bei Studienteilnehmern mit Asthma bronchiale vor. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hier jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,083$).

Eine nähere Analyse der häufigsten Diagnosen innerhalb der Gruppe der nicht-obstruktiven Atemwegserkrankungen (OAD) ergab für die gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) und die postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität (BHR) einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,002$) beim Vorliegen von Husten im Vergleich zu den restlichen Studienteilnehmern ohne OAD. So gaben alle 11 (100,0%) Patienten mit GERD an häufig an Husten zu leiden, verglichen mit Patienten mit postinfektiöser BHR (57,1%) und den restlichen Studienteilnehmern ohne OAD (43,2%). Zudem zeigte sich, dass Studienteilnehmer mit postinfektiöser BHR vermehrt angaben, bei leichter Anstrengung ($p = 0,018$) und sehr leichter Anstrengung ($p = 0,041$) an Luftnot zu leiden. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren ebenfalls statistisch signifikant.

3.3.2. Asthma Control Questionnaire (ACQ)

Jeder Studienteilnehmer erhielt den Asthma Control Questionnaire (ACQ), jedoch wurde dieser nicht immer vollständig beantwortet, sodass schließlich 299 (97,1%) vollständige ACQs zu T1 erhoben werden konnten. Die Ergebnisse des ACQs sind in folgender Tabelle dargestellt (Tabelle 7). Dabei betrug der Median der Summe des ACQ-Scores bei Asthmatikern 1,17 Punkte (IQR 0,50-1,83), bei Studienteilnehmern mit COPD 0,92 Punkte (IQR 0,00-2,54) und bei Studienteilnehmern ohne OAD 0,83 Punkte (IQR 0,17-1,33). Die Summe des ACQ-Scores war bei Asthmatikern im Vergleich zu den anderen Gruppen größer und somit auch die Schwere der befragten Symptome. Im paarweisen Vergleich zeigte sich der Unterschied der Summe des ACQ-Scores zwischen Studienteilnehmern mit Asthma bronchiale und ohne OAD statistisch signifikant ($p=0,003$). Zudem konnte bei genauerer Betrachtung der Einzelfragen festgestellt werden, dass die signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen in den Fragen zur Stärke der Kurzatmigkeit ($p=0,005$), zur Häufigkeit des Pfeifens in der Brust ($p<0,001$) sowie zur Häufigkeit der Nutzung eines kurzwirksamen, bronchienerweiternden Sprays ($p=0,001$) bestanden.

Tabelle 7: Ergebnisse des Asthma-Control-Questionnaire (ACQ) zu T1. Anzahl n, relative Häufigkeit (%), relative Häufigkeit in gültigen Prozent (Gültige %), Median (1.Quartil – 3. Quartil), p-Werte berechnet mit Chi-Quadrat-Test, *: p-Wert berechnet mit Kruskal-Wallis-Test.

ACQ zu T1	Asthma n= 161			COPD n= 6			Keine OAD n= 141			p- Wert
n= 299 (9 fehlend)	1,17 (0,50-1,83)			0,92 (0,00-2,54)			0,83 (0,17-1,33)			0,003*
Summe des ACQ im Median (IQR)										
Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden? n= 304 (4 fehlend)	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	
Nie	97	60,2	61,8	5	83,3	83,3	97	68,8	68,8	
Fast nie	16	9,9	10,2	1	16,7	16,7	9	6,4	6,4	
Selten	11	6,8	7,0	0	0,0	0,0	12	8,5	8,5	0,527
Manchmal	18	11,2	11,5	0	0,0	0,0	14	9,9	9,9	
Oft	12	7,5	7,6	0	0,0	0,0	5	3,5	3,5	
Meistens	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	3	2,1	2,1	
Konnte nicht schlafen	3	1,9	1,9	0	0,0	0,0	1	0,7	0,7	
Wie schlimm waren Ihre Asthmapescherden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind? n= 303 (5 fehlend)	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	
Keine Pescherden	65	40,4	41,7	4	66,7	66,7	67	47,5	47,5	
Sehr leicht	26	16,1	16,7	0	0,0	0,0	29	20,6	20,6	
Leicht	34	21,1	21,8	0	0,0	0,0	23	16,3	16,3	0,211
Mäßig	23	14,3	14,7	2	33,3	33,3	10	7,1	7,1	
Ziemlich stark	5	3,1	3,2	0	0,0	0,0	6	4,3	4,3	
Stark	1	0,6	0,6	0	0,0	0,0	5	3,5	3,5	
Sehr stark	2	1,2	1,3	0	0,0	0,0	1	0,7	0,7	
Wie sehr sind Sie in der letzten Woche durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden? n= 302 (6 fehlend)	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	n	%	Gültige %	
Überhaupt nicht	42	26,1	27,1	2	33,3	33,3	58	41,1	41,1	
Sehr wenig	42	26,1	27,1	0	0,0	0,0	25	17,7	17,7	
Etwas	26	16,1	16,8	1	16,7	16,7	24	17,0	17,0	0,146
Mäßig	21	13,0	13,5	2	33,3	33,3	19	13,5	13,5	
Ziemlich	17	10,6	11,0	0	0,0	0,0	11	7,8	7,8	
Sehr	7	4,3	4,5	1	16,7	16,7	4	2,8	2,8	
Völlig	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	

Fortsetzung Tabelle 7

Wie sehr waren Sie in der letzten Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas? n= 303 (5 fehlend)										
Gar nicht	30	18,6	19,2	2	33,3	33,3	50	35,5	35,5	0,005
Sehr wenig	29	18,0	18,6	0	0,0	0,0	28	19,9	19,9	
Etwas	44	27,3	28,2	1	16,7	16,7	21	14,9	14,9	
Mäßig	17	10,6	10,9	1	16,7	16,7	26	18,4	18,4	
Ziemlich stark	25	15,5	16,0	1	16,7	16,7	10	7,1	7,1	
Stark	6	3,7	3,8	0	0,0	0,0	4	2,8	2,8	
Sehr stark	5	3,1	3,2	1	16,7	16,7	2	1,4	1,4	<0,001
Nie	85	52,8	52,8	4	66,7	66,7	102	72,3	72,3	
Fast nie	20	12,4	12,4	1	16,7	16,7	14	9,9	9,9	
Selten	13	8,1	8,1	0	0,0	0,0	10	7,1	7,1	
Manchmal	18	11,2	11,2	0	0,0	0,0	10	7,1	7,1	
Oft	22	13,7	13,7	0	0,0	0,0	4	2,8	2,8	
Meistens	2	1,2	1,2	0	0,0	0,0	1	0,7	0,7	0,001
Immer	1	0,6	0,6	1	16,7	16,7	0	0,0	0,0	
Keine	128	79,5	80,0	3	50,0	50,0	132	93,6	95,0	
Bis zu 2 Hübe	23	14,3	14,4	2	33,3	33,3	5	3,5	3,6	
3 - 4 Hübe	8	5,0	5,0	1	16,7	16,7	2	1,4	1,4	
5 – 8 Hübe	1	0,6	0,6	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	
9 – 12 Hübe	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,001
13 – 16 Hübe	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	
> 16 Hübe	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	
Wie viele Hübe/Inhalationen eines kurzwirksamen, bronchienweiternden Medikaments (z.B. Berotec, Salbutamol) haben Sie in der letzten Woche täglich im Durchschnitt gebraucht? n= 305 (3 fehlend)										

3.3.3. Bodyplethysmographie

In folgender Tabelle sind die Ergebnisse der bodyplethysmographischen Untersuchung beschrieben (Tabelle 8). Hinsichtlich der einzelnen Parameter bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen (Tabelle 8). Dabei zeigten Studienteilnehmer mit COPD die niedrigsten Werte für die FEV₁, FEV₁ % vom Soll, dem Tiffeneau-Index (FEV₁/VC), der Vitalkapazität (VC) und der VC in % vom Soll. Hinsichtlich der Atemwegswiderstände zeigten Studienteilnehmer mit COPD die höchsten Werte, Studienteilnehmer ohne OAD die niedrigsten und die Werte der Asthmatiker lagen zwischen diesen beiden Gruppen.

Tabelle 8: Lungenfunktionsparameter nach Diagnose zu T1. Anzahl n, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median (1.Quartil - 3.Quartil), Minimum (Min.), Maximum (Max.), p-Werte berechnet mit ANOVA, *: p-Werte berechnet mit Kruskal-Wallis-Test.

Lungenfunktionsparameter	Asthma n= 161	COPD n= 6	Keine OAD n= 141	p-Wert
FEV ₁ in l	3,34 $\pm$ 0,97	2,07 $\pm$ 1,07	3,46 $\pm$ 0,82	0,001
n= 308	3,25 (2,67-4,01) Min.: 1,34 Max.: 6,12	1,83 (1,22-2,92) Min.: 0,98 Max.: 3,89	3,32 (2,88-3,98) Min.: 1,70 Max.: 6,34	
FEV ₁ in % vom Soll	94,1 $\pm$ 14,6	70,2 $\pm$ 11,9	101,3 $\pm$ 12,3	<0,001
n= 307 (1 fehlend)	92,6 (84,4-105,2) Min.: 55,0 Max.: 148,0	69,5 (61,3-79,8) Min.: 53,0 Max.: 88,0	100,5 (92,0-109,8) Min.: 77,0 Max.: 140,0	
VC in l	4,2 $\pm$ 1,2	2,8 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 1,0	0,018
n= 307 (1 fehlend)	3,9 (3,3-4,9) Min.: 1,8 Max.: 7,9	2,9 (1,6-4,0) Min.: 1,4 Max.: 4,3	4,0 (3,4-4,6) Min.: 1,9 Max.: 7,7	
VC in % vom Soll	94,7 $\pm$ 14,8	78,3 $\pm$ 18,7	96,9 $\pm$ 12,6	0,004
n= 307 (1 fehlend)	92,0 (85,5-105,4) Min.: 58,8 Max.: 140,0	76,0 (60,8-97,3) Min.: 57,0 Max.: 97,3	96,0 (88,0-105,5) Min.: 69,0 Max.: 134,0	
FEV ₁ /VC in %	80,3 $\pm$ 8,8	70,2 $\pm$ 11,5	84,2 $\pm$ 7,3	<0,001
n= 307 (1 fehlend)	80,6 (74,4-86,1) Min.: 59,7 Max.: 100,0	68,7 (62,8-80,4) Min.: 53,0 Max.: 86,7	84,4 (79,7-89,6) Min.: 61,0 Max.: 98,9	
FEV ₁ /VC in % vom Soll	99,6 $\pm$ 9,9	90,5 $\pm$ 14,1	104,4 $\pm$ 8,1	<0,001
n= 307 (1 fehlend)	99,7 (93,1-106,6) Min.: 68,0 Max.: 124,6	89,0 (80,3-105,5) Min.: 69,0 Max.: 107,0	104,0 (100,0-109,5) Min.: 79,0 Max.: 124,8	

Raw in kPa*s/L	0,25±0,15	0,36±0,20	0,19±0,09	<0,001*
n=303 (5 fehlend)	0,21 (0,16-0,30)	0,34 (0,17-0,56)	0,17 (0,14-0,22)	
	Min.: 0,07	Min.: 0,16	Min.: 0,05	
	Max.: 1,03	Max.: 0,61	Max.: 0,74	
Raw in % vom Soll	84,1±50,7	120,8±64,7	64,0±31,7	<0,001*
n=303 (5 fehlend)	71,0 (52,0-100,0)	114,5 (57,3-185,3)	57,0 (45,9-75,8)	
	Min.: 23,0	Min.: 55,0	Min.: 18,3	
	Max.: 345,0	Max.: 204,0	Max.: 247,0	
sRaw in kPa*s	0,88±0,43	1,41±0,90	0,67±0,26	<0,001*
n=304 (4 fehlend)	0,76 (0,60-1,05)	1,37 (0,53-2,33)	0,61 (0,49-0,79)	
	Min.: 0,23	Min.: 0,48	Min.: 0,21	
	Max.: 2,62	Max.: 2,41	Max.: 1,71	
sRaw in % vom Soll	84,0±42,3	142,7±98,0	66,1±25,8	<0,001*
n=303 (5 fehlend)	72,0 (56,0-103,1)	134,5 (49,8-242,0)	61,4 (48,8-81,1)	
	Min.: 23,6	Min.: 46,0	Min.: 19,6	
	Max.: 272,0	Max.: 251,0	Max.: 146,0	

3.3.4. Bronchodilatationstest

23 (7,5%) Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zur Bodyplethysmographie einen Bronchodilatationstest zu T1, welcher in 10 (43,5%) Fällen positiv, also mit einer Verbesserung der FEV₁ um mehr als 12% und mehr als 200 ml, ausfiel. In 13 (56,5%) Fällen konnte keine ausreichende Reversibilität der Obstruktion gemessen werden. 6 (46,2%) von diesen Studienteilnehmer erhielten daraufhin die Diagnose einer COPD. Bei den übrigen 7 (53,8%) Studienteilnehmer wurde ein Asthma bronchiale diagnostiziert, wovon 3 (42,9%) bei der Nachuntersuchung einen pathologischen Bronchoprovokationstest aufwiesen. Bei den anderen 4 Studienteilnehmern (57,1%) wurde ein Asthma bronchiale aufgrund klinischer Gesichtspunkte diagnostiziert.

3.3.5. Bronchoprovokationstest

285 (92,5%) Studienteilnehmer erhielten zu T1 einen Bronchoprovokationstest, wovon sich in 113 (39,6%) Fällen ein pathologisches Ergebnis ergab. Die genaue Verteilung der Häufigkeit der einzelnen Kriterien für ein positives Testergebnis ist in folgender Abbildung dargestellt (Abbildung 6).

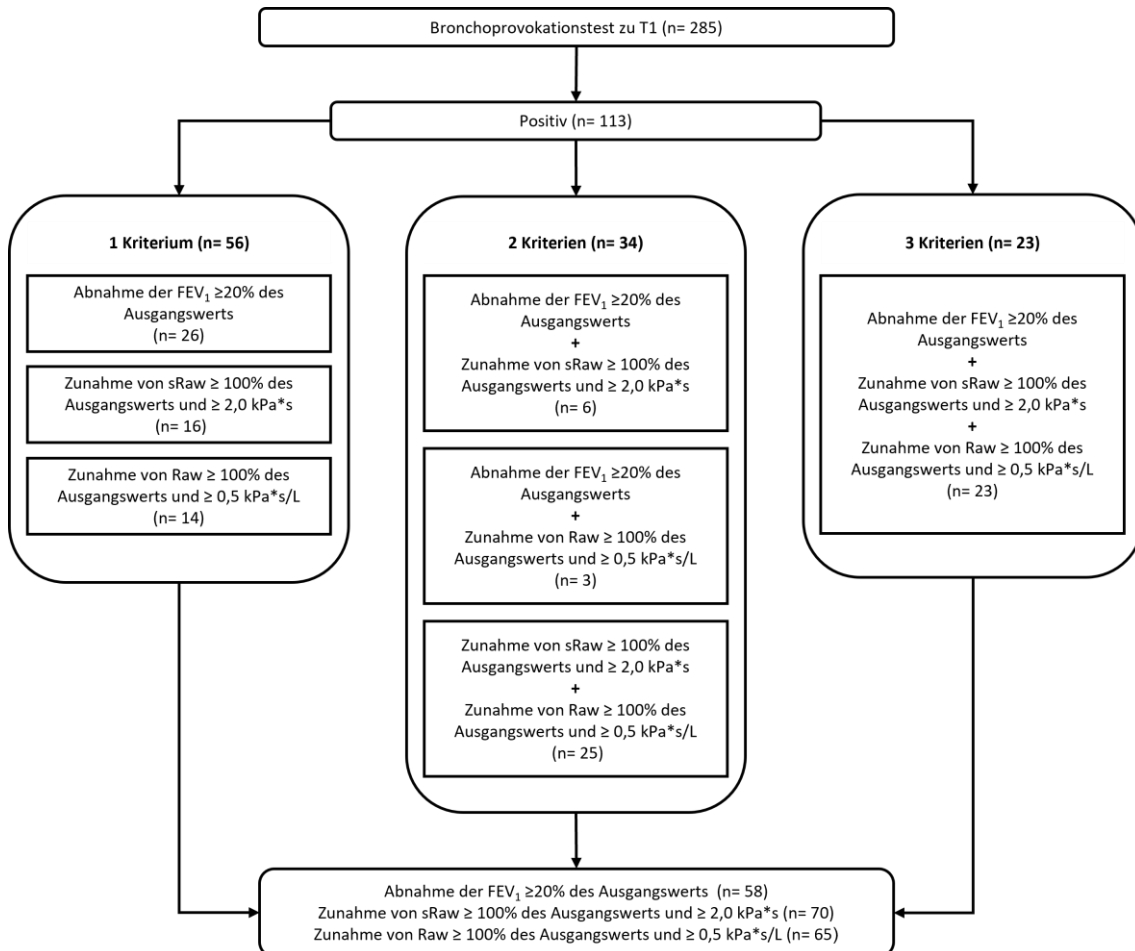


Abbildung 6: Ergebnisse des Bronchoprovokationstests zu T1

Von den 113 pathologischen Ergebnissen wurden 5 (4,4%) in Stufe 1 mit einer kumulativen Provokationsdosis (PD) von 15 µg, 20 (17,7%) in Stufe 2 (PD = 60 µg), 31 (27,4%) in Stufe 3 (PD = 240 µg) und 57 (50,4%) in Stufe 4 (PD = 960 µg) des Bronchoprovokationstests ermittelt. In 13 (11,5%) Fällen kam es zu einer Abweichung der festgelegten Provokationsdosis von Methacholin in den jeweiligen Stufen. Diese Abweichung betrug jedoch durchschnittlich nur 6,3±23,5 µg.

3.3.6. FeNO-Messung

Bei allen 308 Studienteilnehmern erfolgte zu T1 eine FeNO-Messung nach durchschnittlich 1,7 und maximal 7 Versuchen. Der Mittelwert von FeNO zu T1 betrug $29,0 \pm 27,7$ ppb und der Median 20,0 ppb (IQR 14,0-33,0). Entsprechend der Verteilung der Werte im Histogramm zeigte sich eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung (Abbildung 7), sodass im Folgenden insbesondere der Median und Interquartilsabstand (IQR) verwendet wurde.

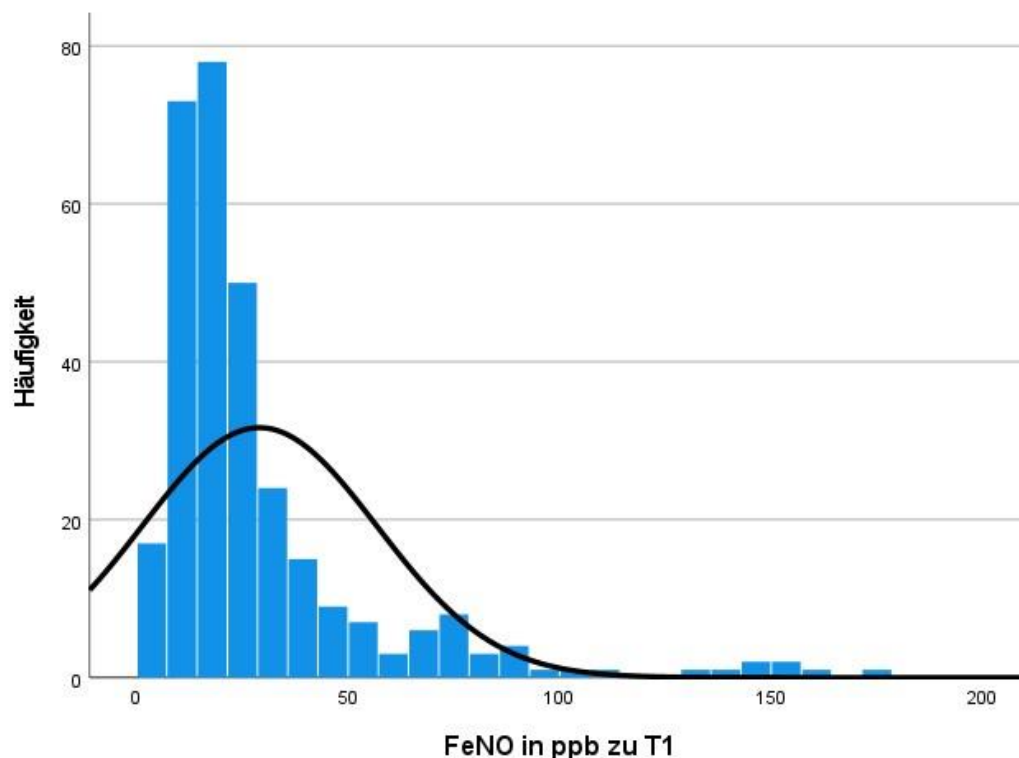


Abbildung 7: Verteilung der FeNO-Messwerte in der gesamten Studienpopulation zu T1. Histogramm (blau), Normalverteilungskurve (schwarz)

Bezogen auf die einzelnen Diagnosegruppen zeigten sich deutliche Unterschiede in Bezug auf FeNO (Tabelle 9). So hatten Studienteilnehmer mit Asthma bronchiale deutlich höhere FeNO-Werte mit im Median 27,0 ppb (IQR 15,5-49,0) als Studienteilnehmer ohne OAD mit 16,0 ppb (11,0-23,5) und Studienteilnehmer mit COPD mit 15,0 ppb (11,5-25,8) ($p < 0,001$).

Tabelle 9: FeNO-Messwerte nach Diagnose zu T1. Anzahl n, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median (1.Quartil - 3.Quartil), Minimum (Min.), Maximum (Max.), p-Wert berechnet mit Kruskal-Wallis-Test.

	Asthma	COPD	Keine OAD	p-Wert
FeNO	38,5 $\pm$ 27,0	18,5 $\pm$ 10,0	18,7 $\pm$ 14,3	<0,001
in ppb	27,0 (15,5-49,0)	15,0 (11,5-25,8)	16,0 (11,0-23,5)	
zu T1	Min.: 5	Min.: 10	Min.: <5 (2)	
	Max.: 175	Max.: 37	Max.: 144	

Bei genauerer Betrachtung der Einzelwerte im Boxplot-Diagramm fällt zudem auf, dass Studienteilnehmer mit Asthma bronchiale auch mehr Extremwerte, insbesondere bei höheren FeNO-Werten, zeigten (Abbildung 8). Dies zeigte sich auch in den im Vergleich zu den anderen Gruppen größeren Interquartilsabstand (Tabelle 9).

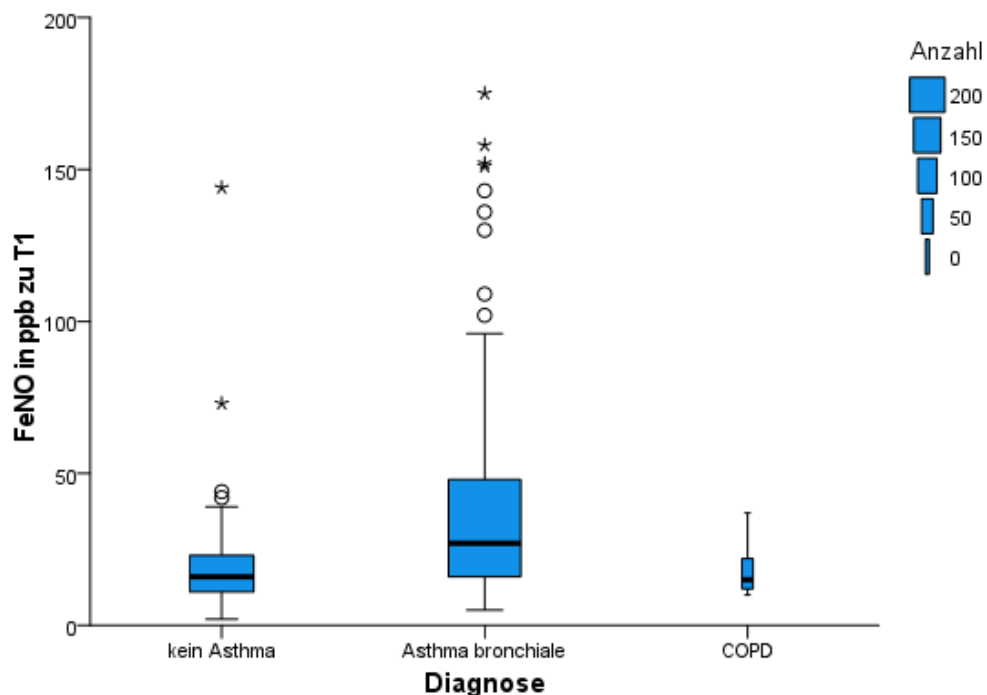


Abbildung 8: Box-Plot mit Verteilung der FeNO-Messwerte nach Diagnose zu T1.

Eine multiple Regression mit $\log_{10}$ -transformierten FeNO-Werten ergab für das Alter ($p=0,351$) und Körpergröße ($p=0,754$) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die FeNO-Werte. Für das Geschlecht wurde jedoch ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,003$) festgestellt. Im Durchschnitt erzielten männliche Studienteilnehmer einen FeNO-Wert von $36,4 \pm 32,4$ ppb und Frauen von $24,2 \pm 23,0$ ppb.

Mögliche, zusätzliche Einflussfaktoren auf die Messung wurden in einem separaten Fragebogen erfasst. So gaben 30 (9,7%) Studienteilnehmer an, sich in den letzten 2 Stunden vor der Messung körperlich belastet zu haben. Dies wurde in 22 (73,3%) Fällen als Fahrradfahren spezifiziert. 14 (4,5%) Studienteilnehmer nahmen eine nitratreiche Mahlzeit vor der Messung zu sich. Diese lag mit durchschnittlich $4,5 \pm 1,1$ Stunden außerhalb der in den Ausschlusskriterien definierten < 3 Stunden. Zudem gaben 179 (58,1%) Studienteilnehmer an, vor der Untersuchung Kaffee getrunken zu haben. Dies erfolgte im Durchschnitt $3,4 \pm 2,2$ Stunden zuvor. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die FeNO-Werte bei körperlicher Belastung 2 Stunden vor der Messung ($p = 0,197$), Kaffeekonsum am Untersuchungstag ($p = 0,380$) oder bei nitratreicher Mahlzeit vor der Untersuchung ($p = 0,723$). In einer multiplen Regressionsanalyse mit log10-transformierten FeNO-Werten ergab sich für die Dauer der letzten nitratreichen Mahlzeit ($p = 0,272$) und der Dauer des letzten Kaffeekonsums ($p = 0,724$) ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

3.4. Non-Responder-Analyse

Wie beschrieben konnten 67 Studienteilnehmer weder zu einer Nachuntersuchung in der Praxis noch zu einem Telefoninterview motiviert werden und wurden deshalb final von der Studie ausgeschlossen. Um eine mögliche Stichprobenverzerrung zu erkennen, wurde diese Gruppe mit der eingeschlossenen Gesamtpopulation von 308 Teilnehmern verglichen. Hierbei ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Prävalenz von Asthma ($p = 1,0$), Alter ($p = 0,563$), Geschlecht ($p = 0,146$), BMI ($p = 0,633$), ACQ-Score ($p = 0,857$), FEV_1 ($p = 0,492$), FEV_1/VC ($p = 0,452$) oder FeNO ($p = 0,993$). Bei den relevanten Symptomen eines pfeifenden Atemgeräuschs ($p = 0,062$) und einer allergischen Rhinitis ($p = 0,509$) ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.5. Diagnostische Genauigkeit der FeNO-Messung

3.5.1. FeNO ohne Berücksichtigung der Symptome

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,718 (95%KI 0,661-0,775) (Abbildung 9). Getestet gegen den Referenzwert von 0,5, entsprechend der Winkelhalbierenden im Diagramm, lieferte der Wilcoxon-(Mann-Whitney) -Rangsummen Test ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

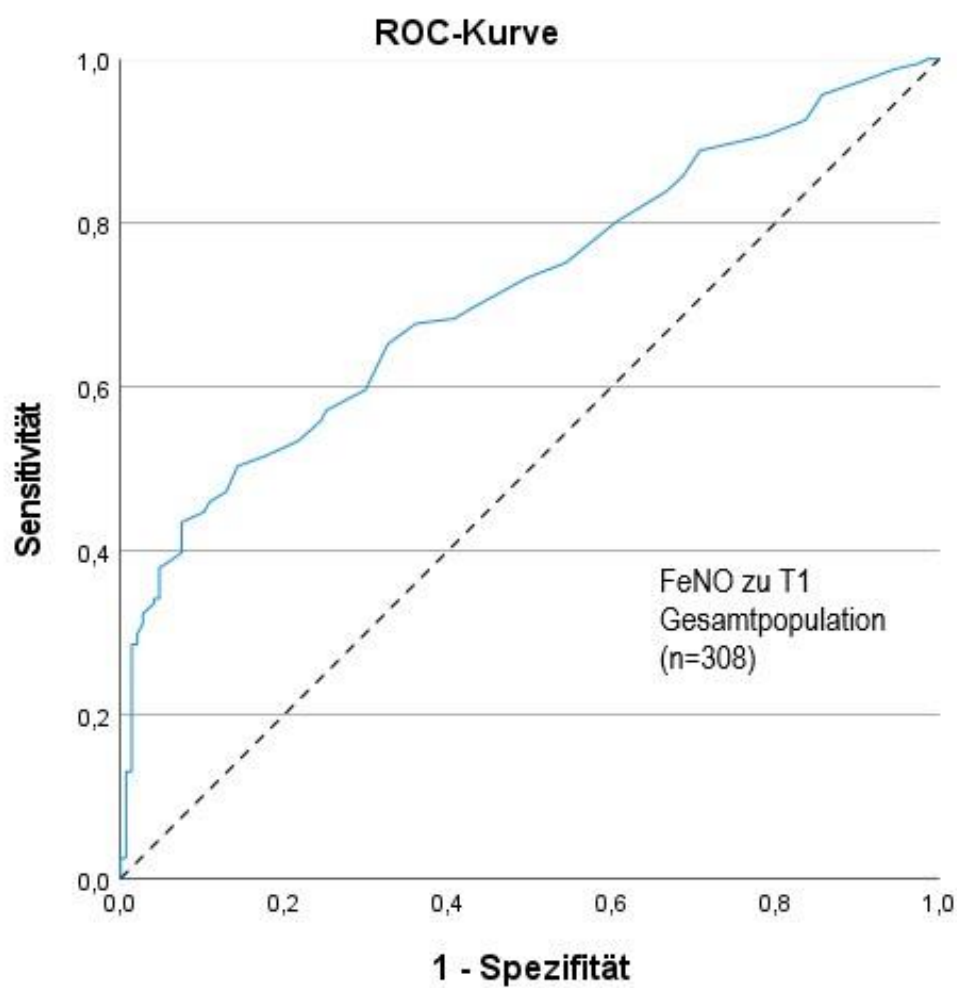


Abbildung 9: ROC-Kurve von FeNO zu T1 in der gesamten Studienpopulation

Darüber hinaus wurden für die einzelnen Cut-Off-Werte Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV) und negativer Vorhersagewert (NPV) berechnet (Tabelle 10). Zudem in der Tabelle mit angegeben sind die Likelihood-Ratios (LR), die diagnostische Odds-Ratio (OR) und der Youden-Index.

Tabelle 10: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten in der gesamten Studienpopulation. Referenzstandard gemäß Studienprotokoll.

FeNO In ppb	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)	Youden- Index	n
>70	0,15 (0,10-0,21)	0,99 (0,95-1,00)	0,92 (0,75-0,99)	0,51(0,45-0,57)	10,96 (2,63-45,56)	0,86 (0,81-0,92)	12,70 (2,95-54,76)	0,14	26
>50	0,24 (0,18-0,32)	0,99 (0,95-1,00)	0,95 (0,83-0,99)	0,54 (0,48-0,60)	17,80 (4,38-72,44)	0,77 (0,70-0,84)	23,18 (5,48-97,95)	0,23	41
>40	0,32 (0,25-0,39)	0,97 (0,93-0,99)	0,93 (0,82-0,98)	0,57 (0,50-0,63)	11,64 (4,31-31,42)	0,70 (0,63-0,78)	16,58 (5,81-47,25)	0,29	55
>37	0,34 (0,27-0,42)	0,96 (0,91-0,98)	0,90 (0,80-0,96)	0,57 (0,51-0,63)	8,37 (3,71-18,86)	0,69 (0,61-0,77)	12,19 (5,06-29,38)	0,30	61
>35	0,37 (0,29-0,45)	0,95 (0,90-0,98)	0,89 (0,79-0,96)	0,58 (0,51-0,64)	7,70 (3,63-16,31)	0,67 (0,59-0,75)	11,57 (5,07-26,37)	0,32	66
>34	0,38 (0,30-0,46)	0,95 (0,90-0,98)	0,90 (0,80-0,96)	0,58 (0,52-0,65)	7,96 (3,76-16,84)	0,65 (0,57-0,74)	12,20 (5,36-27,79)	0,33	68
>33	0,40 (0,32-0,48)	0,93 (0,87-0,96)	0,85 (0,75-0,92)	0,58 (0,52-0,65)	5,31 (2,92-9,67)	0,65 (0,57-0,74)	8,16 (4,09-16,28)	0,32	75
>32	0,42 (0,34-0,50)	0,93 (0,87-0,96)	0,86 (0,76-0,93)	0,59 (0,52-0,66)	5,56 (3,06-10,10)	0,63 (0,55-0,72)	8,81 (4,42-17,56)	0,34	78
>31	0,43 (0,36-0,52)	0,93 (0,87-0,96)	0,86 (0,77-0,93)	0,60 (0,53-0,66)	5,81 (3,20-10,54)	0,61 (0,53-0,70)	9,51 (4,78-18,94)	0,36	81
>30	0,44 (0,36-0,52)	0,91 (0,85-0,95)	0,85 (0,75-0,91)	0,60 (0,53-0,66)	4,99 (2,88-8,62)	0,61 (0,53-0,71)	8,13 (4,25-15,56)	0,35	84
>26	0,50 (0,42-0,58)	0,86 (0,79-0,91)	0,79 (0,70-0,87)	0,61 (0,54-0,68)	3,52 (2,30-5,39)	0,58 (0,49-0,69)	6,08 (3,48-10,59)	0,36	102
>25	0,52 (0,44-0,59)	0,82 (0,75-0,88)	0,76 (0,67-0,84)	0,61 (0,54-0,68)	2,91 (1,99-4,26)	0,59 (0,49-0,70)	4,95 (2,93-8,37)	0,34	109
>22	0,57 (0,49-0,65)	0,75 (0,67-0,82)	0,71 (0,63-0,79)	0,61 (0,54-0,69)	2,27 (1,67-3,09)	0,57 (0,47-0,70)	3,96 (2,44-6,44)	0,32	129
>21	0,60 (0,52-0,67)	0,70 (0,62-0,77)	0,69 (0,60-0,76)	0,61 (0,54-0,69)	1,99 (1,51-2,63)	0,58 (0,46-0,71)	3,46 (2,15-5,55)	0,30	140
>20	0,65 (0,57-0,73)	0,67 (0,59-0,75)	0,69 (0,61-0,76)	0,64 (0,56-0,71)	2,00 (1,54-2,59)	0,52 (0,41-0,66)	3,87 (2,41-6,21)	0,33	153
>16	0,73 (0,66-0,80)	0,50 (0,42-0,59)	0,62 (0,54-0,69)	0,63 (0,54-0,72)	1,48 (1,22-1,78)	0,53 (0,39-0,72)	2,78 (1,73-4,48)	0,24	191
>12	0,86 (0,79-0,91)	0,31 (0,24-0,39)	0,58 (0,51-0,64)	0,67 (0,54-0,78)	1,25 (1,10-1,42)	0,46 (0,29-0,71)	2,73 (1,56-4,80)	0,17	239

Dabei lieferte der für die Primärhypothese relevante Cut-Off Wert von FeNO > 50 ppb eine Sensitivität von 24% (95%KI 18-32), eine Spezifität von 99% (95%KI 95-100), einen PPV von 95% (95%KI 83-99) sowie einen NPV von 54% (95%KI 48-60). Die Spezifität war entsprechend der Hypothese im exakten, zweiseitigen Binomialtest statistisch signifikant größer als der Referenzwert von 90% ($p < 0,001$). Zudem war diese mit 99% auch größer als die postulierten 95%. Die Sensitivität ist mit 24% geringer ausgefallen als die postulierten 35%. Die Testung mittels exaktem Binomialtest gegen einen Referenzwert von 20% lieferte kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,20$). Der PPV war bereits ab einem FeNO-Wert > 22 ppb größer als 70%, also schon deutlich früher als der in der Sekundärhypothese postulierten > 33 ppb, jedoch ohne Berücksichtigung der Symptome. Zur weiteren Beurteilung der Diskriminationsfähigkeit wurde der Youden-Index für die einzelnen Cut-Off Werte berechnet. Dabei lieferte ein FeNO-Wert von > 31 ppb (Youden-Index= 0,35995) und FeNO > 26 ppb (Youden-Index= 0,36024) mit einem Youden-Index von 0,36 die höchsten Werte. Der Cut-off von FeNO > 31 ppb resultierte mit 86% (95%KI 77-93) in einen größeren PPV als der Cut-off von FeNO > 26 ppb mit 79% (95%KI 70-87). Der NPV von FeNO > 31 ppb war mit 60% (95%KI 53-66) jedoch etwas kleiner als der NPV von FeNO > 26 ppb mit 61% (95%KI 54-68).

Bei einer Vortestwahrscheinlichkeit entsprechend der beschriebenen Prävalenz für Asthma von 52,3% ergab sich bei einem Cut-off von FeNO > 50 ppb ein positiver Vorhersagewert von 95,1% für ein Asthma bronchiale mit einer positiven Likelihood-Ratio (LR+) von 17,80. War das Testergebnis negativ ergab sich eine Nachtestwahrscheinlichkeit von 45,7% an einem Asthma bronchiale zu leiden bzw. ein negativer Vorhersagewert (NPV) von 54,3%. Die negative Likelihood-Ratio (LR-) betrug hierbei 0,77. Entsprechend lassen sich bei anderen Vortestwahrscheinlichkeiten die Nachtestwahrscheinlichkeiten für ein Asthma bronchiale über das in Abbildung 10 dargestellte Fagan Nomogramm ableiten.

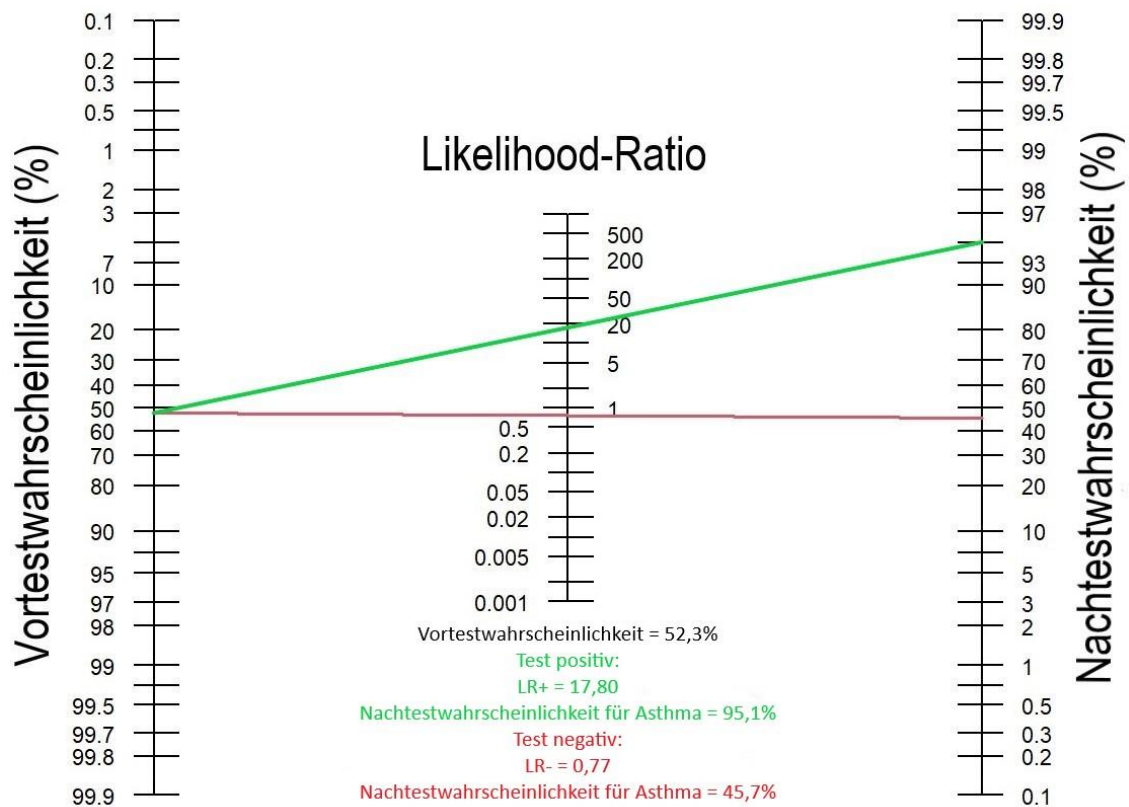


Abbildung 10: Fagan-Nomogramm zur Bestimmung der Nachtestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthmas bei Messung von FeNO bei einem Cut-off von FeNO > 50 ppb.

Entsprechend des in der Studie verwendeten Referenzstandards war die Kombination aus apparativen Untersuchungsergebnissen der Lungenfunktion und der klinischen Symptomatik für eine Asthma-Diagnose entscheidend. Die obigen Analysen schließen neben den 132 apparativ als pathologisch verifizierten Diagnosen auch 29 rein klinisch gestellte Asthma Diagnosen ein. Zudem wurden 5 Studienteilnehmer mit pathologischen Bronchoprovokationstest in die Gruppe der Nicht-Asthmatiker eingeordnet. Somit wurde in insgesamt 34 (11,0%) Fällen die finale Diagnose aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt und widersprach formell dem Ergebnis der apparativen Untersuchung. Wie in der Methodik bereits beschrieben kann die Diagnostik abhängig vom Referenzstandard variieren. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Diagnosestellung im Expertenkomitee wäre denkbar. Dementsprechend wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche eine apparative Verifizierung der Diagnose obligatorisch voraussetzte und somit rein klinisch gestellte Diagnosen ausschloss. Zudem wurde diese für verschiedene Cut-off-Werte im Bronchoprovokationstest durchgeführt (Tabelle 11). Die Interpretation der Ergebnisse der Lungenfunktion erfolgte entsprechend dem Referenzstandard der Studie.

Tabelle 11: Vergleich der diagnostischen Kennzahlen für FeNO > 50 ppb bei Modifikation des Referenzstandards und Anpassung des Cut-offs im Bronchoprovokationstest.
PD = Provokationsdosis in µg Methacholin.

Cut-off-Stufe	P_(Vortest) in %	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)	AUC (95%KI)
Bronchoprovokation									
Cut-off: Stufe 4	42,9	0,27 (0,20-0,36)	0,97 (0,94-0,99)	0,88 (0,74-0,95)	0,64 (0,62-0,66)	9,60 (3,87-23,80)	0,75 (0,67-0,83)	12,83 (4,87-33,77)	0,715 0,655-0,775
PD (kumulativ) = 960 µg									
Cut-off: Stufe 3	24,7	0,37 (0,26-0,49)	0,94 (0,91-0,97)	0,68 (0,54-0,80)	0,82 (0,79-0,84)	6,57 (3,59-12,04)	0,67 (0,56-0,80)	9,83 (4,74-20,36)	0,719 0,647-0,792
PD (kumulativ) = 240 µg									
Cut-off: Stufe 2	13,3	0,39 (0,24-0,56)	0,91 (0,86-0,94)	0,39 (0,27-0,52)	0,91 (0,88-0,93)	4,17 (2,44-7,11)	0,67 (0,53-0,86)	6,20 (2,92-13,12)	0,749 0,664-0,834
PD (kumulativ) = 60 µg									
Cut-off: Stufe 1	6,2	0,37 (0,16-0,62)	0,88 (0,84-0,92)	0,17 (0,10-0,29)	0,96 (0,94-0,97)	3,13 (1,61-6,11)	0,72 (0,51-1,01)	4,38 (1,62-11,87)	0,740 0,613-0,868
PD (kumulativ) = 15 µg									

Bei beschriebener Modifikation des Referenzstandards ergab sich daher bei gleichem Cut-off wie im Studienprotokoll (Stufe 4) eine Vortestwahrscheinlichkeit von 42,9% statt 52,3%. Die AUC fiel mit 0,715 (95%KI 0,655-0,775) etwas geringer aus. Bei einem Cut-off von FeNO >50 ppb ergab sich eine höhere Sensitivität von 27% (95%KI 20-36), eine geringere Spezifität von 97% (95%KI 94-99), ein niedrigerer PPV von 88% (95%KI 74-95) sowie ein höherer NPV von 64% (95%KI 62-66). Verwendete man unterschiedliche Cut-off-Werte als pathologische Stufe des Bronchoprovokationstests, fiel auf, dass die AUC mit sinkenden Cut-off bis zur Provokationsstufe 2 zunahm (Tabelle 11). Des Weiteren zeigte sich eine zunehmende Sensitivität bis zum Cut-off der Provokationsstufe 2 und eine Abnahme der Spezifität mit fallendem Cut-off-Wert. Der PPV nahm mit fallendem Cut-off ebenfalls ab, der NPV nahm zu. Wichtig ist hierbei zu berücksichtigen, dass PPV und NPV abhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit sind und diese bei verändertem Cut-off deutlich geringer ausfiel als beim verwendeten Referenzstandard der Studie.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse erfolgte die Anwendung multipler Regressionsmodelle, welche die Einflussfaktoren Alter, Größe, Atopie, Rauchen und Atemwegsinfektion beinhalteten (Dressel et al., 2008; Karrasch et al., 2011). Dabei betrug die AUC unter Verwendung der Referenzgleichung von Dressel et al. 0,718 (95%KI 0,661-0,774; $p < 0,001$) und war damit nahezu identisch mit der primären Analyse. Die AUC unter Verwendung der Gleichung von Karrasch et al. lag bei 0,713 (95%KI 0,656-0,770; $p < 0,001$).

3.5.2. FeNO bei Vorliegen von allergischer Rhinitis und pfeifendem Atemgeräusch

Von den 308 Studienteilnehmern gaben 66 (21,4%) Studienteilnehmer an sowohl gehäuft an einer allergischen Rhinitis zu leiden als auch ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich festgestellt zu haben. 49 (74,2%) dieser Studienteilnehmer wurden mit einem Asthma bronchiale diagnostiziert. Die ROC-Analyse aus der Kombination von FeNO mit allergischer Rhinitis und einem pfeifenden Atemgeräusch ergab eine AUC von 0,777 (95%KI 0,762-0,829). Die AUC war somit größer als bei alleiniger Berücksichtigung der FeNO-Messung. (Abbildung 11).

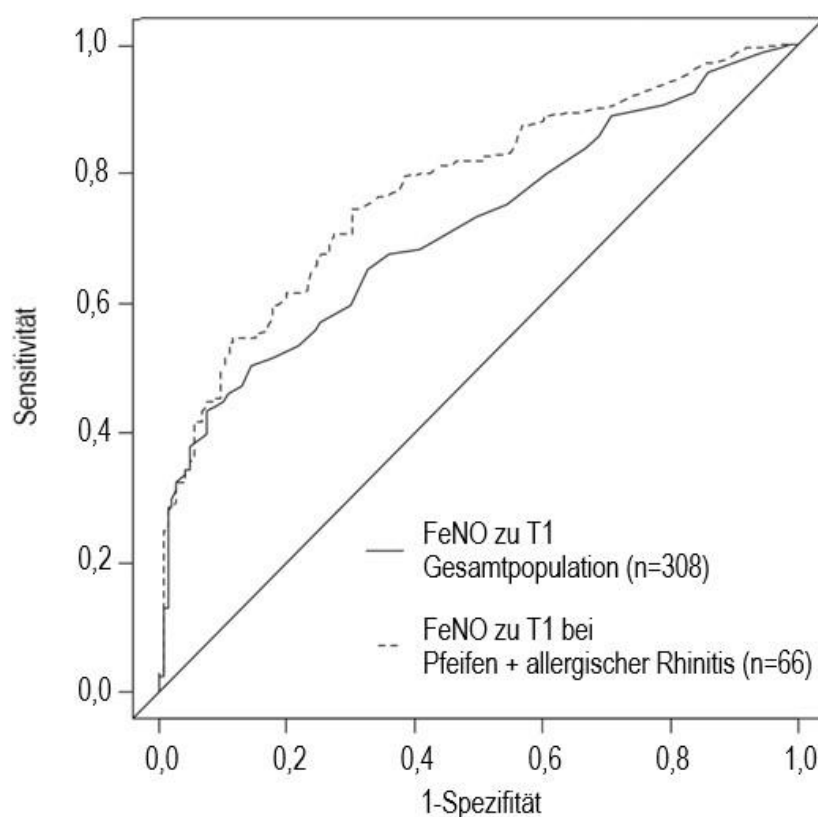


Abbildung 11: Vergleich der ROC-Kurven von FeNO allein mit FeNO in Kombination mit den Symptomen: pfeifendes Atemgeräusch und allergische Rhinitis (Subpopulation).

Entsprechend der Primärhypothese wurden die diagnostischen Kennzahlen und der Youden-Index bei verschiedenen Cut-off-Werten für die Gruppe der Patienten mit allergischer Rhinitis und pfeifendem Atemgeräusch berechnet (Tabelle 12). Der höchste Wert konnte hierbei mit 0,45 bei einem FeNO-Wert > 34 ppb ermittelt werden. Hier betrug die Sensitivität 45% (95%KI 31-60), die Spezifität 100% (95%KI 80-100), der PPV 100% (95%KI 85-100) und der NPV 39% (95%KI 24-55).

Tabelle 12: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten in der Subpopulation mit pfeifendem Atemgeräusch und allergischer Rhinitis (n=66).
Referenzstandard gemäß Studienprotokoll, ∞ = unendlich

FeNO In ppb	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)	Youden- Index	n
>50	0,27 (0,15-0,41)	1,00 (0,80-1,00)	1,00 (0,75-1,00)	0,32 (0,20-0,46)	∞	0,73 (0,62-0,87)	∞	0,27	13
>35	0,43 (0,29-0,58)	1,00 (0,80-1,00)	1,00 (0,84-1,00)	0,38 (0,24-0,53)	∞	0,57 (0,45-0,73)	∞	0,43	21
>34	0,45 (0,31-0,60)	1,00 (0,80-1,00)	1,00 (0,85-1,00)	0,39 (0,24-0,55)	∞	0,55 (0,43-0,71)	∞	0,45	22
>33	0,49 (0,34-0,64)	0,88 (0,64-0,99)	0,92 (0,75-0,99)	0,38 (0,23-0,54)	4,16 (1,10-15,79)	0,58 (0,42-0,80)	7,20 (1,49-34,89)	0,37	26
>32	0,51 (0,36-0,66)	0,88 (0,64-0,99)	0,93 (0,76-0,99)	0,38 (0,23-0,55)	4,34 (1,15-16,40)	0,56 (0,40-0,78)	7,81 (1,61-37,86)	0,39	27
>31	0,53 (0,38-0,67)	0,88 (0,64-0,99)	0,93 (0,76-0,99)	0,39 (0,24-0,57)	4,51 (1,19-17,02)	0,53 (0,38-0,75)	8,48 (1,75-41,10)	0,41	28
>30	0,55 (0,40-0,69)	0,88 (0,64-0,99)	0,93 (0,77-0,99)	0,41 (0,25-0,58)	4,68 (1,24-17,64)	0,51 (0,36-0,73)	9,20 (1,90-44,65)	0,43	29
>28	0,55 (0,40-0,69)	0,82 (0,57-0,96)	0,90 (0,73-0,98)	0,39 (0,23-0,57)	3,12 (1,08-8,99)	0,55 (0,37-0,80)	5,72 (1,46-22,50)	0,37	30
>26	0,57 (0,42-0,71)	0,82 (0,57-0,96)	0,90 (0,74-0,98)	0,40 (0,24-0,58)	3,24 (1,13-9,30)	0,52 (0,35-0,77)	6,22 (1,58-24,47)	0,39	31
>25	0,59 (0,44-0,73)	0,76 (0,50-0,93)	0,88 (0,72-0,97)	0,39 (0,23-0,58)	2,52 (1,04-6,11)	0,53 (0,35-0,82)	4,71 (1,34-16,57)	0,36	33
>20	0,71 (0,57-0,83)	0,71 (0,44-0,90)	0,88 (0,73-0,96)	0,46 (0,27-0,67)	2,43 (1,14-5,18)	0,40 (0,24-0,69)	6,00 (1,78-20,19)	0,42	40

Bei dem a priori festgelegten Cut-off Wert von FeNO > 33 ppb betrug die Sensitivität 49% (95%KI 34-64), die Spezifität 88% (95%KI 64-99), der PPV 92% (95%KI 75-99) und der NPV 38% (95%KI 23-54). Somit war der PPV von 92% deutlich höher als der in der Hypothese postulierte PPV von $\geq 70\%$ ($p = 0,001$). Bereits die Vortestwahrscheinlichkeit von Asthma bronchiale betrug hier 74,2%. Bei dieser Vortestwahrscheinlichkeit ergab sich für FeNO > 33 ppb und einem positiven Testergebnis ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 92,3% für ein Asthma bronchiale. Die positive Likelihood-Ratio (LR+) betrug hierbei 4,16. War das Testergebnis negativ ergab sich eine Nachtestwahrscheinlichkeit von 62,5% für ein Asthma bronchiale bzw. ein negativer Vorhersagewert (NPV) von 37,5%. Die negative Likelihood-Ratio (LR-) betrug hierbei 0,58. Entsprechend lässt sich bei anderen Vortestwahrscheinlichkeiten die Nachtestwahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale über das in Abbildung 12 dargestellte Fagan Nomogramm herleiten.

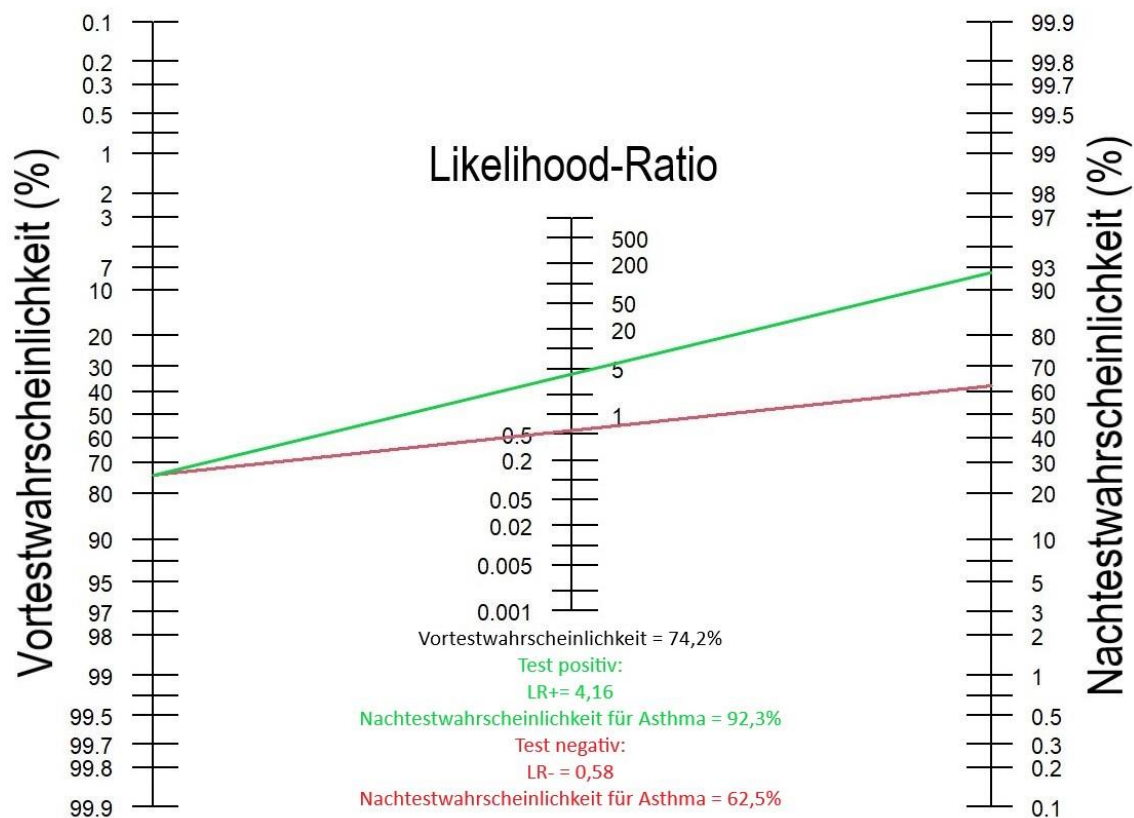


Abbildung 12: Fagan-Nomogramm zur Bestimmung der Nachtestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Asthmas bei Messung von FeNO und Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräuschs und allergischer Rhinitis bei Cut-off: FeNO > 33 ppb.

3.6. Prädiktion der ICS-Responsivität

3.6.1. Prädiktion der ICS-Responsivität entsprechend dem Studienprotokoll

In 176 Fällen wurde von den Pneumologen ein inhalatives Corticosteroid (ICS) verordnet. In 126 Fällen gab der Studienteilnehmer an ein ICS erhalten zu haben bzw. innerhalb des Zeitraums jemals genutzt zu haben und in lediglich 83 Fällen wurde angegeben, dass das ICS auch bis zur Follow-Up Untersuchung zu T2 verwendet wurde. Von diesen 83 Studienteilnehmern lag in 68 Fällen sowohl ein vollständiger Verlauf der Lungenfunktion, des ACQs und der FeNO-Messung vor. Entsprechend waren diese 68 Studienteilnehmer auch Gegenstand der Analyse der ICS-Responsivität.

Bei dieser Subpopulation zeigte sich eine Zunahme der FEV₁, FEV₁ in % vom Soll sowie der Toleranz im Bronchoprovokationstest im Verlauf. Der Tiffeneau-Index, FeNO und der ACQ-Summenscore nahmen im Verlauf von T1 zu T2 ab (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse relevanter Parameter zur Bestimmung der ICS-Responsivität zu T1, T2 und im Verlauf in Subpopulation zur ICS-Responsivitäts-Analyse (n= 68). Anzahl n, Mittelwert ± Standardabweichung, Median (1.Quartil - 3.Quartil), p-Werte berechnet mit Wilcoxon-Rangsummen-Test.

Parameter	T1	T2	Δ (T2 – T1)	p-Wert
FEV ₁	3,19±1,04	3,31±1,08	0,13±0,25	<0,001
in l	3,06 (2,34-3,75)	3,18 (2,57-3,82)	0,12 (-0,06-0,31)	
FEV ₁	91,32±14,26	95,03±14,00	3,71±7,39	<0,001
in % vom Soll	91,20 (80,0-101,5)	96,00 (85,33-104,98)	4,30 (-1,98-7,75)	
FEV ₁ /VC	79,58±8,82	79,42±8,76	-0,16±5,68	0,716
in %	80,34 (73,37-85,27)	80,84 (75,56-84,62)	0,97 (-3,44-3,56)	
Pathologische	3,67±1,24	3,71±0,78	0,71±1,15	0,555
Provokationsstufe	4,00 (3,00-5,00)	4,00 (4,00-4,00)	1,00 (0,00-1,00)	
(17 fehlend)				
FeNO	42,28±35,57	30,94±29,07	-11,34±27,84	0,002
in ppb	29,5 (15,25-63,50)	23,00 (15,00-34,75)	-3,00 (-21,75-3,00)	
ACQ-Summenscore	1,31±0,92	0,93±0,70	-0,38±0,90	0,001
	1,25 (0,67-1,96)	0,67 (0,50-1,33)	-0,33 (-0,96-0,17)	

Von den 68 Studienteilnehmern sprachen 48 (70,6%) auf eine Behandlung mit ICS an (responsiv). Bezogen auf die einzelnen Kriterien verbesserte sich bei 11 Studienteilnehmern die FEV₁ um > 12% und > 200ml, bei 31 verbesserte sich der ACQ um mindestens 0,5 Punkte und bei 27 Patienten nahm die Toleranz im Bronchoprovokationstest um mindestens eine Stufe zu.

Studienteilnehmer, welche auf eine Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden ansprachen (ICS-Respondern), zeigten in der Verlaufsdagnostik eine statistisch signifikant größere Zunahme der FEV₁, FEV₁ in % vom Soll, des Tiffeneau-Index (FEV₁/VC) sowie der Toleranz im Bronchoprovokationstest im Vergleich zu Studienteilnehmern, welche nicht auf eine ICS-Behandlung ansprachen (ICS-Non-Responder) (Tabelle 14). Im ACQ-Summenscore zeigte sich eine statistisch signifikant größere Abnahme bei ICS-Respondern im Vergleich zu ICS-Non-Respondern (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verlaufsergebnisse relevanter Parameter in Abhängigkeit der ICS-Responsivität (n= 68).
Mittelwert ± Standardabweichung, Median (1.Quartil - 3.Quartil), p-Werte berechnet mit Mann-Whitney-U-Test.

ICS-Responsivität nach Studienprotokoll:			
Mindestens 1 Kriterium:			
• Zunahme der FEV₁ um mehr als 12% und um mehr als 200 ml in der Bodyplethysmographie • Zunahme der Toleranz um eine Stufe im Bronchoprovokationstest • Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im ACQ			
Δ (T2 – T1)	ICS-Responder (n= 48)	ICS-Non-Responder (n= 20)	p-Wert
FEV ₁ in l	0,17±0,26 0,15 (0,02-0,38)	0,01±0,18 -0,01 (-0,15-0,17)	0,016
FEV ₁ in % vom Soll	5,28±7,61 5,00 (0,23-9,95)	-0,07±5,28 0,00 (-5,53-4,99)	0,005
FEV ₁ /VC in %	0,97±5,39 1,72 (-1,62-4,10)	-2,89±5,56 -3,16 (-6,56-1,10)	0,005
Pathologische Provokationsstufe (17 fehlend)	0,95±1,15 1,00 (0,00-2,00)	-0,18±0,60 0,00 (0,00-0,00)	<0,001
FeNO in ppb	-14,77±30,54 -4,50 (-28,00-3,00)	-3,10±18,05 -2,00 (-8,25-3,00)	0,215
ACQ-Summenscore	-0,59±0,95 -0,50 (-1,17-0,00)	0,11±0,51 0,00 (-0,17-0,17)	<0,001

In der ROC-Analyse zur Prädiktion der ICS-Responsivität durch FeNO ergab sich eine AUC von 0,525 (95%KI 0,373-0,676) ($p=0,752$) (Abbildung 13).

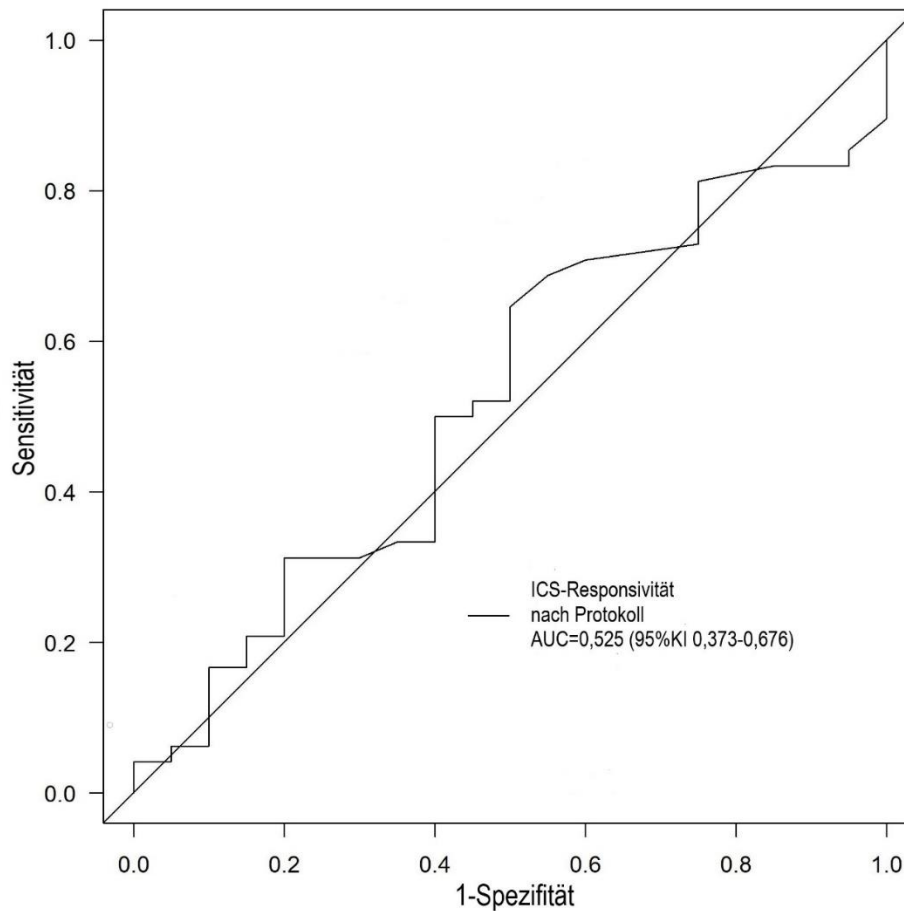


Abbildung 13: ROC-Kurve zur Prädiktion der ICS-Responsivität mit FeNO gemäß Studienprotokoll.

Bei einem FeNO- Wert > 33 ppb ergab sich eine Sensitivität von 44% (95%KI 29-59), eine Spezifität von 60% (95%KI 36-81), ein PPV von 72% (95%KI 53-87) und ein NPV von 31% (95%KI 17-48) (Tabelle 16). Der PPV betrug zwar 72% und entsprechend der Hypothese mindestens 70%, jedoch war das Ergebnis statistisch nicht signifikant ($p=1,0$). Dies ist letztlich auf die hohe Vortestwahrscheinlichkeit von 70,6% zurückzuführen. Darüber hinaus war mit steigendem FeNO-Wert keine durchgehend kontinuierliche Veränderung der Gütekriterien erkennbar (Tabelle 15). Die Bestimmung eines sinnvollen Cut-offs war demnach nicht möglich.

Tabelle 15: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten der in die ICS-Analyse eingeschlossenen Teilnehmer (n= 68). Referenzstandard gemäß Studienprotokoll

FeNO in ppb	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)	Youden -index	n
>52	0,31 (0,19-0,46)	0,80 (0,56-0,94)	0,79 (0,54-0,94)	0,33 (0,20-0,48)	1,56 (0,59-4,13)	0,86 (0,64-1,15)	1,82 (0,52-6,37)	0,11	19
>50	0,31 (0,19-0,46)	0,75 (0,51-0,91)	0,75 (0,51-0,91)	0,31 (0,19-0,46)	1,25 (0,53-2,98)	0,92 (0,67-1,26)	1,36 (0,42-4,45)	0,06	20
>48	0,31 (0,19-0,46)	0,75 (0,51-0,91)	0,75 (0,51-0,91)	0,31 (0,19-0,46)	1,25 (0,53-2,98)	0,92 (0,67-1,26)	1,36 (0,42-4,45)	0,06	20
>47	0,31 (0,19-0,46)	0,70 (0,46-0,88)	0,71 (0,48-0,89)	0,30 (0,17-0,45)	1,04 (0,47-2,30)	0,98 (0,70-1,39)	1,06 (0,34-3,30)	0,01	21
>46	0,31(0,19-0,46)	0,70 (0,46-0,88)	0,71 (0,48-0,89)	0,30 (0,17-0,45)	1,04 (0,47-2,30)	0,98 (0,70-1,39)	1,06 (0,34-3,30)	0,01	21
>43	0,33 (0,20-0,48)	0,65 (0,41-0,85)	0,70 (0,47-0,87)	0,29 (0,16-0,44)	0,95 (0,46-1,95)	1,03 (0,70-1,50)	0,93 (0,31-2,78)	-0,02	23
>39	0,33 (0,20-0,48)	0,60 (0,36-0,81)	0,67 (0,45-0,84)	0,27 (0,15-0,43)	0,83 (0,43-1,63)	1,11 (0,74-1,67)	0,75 (0,26-2,20)	-0,07	24
>36	0,35 (0,22-0,51)	0,60 (0,36-0,81)	0,68 (0,46-0,85)	0,28 (0,15-0,44)	0,89 (0,46-1,71)	1,08 (0,71-1,63)	0,82 (0,28-2,40)	-0,05	25
>35	0,40 (0,26-0,55)	0,60 (0,36-0,81)	0,70 (0,50-0,86)	0,29 (0,16-0,46)	0,99 (0,52-1,88)	1,01 (0,66-1,54)	0,98 (0,34-2,85)	0,00	27
>34	0,42 (0,28-0,57)	0,60 (0,36-0,81)	0,71 (0,51-0,87)	0,30 (0,17-0,47)	1,04 (0,55-1,96)	0,97 (0,63-1,50)	1,07 (0,37-3,10)	0,02	28
>33	0,44 (0,29-0,59)	0,60 (0,36-0,81)	0,72 (0,53-0,87)	0,31 (0,17-0,48)	1,09 (0,59-2,04)	0,94 (0,61-1,45)	1,17 (0,40-3,37)	0,04	29
>32	0,50 (0,35-0,65)	0,60 (0,36-0,81)	0,75 (0,57-0,89)	0,33 (0,19-0,51)	1,25 (0,68-2,29)	0,83 (0,53-1,32)	1,50 (0,52-4,32)	0,10	32
>31	0,50 (0,35-0,65)	0,55 (0,32-0,77)	0,73 (0,54-0,87)	0,31 (0,17-0,49)	1,11 (0,63-1,95)	0,91 (0,56-1,48)	1,22 (0,43-3,48)	0,05	33
>28	0,52 (0,37-0,67)	0,55 (0,32-0,77)	0,74 (0,56-0,87)	0,32 (0,17-0,51)	1,16 (0,66-2,02)	0,87 (0,53-1,43)	1,33 (0,47-3,79)	0,07	34
>27	0,52 (0,37-0,67)	0,50 (0,27-0,73)	0,71 (0,54-0,85)	0,30 (0,16-0,49)	1,04 (0,62-1,74)	0,96 (0,57-1,63)	1,09 (0,38-3,09)	0,02	35
>20	0,69 (0,54-0,81)	0,45 (0,23-0,68)	0,75 (0,60-0,87)	0,38 (0,19-0,59)	1,25 (0,81-1,94)	0,69 (0,37-1,32)	1,80 (0,62-5,26)	0,14	44
>15	0,75 (0,60-0,86)	0,25 (0,09-0,49)	0,71 (0,56-0,83)	0,29 (0,10-0,56)	1,00 (0,74-1,35)	1,00 (0,41-2,47)	1,00 (0,30-3,34)	0,00	51

3.6.2. Prädiktion der ICS-Responsivität im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die Kriterien für ICS-Responsivität, wie in 2.5.2 beschrieben, gemäß einer vorangegangenen Studie angepasst (Martin et al., 2016). Zu den im Protokoll definierten Kriterien wurde hierbei die Änderung des FeNO-Wertes im Verlauf zwischen T1 und T2 übernommen. So galt eine Abnahme von FeNO im Verlauf von mindestens 20% des Ausgangswerts bei initialem FeNO Wert von > 50 ppb oder eine Abnahme von mindestens 10 ppb bei initialem FeNO-Wert kleiner gleich 50 ppb als ein zusätzliches Kriterium für ICS-Responsivität (Martin et al., 2016). Dies war bei 22 (32,4%) der 68 Patienten der Fall. Es ist zu beachten, dass im Gegensatz zu dieser Sensitivitätsanalyse in der Vergleichsstudie nach Martin et al keine Bodyplethysmographie verwendet wurde und daher die Atemwegswiderstände nicht in die Beurteilung des Bronchoprovokationstests eingingen (Martin et al., 2016). Außerdem wurde in der Vergleichsstudie ein anderes Dosierungsprotokoll und damit andere Cut-off-Werte für die Methacholin-Dosis bzw. Methacholin-Konzentration, verwendet (Martin et al., 2016). Eine exakte Anpassung konnte retrospektiv nicht erfolgen.

Bei Anpassung der Kriterien für ICS-Responsivität in der Sensitivitätsanalyse sprachen 29 (42,6%) auf die Behandlung mit ICS an (ICS-Responder). ICS-Responder zeigten in der Verlaufsdagnostik eine statistisch signifikant größere Zunahme der FEV₁, FEV₁ in % vom Soll, des Tiffeneau-Index (FEV₁/VC) sowie der Toleranz im Bronchoprovokationstest als Studienteilnehmer, welche nicht auf eine ICS-Behandlung ansprachen (ICS-Non-Responder) (Tabelle 16). Im ACQ-Summenscore und bei der FeNO-Messung zeigte sich eine statistisch signifikant größere Abnahme bei ICS-Respondern im Vergleich zu ICS-Non-Respondern (Tabelle 16).

Ferner zeigten ICS-Responder der Sensitivitätsanalyse eine stärkere Abnahme des FeNO-Wertes in der Verlaufsdagnostik als ICS-Responder nach Studienprotokoll (Tabelle 14 und 16)

Tabelle 16: Verlaufsergebnisse relevanter Parameter in Abhängigkeit der ICS-Responsivität angelehnt an Martin et al. (n= 68). Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, Median (1.Quartil - 3.Quartil), p-Werte berechnet mit Mann-Whitney-U-Test.

Sensitivitätsanalyse: ICS-Responsivität entsprechend (Martin et al. 2016):

Mindestens 2 objektive Kriterien oder 1 objektives Kriterium + 1 subjektives Kriterium:

Objektive Kriterien:

- Abnahme von FeNO $\geq$ 20% bei FeNO > 50 ppb zu T1
oder Abnahme FeNO $\geq$ 10 ppb bei FeNO $\leq$ 50 ppb zu T1
- Zunahme der FEV₁ um mehr als 12% und um mehr als 200ml in der Bodyplethysmographie
- Zunahme der Toleranz um eine Stufe im Bronchoprovokationstest

Subjektives Kriterium:

- Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte im ACQ

Δ (T2 – T1)	ICS-Responder (n= 29)	ICS-Non-Responder (n= 39)	p-Wert
FEV ₁ in l	0,22 $\pm$ 0,28 0,15 (0,05-0,47)	0,05 $\pm$ 0,19 0,06 (-0,14-0,18)	0,010
FEV ₁ in % vom Soll	6,85 $\pm$ 8,07 6,00 (2,00-11,00)	1,37 $\pm$ 5,93 2,00 (-3,70-5,00)	0,002
FEV ₁ /VC in %	1,90 $\pm$ 4,37 2,56 (-0,87-4,78)	-1,70 $\pm$ 6,10 -0,50 (-4,93-2,12)	0,008
Pathologische Provokationsstufe (17 fehlend)	1,46 $\pm$ 0,93 1,00 (1,00-2,00)	0,04 $\pm$ 0,90 0,00 (0,00-0,00)	<0,001
FeNO in ppb	-26,21 $\pm$ 33,87 -21,00 (-57,0-0,50)	-0,28 $\pm$ 15,07 -2,00 (-6,00-3,00)	0,001
ACQ-Summenscore	-0,72 $\pm$ 1,05 -0,50 (-1,42- -0,08)	-0,13 $\pm$ 0,67 -0,17 (-0,50-0,17)	0,008

Die Modifikation nach Martin et al ergab in der ROC-Analyse eine AUC von 0,708 (95%KI 0,576-0,840) (p= 0,004) (Abbildung 14). Die Vortestwahrscheinlichkeit betrug hierbei 42,7% und war entsprechend deutlich geringer als bei der Beurteilung der ICS-Responsivität nach Studienprotokoll.

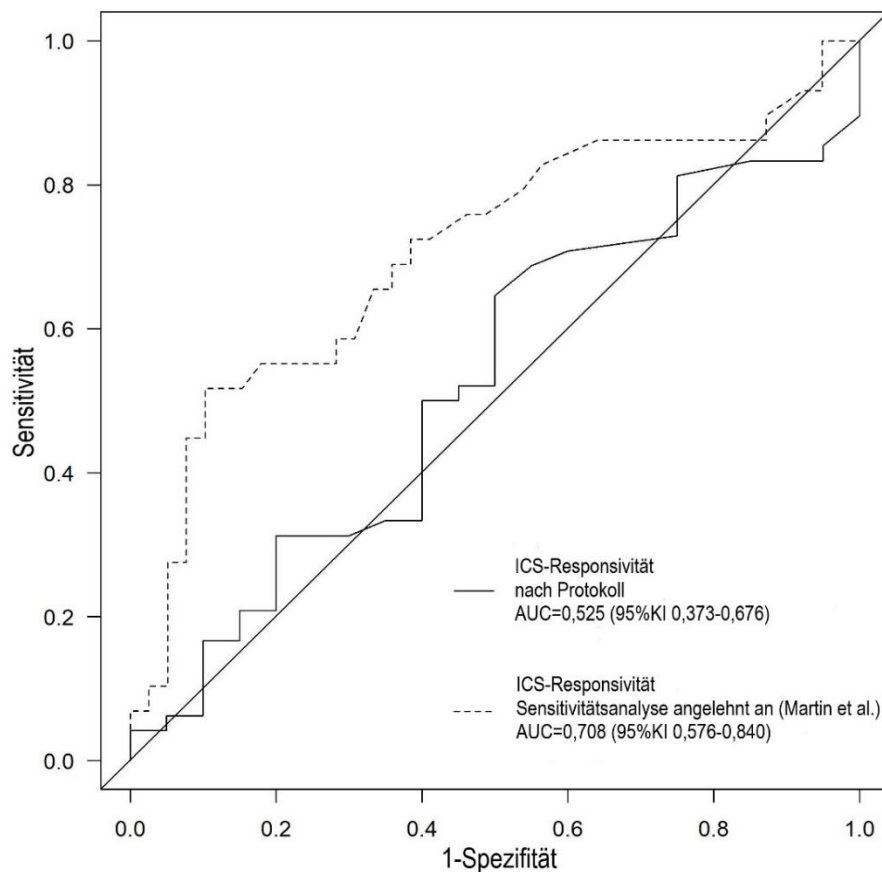


Abbildung 14: Vergleich der ROC-Kurven zwischen der ICS-Responsivität gemäß Studienprotokoll und mit veränderten Referenzstandard in Anlehnung an Martin et al.

Bei einem Cut-off-Wert von FeNO > 33 ppb ergab sich eine Sensitivität von 59% (95%KI 39-76), eine Spezifität von 69% (95%KI 52-83), ein PPV von 59% (95%KI 39-76) und ein NPV von 69% (95%KI 52-83). Der PPV erreichte somit nicht die postulierten 70%. Ab einem FeNO-Wert > 43 ppb erreichte der PPV schließlich den Wert von 70% (95%KI 47-87). Das 95%-Konfidenzintervall war dabei jedoch sehr breit, was auf die geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist. Die Sensitivität betrug 55% (95%KI 36-74), die Spezifität 82% (95%KI 66-92) und der NPV 71% (95%KI 56-84). Über alle Cut-off Werte hinweg war 70% stets im 95%-Konfidenzintervall des PPVs enthalten und entsprechend statistisch nicht signifikant. Der höchste Youden-Index wurde mit 0,41 bei einem Cut-off von > 52 ppb erreicht. Hier betrug die Sensitivität 52% (95%KI 33-71), die Spezifität 90% (95%KI 76-97), der PPV 79% (95%KI 54-94) und der NPV 71% (95%KI 57-83) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Diagnostische Kennzahlen für FeNO bei verschiedenen Cut-off-Werten in der ICS-Analyse mit Referenzstandard entsprechend der Studie von Martin et al.

FeNO in ppb	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)	Youden -index	n
>52	0,52 (0,33-0,71)	0,90 (0,76-0,97)	0,79 (0,54-0,94)	0,71 (0,57-0,83)	5,04 (1,87-13,61)	0,54 (0,36-0,80)	9,38 (2,65-33,22)	0,41	19
>50	0,52 (0,33-0,71)	0,87 (0,73-0,96)	0,75 (0,51-0,91)	0,71 (0,56-0,83)	4,03 (1,66-9,83)	0,55 (0,37-0,82)	7,29 (2,22-23,91)	0,39	20
>48	0,52 (0,33-0,71)	0,87 (0,73-0,96)	0,75 (0,51-0,91)	0,71 (0,56-0,83)	4,03 (1,66-9,83)	0,55 (0,37-0,82)	7,29 (2,22-23,91)	0,39	20
>47	0,52 (0,33-0,71)	0,85 (0,69-0,94)	0,71 (0,48-0,89)	0,70 (0,55-0,83)	3,36 (1,49-7,60)	0,57 (0,38-0,85)	5,89 (1,90-18,33)	0,36	21
>46	0,52 (0,33-0,71)	0,85 (0,69-0,94)	0,71 (0,48-0,89)	0,70 (0,55-0,83)	3,36 (1,49-7,60)	0,57 (0,38-0,85)	5,89 (1,90-18,33)	0,36	21
>43	0,55 (0,36-0,74)	0,82 (0,66-0,92)	0,70 (0,47-0,87)	0,71 (0,56-0,84)	3,07 (1,46-6,49)	0,55 (0,36-0,84)	5,63 (1,88-16,86)	0,37	23
>39	0,55 (0,36-0,74)	0,79 (0,64-0,91)	0,67 (0,45-0,84)	0,70 (0,55-0,83)	2,69 (1,34-5,41)	0,56 (0,37-0,87)	4,77 (1,64-13,87)	0,35	24
>36	0,55 (0,36-0,74)	0,77 (0,61-0,89)	0,64 (0,43-0,82)	0,70 (0,54-0,83)	2,39 (1,24-4,63)	0,58 (0,38-0,90)	4,10 (1,44-11,66)	0,32	25
>35	0,55 (0,36-0,74)	0,72 (0,55-0,85)	0,59 (0,39-0,78)	0,68 (0,52-0,82)	1,96 (1,08-3,56)	0,62 (0,40-0,98)	3,13 (1,14-8,61)	0,27	27
>34	0,59 (0,39-0,76)	0,72 (0,55-0,85)	0,61 (0,41-0,78)	0,70 (0,53-0,83)	2,08 (1,16-3,74)	0,58 (0,36-0,93)	3,61 (1,31-9,96)	0,30	28
>33	0,59 (0,39-0,76)	0,69 (0,52-0,83)	0,59 (0,39-0,76)	0,69 (0,52-0,83)	1,91 (1,09-3,34)	0,60 (0,37-0,97)	3,19 (1,17-8,70)	0,28	29
>32	0,66 (0,46-0,82)	0,67 (0,50-0,81)	0,59 (0,41-0,76)	0,72 (0,55-0,86)	1,97 (1,17-3,29)	0,52 (0,30-0,90)	3,80 (1,38-10,48)	0,32	32
>31	0,66 (0,46-0,82)	0,64 (0,47-0,79)	0,58 (0,39-0,75)	0,71 (0,54-0,85)	1,83 (1,11-3,00)	0,54 (0,31-0,94)	3,39 (1,24-9,29)	0,30	33
>28	0,69 (0,49-0,85)	0,64 (0,47-0,79)	0,59 (0,41-0,75)	0,74 (0,56-0,87)	1,92 (1,18-3,12)	0,48 (0,27-0,87)	3,97 (1,43-11,04)	0,33	34
>27	0,69 (0,49-0,85)	0,62 (0,45-0,77)	0,57 (0,39-0,74)	0,73 (0,54-0,87)	1,79 (1,13-2,86)	0,50 (0,28-0,92)	3,56 (1,29-9,83)	0,31	35
>20	0,79 (0,60-0,92)	0,46 (0,30-0,63)	0,52 (0,37-0,68)	0,75 (0,53-0,90)	1,47 (1,04-2,08)	0,45 (0,20-0,99)	3,29 (1,10-9,84)	0,25	44
>15	0,86 (0,68-0,96)	0,33 (0,19-0,50)	0,49 (0,35-0,63)	0,76 (0,50-0,93)	1,29 (0,99-1,69)	0,41 (0,15-1,14)	3,13 (0,90-10,88)	0,20	51

3.7. Diagnostische Entscheidungsregel durch Kombination von FeNO mit Symptomen

3.7.1. Entwicklung einer Entscheidungsregel

Wie bereits in der Methodik beschrieben, war es ein weiteres Ziel der Studie die diagnostische Anwendbarkeit der FeNO-Messung in Form einer Entscheidungsregel zu maximieren. Um die Entwicklung dieser vorzubereiten, wurden im imputierten Datensatz zunächst die Symptome und FeNO zwischen Asthmatikern und Nicht-Asthmatikern verglichen und diagnostische Kennzahlen berechnet. Dichotomisiert in die Gruppen „Asthma“ und „kein Asthma“ wurde in Tabelle 19 die Häufigkeit und Verteilung der einzelnen Symptome im imputierten, also um die fehlenden Werte vervollständigten Datensatz, dargestellt. Das am häufigsten genannte Symptom sowohl bei Asthmatikern als auch bei Nicht-Asthmatikern war Atemnot bei stärkerer Anstrengung. Des Weiteren zeigte sich, dass ein pfeifendes Atemgeräusch ($p < 0,001$), pfeifendes Atemgeräusch kombiniert mit Luftnot ($p < 0,001$), pfeifendes Atemgeräusch, ohne dass eine Erkältung bestand ($p < 0,001$), allergische Rhinitis ($p < 0,001$), ein Asthmaanfall in den letzten 12 Monaten ($p < 0,001$), Atemnot bei stärkerer Anstrengung ($p = 0,012$) und nächtliches Erwachen wegen anfallsartiger Luftnot ($p = 0,019$) statistisch signifikant häufiger bei Asthmatikern vorkamen als bei Nicht-Asthmatikern, COPD-Patienten eingeschlossen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Verteilung der erhobenen Symptome und der in der Entscheidungsregel enthaltenen Cut-offs für FeNO in Abhängigkeit der Diagnose im imputierten Datensatz. Anzahl n (%), p-Werte berechnet mit Chi-Quadrat-Test.

	Asthma	Kein Asthma	p-Wert
n	161 (52,3)	147 (47,7)	
In der Entscheidungsregel enthaltene Elemente:			
FeNO < 20 ppb	52 (32,3)	94 (63,9)	<0,001
FeNO ≥ 20 ppb	109 (67,7)	53 (36,1)	<0,001
FeNO ≥ 30 ppb	72 (44,7)	15 (10,2)	<0,001
FeNO ≥ 40 ppb	52 (32,3)	4 (2,7)	<0,001
FeNO ≥ 50 ppb	40 (24,8)	2 (1,4)	<0,001
Tritt bei Ihnen gehäuft allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen) auf? (ja)	85 (52,8)	39 (26,5)	<0,001
Haben Sie in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich wahrgenommen? (ja)	86 (53,4)	39 (26,5)	<0,001
Leiden Sie unter anfallsartiger Luftnot? (ja)	42 (26,1)	29 (19,7)	0,186
Leiden Sie unter Luftnot bei Anstrengung? (ja)	101 (62,7)	76 (51,7)	0,050
Sind Sie in den letzten 12 Monaten mit Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht? (ja)	48 (29,8)	32 (21,8)	0,108
Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht? (ja)	29 (18,0)	13 (8,8)	0,019
Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen Hustenattacken nachts aufgewacht? (ja)	54 (33,5)	42 (28,6)	0,347
Treten bei Ihnen gehäuft Atemwegsinfekte auf? (ja)	36 (22,4)	31 (21,1)	0,787
Haben Sie häufig Husten? (ja)	58 (36,0)	66 (44,9)	0,113
Haben Sie häufig Auswurf? (ja)	36 (22,4)	32 (21,8)	0,901
Zusätzliche Symptome (nicht in der Entscheidungsregel enthalten):			
Hatten Sie jemals Luftnot als dieses pfeifende Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten auftrat? (ja)	74 (46,0)	15 (10,2)	<0,001
Hatten Sie dieses pfeifende Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten auch, wenn Sie keine Erkältung hatten? (ja)	78 (48,4)	32 (21,8)	<0,001
Hatten Sie Atemnot bei stärkerer Anstrengung, z.B. beim Treppensteigen über mehr als zwei Stockwerke? (ja)	118 (73,3)	88 (59,9)	0,012
Hatten Sie Atemnot bei leichter Anstrengung, z.B. beim normalen Gehen auf ebener Erde? (ja)	37 (23,0)	36 (24,5)	0,756
Hatten Sie Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung, z.B. beim Anziehen? (ja)	27 (16,8)	25 (17,0)	0,956
Hatten Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall? (ja)	38 (23,6)	7 (4,8)	<0,001
Leiden Sie mehr als 3 Monate im Jahr unter Husten? (ja)	46 (28,6)	51 (34,7)	0,248

In den folgenden Tabellen sind die diagnostischen Kennzahlen der in der Entscheidungsregel enthaltenen Cut-off-Werte für FeNO (Tabelle 19) sowie für die enthaltenen Symptome angegeben (Tabelle 20). Des Weiteren sind in Tabelle 21 die diagnostischen Kennzahlen der zusätzlich erhobenen Symptome, welche nicht in der diagnostischen Entscheidungsregel enthalten sind, dargestellt.

Tabelle 19: Diagnostische Kennzahlen der in der Entscheidungsregel enthaltenen Cut-offs für FeNO im imputierten Datensatz.

FeNO in ppb	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)
FeNO < 20 ppb	0,32 (0,25-0,40)	0,36 (0,28-0,44)	0,36 (0,28-0,44)	0,33 (0,26-0,41)	0,51 (0,39-0,65)	1,88 (1,48-2,39)	0,27 (0,17-0,43)
FeNO ≥ 20 ppb	0,68 (0,60-0,75)	0,64 (0,56-0,72)	0,67 (0,59-0,74)	0,64 (0,56-0,72)	1,88 (1,48-2,39)	0,51 (0,39-0,65)	3,72 (2,32-5,96)
FeNO ≥ 30 ppb	0,45 (0,37-0,53)	0,90 (0,84-0,94)	0,83 (0,74-0,89)	0,60 (0,56-0,63)	4,38 (2,63-7,29)	0,62 (0,53-0,71)	7,12 (3,84-13,21)
FeNO ≥ 40 ppb	0,32 (0,25-0,40)	0,97 (0,93-0,99)	0,93 (0,83-0,97)	0,57 (0,54-0,59)	11,87 (4,40-32,01)	0,70 (0,62-0,78)	17,06 (5,99-48,60)
FeNO ≥ 50 ppb	0,25 (0,18-0,32)	0,99 (0,95-1,00)	0,95 (0,83-0,99)	0,55 (0,52-0,57)	18,26 (4,49-74,23)	0,76 (0,70-0,83)	23,97 (5,68-101,21)

Tabelle 20: Diagnostische Kennzahlen der in der Entscheidungsregel enthaltenen Symptome im imputierten Datensatz.

In der Entscheidungsregel enthaltene Symptome	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)
Tritt bei Ihnen gehäuft allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen) auf? (ja)	0,53 (0,45-0,61)	0,73 (0,66-0,80)	0,69 (0,62-0,75)	0,59 (0,54-0,63)	1,99 (1,47-2,70)	0,64 (0,53-0,78)	3,10 (1,92-5,00)
Haben Sie in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich wahrgenommen? (ja)	0,53 (0,45-0,61)	0,73 (0,66-0,80)	0,69 (0,62-0,75)	0,59 (0,54-0,63)	2,01 (1,48-2,73)	0,63 (0,52-0,77)	3,18 (1,97-5,13)
Leiden Sie unter anfallsartiger Luftnot (ja)	0,26 (0,19-0,34)	0,80 (0,73-0,86)	0,59 (0,49-0,69)	0,50 (0,47-0,53)	1,32 (0,87-2,01)	0,92 (0,82-1,04)	1,44 (0,84-2,46)
Leiden Sie unter Luftnot bei Anstrengung (ja)	0,63 (0,55-0,70)	0,48 (0,40-0,57)	0,57 (0,52-0,62)	0,54 (0,48-0,61)	1,21 (1,00-1,48)	0,77 (0,59-1,00)	1,57 (1,00-2,48)
Sind Sie in den letzten 12 Monaten mit einem Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht? (ja)	0,30 (0,23-0,38)	0,78 (0,71-0,85)	0,60 (0,50-0,69)	0,50 (0,47-0,54)	1,37 (0,93-2,02)	0,90 (0,79-1,02)	1,53 (0,91-2,56)
Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht? (ja)	0,18 (0,12-0,25)	0,91 (0,85-0,95)	0,69 (0,55-0,80)	0,50 (0,48-0,53)	2,04 (1,10-3,77)	0,90 (0,82-0,98)	2,26 (1,13-4,55)
Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen Hustenattacken nachts aufgewacht? (ja)	0,34 (0,26-0,41)	0,71 (0,63-0,79)	0,56 (0,48-0,64)	0,50 (0,46-0,53)	1,17 (0,84-1,64)	0,93 (0,80-1,08)	1,26 (0,78-2,05)
Treten bei Ihnen gehäuft Atemwegsinfekte auf? (ja)	0,22 (0,16-0,30)	0,79 (0,71-0,85)	0,54 (0,43-0,64)	0,48 (0,45-0,51)	1,06 (0,69-1,62)	0,98 (0,87-1,11)	1,08 (0,63-1,85)
Haben Sie häufig Husten? (ja)	0,36 (0,29-0,44)	0,55 (0,47-0,63)	0,47 (0,40-0,54)	0,44 (0,39-0,49)	0,80 (0,61-1,05)	1,16 (0,96-1,40)	0,69 (0,44-1,09)
Haben Sie häufig Auswurf? (ja)	0,22 (0,16-0,30)	0,78 (0,71-0,85)	0,53 (0,42-0,63)	0,48 (0,45-0,51)	1,03 (0,67-1,56)	0,99 (0,88-1,12)	1,04 (0,60-1,77)

Tabelle 21: Diagnostische Kennzahlen der zusätzlich erhobenen, nicht in der Entscheidungsregel enthaltenen, Symptome im imputierten Datensatz.

Zusätzlich erhobene Symptome (nicht in der Entscheidungsregel enthalten)	Sensitivität (95%KI)	Spezifität (95%KI)	PPV (95%KI)	NPV (95%KI)	LR+ (95%KI)	LR- (95%KI)	OR (95%KI)
Hatten Sie jemals Luftnot als dieses pfeifende Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten auftrat? (ja)	0,46 (0,38-0,54)	0,90 (0,84-0,94)	0,83 (0,75-0,89)	0,60 (0,57-0,64)	4,50 (2,71-7,49)	0,60 (0,52-0,70)	7,49 (4,04-13,88)
Hatten Sie in den letzten 12 Monaten dieses pfeifende Atemgeräusch auch, wenn Sie keine Erkältung hatten? (ja)	0,48 (0,41-0,56)	0,78 (0,71-0,85)	0,71 (0,63-0,77)	0,58 (0,54-0,62)	2,23 (1,58-3,14)	0,66 (0,55-0,78)	3,38 (2,05-5,56)
Haben Sie Atemnot bei stärkerer Anstrengung, z.B. beim Treppensteigen über mehr als zwei Stockwerke? (ja)	0,73 (0,66-0,80)	0,40 (0,32-0,49)	0,57 (0,53-0,61)	0,58 (0,50-0,65)	1,22 (1,04-1,44)	0,67 (0,48-0,92)	1,84 (1,14-2,97)
Haben Sie Atemnot bei leichterer Anstrengung, z.B. beim normalen Gehen auf ebener Erde? (ja)	0,23 (0,17-0,30)	0,76 (0,68-0,82)	0,51 (0,41-0,61)	0,47 (0,44-0,50)	0,94 (0,63-1,40)	1,02 (0,90-1,16)	0,92 (0,54-1,56)
Haben Sie Atemnot schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung, z.B. beim Anziehen? (ja)	0,17 (0,11-0,23)	0,83 (0,76-0,89)	0,52 (0,40-0,64)	0,48 (0,45-0,50)	0,99 (0,60-1,62)	1,00 (0,91-1,11)	0,98 (0,54-1,79)
Hatten Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall? (ja)	0,24 (0,17-0,31)	0,95 (0,90-0,98)	0,84 (0,71-0,92)	0,53 (0,51-0,56)	4,96 (2,28-10,75)	0,80 (0,73-0,88)	6,18 (2,66-14,34)
Leiden Sie mehr als drei Monate im Jahr unter Husten? (ja)	0,29 (0,22-0,36)	0,65 (0,57-0,73)	0,47 (0,39-0,56)	0,46 (0,42-0,49)	0,82 (0,59-1,15)	1,09 (0,94-1,27)	0,75 (0,47-1,22)

Unter Betrachtung der einzelnen Symptome ergab sich die höchste Sensitivität für Atemnot bei stärkerer Anstrengung. Die höchste Spezifität und der höchste PPV wurde bei einem „Asthmaanfall in den letzten 12 Monaten“ erzielt. Der höchste NPV fand sich bei einem pfeifenden Atemgeräusch kombiniert mit Luftnot.

Betrachtet man zusätzlich die FeNO-Messung bzw. deren in der Entscheidungsregel aufgenommenen Cut-off-Werte, lieferte $\text{FeNO} \geq 50$ ppb die höchste Spezifität, den höchsten PPV und die höchste positive Likelihood-Ratio (LR+). Die höchste negative Likelihood-Ratio (LR-) zeigte sich für $\text{FeNO} < 20$ ppb. Unter den Symptomen erzielte das Vorliegen von Husten die höchste negative Likelihood-Ratio (LR-). Die höchste diagnostische Odds-Ratio ergab sich für das Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräusches kombiniert mit Luftnot. Höhere diagnostische Odds-Ratios wurden lediglich von $\text{FeNO} \geq 40$ ppb und $\text{FeNO} \geq 50$ ppb erzielt.

Um nun den additiven Nutzen bzw. Zusammenhang der einzelnen Symptome mit FeNO darzustellen, wurde eine multiple, binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Der Cut-off-Wert $\text{FeNO} < 20$ ppb fungierte hierbei als Referenzwert. Die daraus resultierenden Regressionskoeffizienten (β_k) der einzelnen Elemente der Entscheidungsregel sind zusammen mit der Konstante (β_0) der Regressionsgleichung in folgender Tabelle dargestellt (Tabelle 22). Um die Interpretation der diagnostischen Entscheidungsregel zu vereinfachen, wurden hierbei kleinschrittigere Wertebereiche für FeNO erstellt (Vergleich Tabelle 19 und Tabelle 22).

Tabelle 22: Regressionskoeffizienten der einzelnen in der Entscheidungsregel enthaltenen Elemente.

Elemente der Entscheidungsregel	Regressionskoeffizienten (Slopes) β_k :
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten	0,67549
Anfallsartige Luftnot	0,01081
Luftnot bei Anstrengung	0,59159
In den letzten 12 Monaten nachts aufgewacht wegen Engegefühl im Brustbereich	0,03426
In den letzten 12 Monaten nachts aufgewacht wegen anfallsartiger Luftnot	0,46882
In den letzten 12 Monaten nachts aufgewacht wegen Hustenattacken	0,04965
Allergische Rhinitis	1,17146
Gehäuft Atemwegsinfekte	-0,43086
Häufiges Husten	-0,62377
Häufiger Auswurf	0,01863
20 ppb $\leq$ FeNO < 30 ppb	0,46954
30 ppb $\leq$ FeNO < 40 ppb	0,70775
40 ppb $\leq$ FeNO < 50 ppb	2,39199
FeNO $\geq$ 50 ppb	3,60288
Konstante (Intercept) β_0:	-1,32750

Unter Anwendung der in Tabelle 22 dargestellten Regressionskoeffizienten ließen sich die in Tabelle 23 dargestellten Punktwerte berechnen. Die für die Berechnung notwendige Gleichung ist in (2.6.3.3.) beschrieben. In Tabelle 23 sind die Symptome: „anfallsartige Luftnot“; „Aufgewacht wegen Engegefühl im Brustbereich“ und „häufiger Auswurf“ in der Entscheidungsregel nicht mehr enthalten. Dies begründet sich dadurch, dass nach Division und Rundung sich ein jeweiliger Punktwert von 0 ergab und diese Symptome somit in Vergleich zu den in Tabelle 23 dargestellten Symptomen keinen relevanten diagnostischen Wert mehr hatten. FeNO < 20 ppb fungierte als Referenzwert zu den anderen Elementen des Scores und erhielt damit ebenfalls einen Punktwert von 0. Symptome mit positiven Punktwert erhöhten die prädiktive Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale. Häufiges Husten und gehäufte Atemwegsinfekte senkten die prädiktive Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale, erkennbar an deren negativen Punktwerten.

Tabelle 23: Punktwerte der in der Entscheidungsregel enthaltenen Elemente.

In der Entscheidungsregel enthaltene Elemente	Punktwert:
Häufiges Husten	-7
Gehäuft Atemwegsinfekte	-5
In den letzten 12 Monaten nachts aufgewacht wegen Hustenattacken	1
In den letzten 12 Monaten nachts aufgewacht wegen anfallsartiger Luftnot	5
Luftnot bei Anstrengung	7
Pfeifendes Atemgeräusch in den letzten 12 Monaten	8
Allergische Rhinitis	14
20 ppb $\leq$ FeNO < 30 ppb	5
30 ppb $\leq$ FeNO < 40 ppb	8
40 ppb $\leq$ FeNO < 50 ppb	28
FeNO $\geq$ 50 ppb	42

Bei Anwendung der Entscheidungsregel werden die Punktwerte all jener Kriterien addiert, welche auf den individuellen Patienten zutrafen. Die jeweilige Summe besitzt eine bestimmte prädiktive Wahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale, welche der Tabelle 24 entnommen werden kann. Hierbei lieferte beispielsweise eine Punktesumme von 50 Punkten eine durchschnittliche prädiktive Wahrscheinlichkeit von 95%. Dies war beispielsweise der Fall, wenn der gemessene FeNO-Wert im Intervall „40 ppb $\leq$ FeNO < 50 ppb“ (+28 Punkte) lag, ein pfeifendes Atemgeräusch (+8 Punkte) und eine allergische Rhinitis (+14 Punkte) vorlagen, jedoch sonst keine weiteren Kriterien erfüllt wurden. Wenn in einem anderen Beispiel FeNO < 20 ppb (0 Punkte) betrug und der Patient von häufigem Husten (-7 Punkte) und gehäuften Atemwegsinfekten (-5 Punkte) berichtete sowie sonst keine Kriterien zutrafen, wurde eine Punktesumme von -12 Punkten erzielt, entsprechend einer prädiktiven Wahrscheinlichkeit von 9% an einem Asthma bronchiale zu leiden bzw. einer Wahrscheinlichkeit von 91% nicht an einem Asthma bronchiale zu leiden. Die maximal erzielbare Punktesumme betrug 77 Punkte, was einer prädiktiven Wahrscheinlichkeit von 99% für ein Asthma bronchiale entsprach. Die niedrigste, erzielbare Punktesumme betrug -12 Punkte und entsprach einer prädiktiven Wahrscheinlichkeit von 9% für ein Asthma bronchiale.

Tabelle 24: Korrespondierende prädiktive Wahrscheinlichkeit mit Spannbreite für Asthma in Abhängigkeit der erzielten Punktesumme in der Entscheidungsregel.

Punkte- summe	Prädiktive Wahrscheinlichkeit Asthma		Punkte- summe	Prädiktive Wahrscheinlichkeit Asthma	
	Durchschnitt	Spannbreite		Durchschnitt	Spannbreite
-12	0,09	0,08-0,09	33	0,82	0,81-0,83
-11	0,09	0,09-0,09	34	0,83	0,83-0,84
-7	0,13	0,12-0,14	35	0,84	0,83-0,85
-6	0,14	0,13-0,14	36	0,85	0,84-0,86
-5	0,15	0,14-0,16	37	0,86	0,85-0,87
-4	0,16	0,15-0,17	38	0,87	0,86-0,88
-3	0,17	0,16-0,17	39	0,88	0,87-0,89
-2	0,19	0,19-0,20	40	0,89	0,89-0,90
-1	0,20	0,19-0,21	41	0,90	0,89-0,91
0	0,22	0,20-0,23	42	0,91	0,90-0,92
1	0,23	0,21-0,24	43	0,91	0,90-0,92
2	0,24	0,23-0,25	44	0,92	0,91-0,92
3	0,26	0,24-0,28	45	0,92	0,92-0,93
4	0,27	0,26-0,29	46	0,93	0,92-0,93
5	0,30	0,28-0,32	47	0,94	0,94-0,94
6	0,32	0,30-0,33	48	0,94	0,94-0,95
7	0,33	0,31-0,35	49	0,95	0,94-0,95
8	0,35	0,33-0,37	50	0,95	0,95-0,95
9	0,37	0,35-0,39	51	0,95	0,95-0,96
10	0,39	0,36-0,42	52	0,96	0,95-0,96
11	0,41	0,38-0,43	53	0,96	0,96-0,96
12	0,44	0,41-0,46	54	0,97	0,96-0,97
13	0,46	0,44-0,48	55	0,97	0,97-0,97
14	0,47	0,45-0,49	56	0,97	0,97-0,97
15	0,49	0,47-0,52	57	0,97	0,97-0,97
16	0,51	0,49-0,54	58	0,97	0,97-0,98
17	0,53	0,51-0,57	59	0,98	0,97-0,98
18	0,56	0,53-0,59	60	0,98	0,98-0,98
19	0,58	0,56-0,60	61	0,98	0,98-0,98
20	0,60	0,58-0,62	62	0,98	0,98-0,98
21	0,62	0,60-0,64	63	0,98	0,98-0,98
22	0,64	0,62-0,66	64	0,98	0,98-0,99
23	0,65	0,63-0,68	65	0,99	0,98-0,99
24	0,68	0,66-0,70	66	0,99	0,99-0,99
25	0,70	0,67-0,72	67	0,99	0,99-0,99
26	0,72	0,69-0,73	68	0,99	0,99-0,99
27	0,73	0,72-0,75	69	0,99	0,99-0,99
28	0,75	0,73-0,76	70	0,99	0,99-0,99
29	0,76	0,75-0,78	71	0,99	0,99-0,99
30	0,78	0,76-0,79	72	0,99	0,99-0,99
31	0,79	0,77-0,81	76	0,99	0,99-0,99
32	0,81	0,79-0,82	77	0,99	0,99-1,00

Die in Klammern angegebene Spannbreite der Wahrscheinlichkeit bedingt sich durch die zahlreichen Kombinationsmöglichkeiten mit leicht abweichenden Wahrscheinlichkeiten, welche durch Rundung einer einzelnen Punktezahl bzw. Summe zugeordnet wurden. Zur Vereinfachung kann die zur jeweiligen Punktesumme gehörige prädiktive Wahrscheinlichkeit als rote Kurve sowie die zugehörige Spannbreite als begleitend gestrichelte Kurven der Abbildung 15 entnommen werden. Wie anhand von Beispielen in der Abbildung zu erkennen ist, sind höhere Punktwertesummen mit höheren prädiktiven Wahrscheinlichkeiten für ein Asthma bronchiale assoziiert.

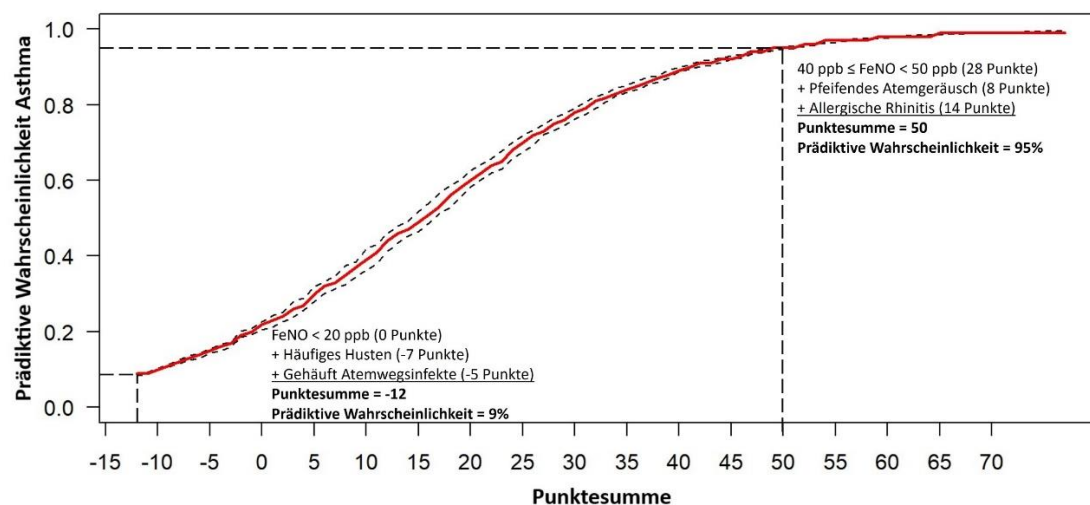


Abbildung 15: Graph der korrespondierenden prädiktiven Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale für alle möglichen Punktesummen der Entscheidungsregel.

3.7.2. Analyse des diagnostischen Nutzens der Entscheidungsregel

Je nach Kombination mit Symptomen ergaben sich für den gleichen FeNO-Wertebereich deutlich unterschiedliche prädiktive Wahrscheinlichkeiten für ein Asthma bronchiale. In Tabelle 25 sind die maximal und minimal möglichen prädiktiven Wahrscheinlichkeiten für ein Asthma bronchiale bei optimaler Kombination von FeNO und Symptomen angegeben. Zum Vergleich ist auch die prädiktive Wahrscheinlichkeit für die jeweiligen FeNO-Werte angegeben, wenn keine der in der Entscheidungsregel enthaltenen Symptome zutrafen. Außerdem ist der Betrag der Differenz zwischen der maximal und minimal möglichen prädiktiven Wahrscheinlichkeit angegeben.

Tabelle 25: Extremwert-Vergleich der prädiktiven Wahrscheinlichkeit für Asthma in der Entscheidungsregel bei verschiedenen Wertebereichen von FeNO. P= Prädiktive Wahrscheinlichkeit für Asthma (Spannbreite), Δ P= Betrag der Differenz der maximalen und minimalen prädiktiven Wahrscheinlichkeit für Asthma.

FeNO In ppb	Minimum		Keine Symptome		Maximum		Differenz	
	Punkte	P _(Asthma)	Punkte	P _(Asthma)	Punkte	P _(Asthma)	Max. – Min.	Δ P _(Asthma)
FeNO < 20 ppb	-12	0,09 (0,08-0,09)	0	0,22 (0,20-0,23)	35	0,84 (0,83-0,85)		0,75 (0,74-0,77)
20 ppb ≤ FeNO < 30 ppb	-7	0,13 (0,12-0,14)	5	0,30 (0,28-0,32)	40	0,89 (0,89-0,90)		0,76 (0,75-0,78)
30 ppb ≤ FeNO < 40 ppb	-4	0,16 (0,15-0,17)	8	0,35 (0,33-0,37)	43	0,91 (0,90-0,92)		0,75 (0,73-0,77)
40 ppb ≤ FeNO < 50 ppb	16	0,51 (0,49-0,54)	28	0,75 (0,73-0,76)	63	0,98 (0,98-0,98)		0,47 (0,44-0,44)
FeNO ≥ 50 ppb	30	0,78 (0,76-0,79)	42	0,91 (0,90-0,92)	77	0,99 (0,99-1,00)		0,21 (0,20-0,24)

Hierbei ist ersichtlich, dass die Differenz zwischen der maximal und minimal möglichen prädiktiven Wahrscheinlichkeit für ein Asthma am größten für niedrigere Wertebereiche, zusammengefasst mit $\text{FeNO} < 40 \text{ ppb}$, war. Die größte Differenz wurde mit 76 Prozentpunkten bei $20 \text{ ppb} \leq \text{FeNO} < 30 \text{ ppb}$ erzielt. Bei den höheren Wertebereichen für FeNO , insbesondere für $\text{FeNO} \geq 50 \text{ ppb}$ fiel diese mit 21 Prozentpunkten deutlich geringer aus.

Betrachtet man eine prädiktive Wahrscheinlichkeit von 70% als ausreichend für den Einschluss einer Asthma Diagnose und korrespondierend 30% für den Ausschluss, war in Tabelle 25 und Abbildung 16 ersichtlich, dass für die niedrigen Wertebereiche von FeNO , zusammengefasst mit $\text{FeNO} < 40 \text{ ppb}$, sowohl der Einschluss als auch der Ausschluss der Diagnose Asthma bronchiale möglich war. Entsprechend war hier der diagnostische Nutzen von Symptomen in Kombination mit FeNO am größten. Für $40 \text{ ppb} \leq \text{FeNO} < 50 \text{ ppb}$ war der Einschluss einer Asthma-Diagnose nur in bestimmten Kombinationen mit Symptomen möglich, ein sicherer Ausschluss jedoch nicht. Bei $\text{FeNO} \geq 50 \text{ ppb}$ ergaben sich in allen Kombinationsmöglichkeiten stets Wahrscheinlichkeiten von mindestens 78%. Dies erlaubte somit stets den Einschluss der Diagnose Asthma bronchiale. Ein Ausschluss der Diagnose war in allen möglichen Kombinationen mit Symptomen nicht möglich. Entsprechend war hier der zusätzliche diagnostische Nutzen von Symptomen zur FeNO -Messung am geringsten.

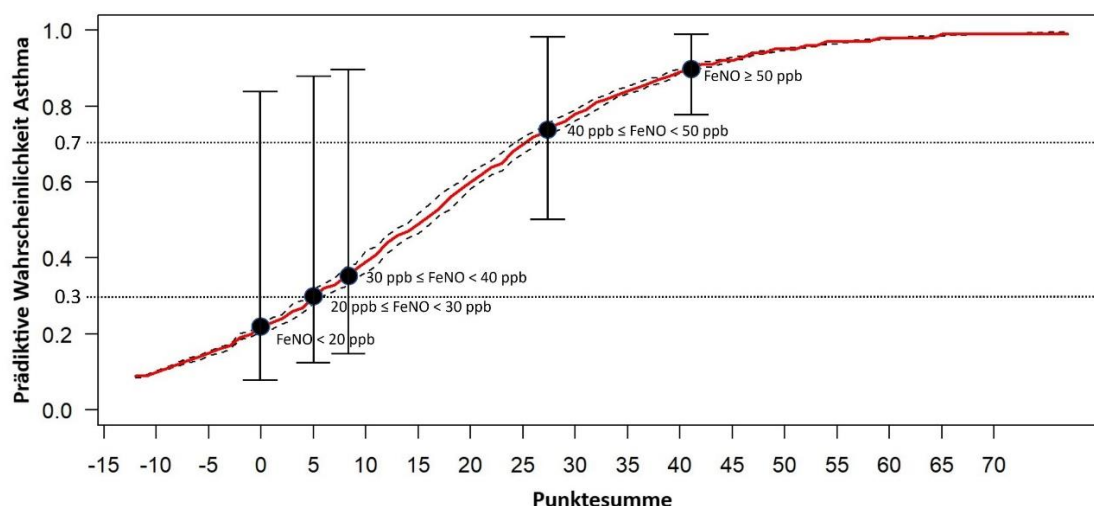


Abbildung 16: Grafischer Vergleich der maximal- und minimal möglichen prädiktiven Wahrscheinlichkeit in der Entscheidungsregel für verschiedene Wertebereiche von FeNO . Dick eingezeichnete Punkte gehen aus der prädiktiven Wahrscheinlichkeit und Punktesumme für Patienten ohne in der Entscheidungsregel enthaltenen Symptome im jeweiligen Wertebereich für FeNO hervor. Waagerechte Linien (Whisker) stellen die minimal und maximal möglichen Wahrscheinlichkeiten des jeweiligen FeNO -Wertebereichs in Kombination mit Symptomen dar.

Das beschriebene Modell der Entscheidungsregel mit a priori selektierten Symptomen erzielte im Median eine AUC von 0,755 (IQR 0,721-0,814). Die Integration der in der Literatur beschriebenen Effektmodifikatoren von FeNO in das Modell ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ursprungsmodell für das Alter ($p=0,216$), das Geschlecht ($p=0,743$), das Rauchen ($p=0,201$) oder die Nutzung von ICS vor Studieneinschluss ($p=0,709$).

Abbildung 17 zeigt das zum entwickelten Modell gehörige Kalibrierungsdiagramm. Hierbei zeigten die gruppierten Beobachtungen eine gute Übereinstimmung der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit mit der tatsächlich beobachteten relativen Häufigkeit für ein Asthma bronchiale. Als Referenz ist die Idealline mit exakter Übereinstimmung von vorhergesagter Wahrscheinlichkeit und tatsächlicher Häufigkeit dargestellt. Dabei ergab sich für den Graphen die Steigung (slope) = 0,771 und die Konstante (intercept) = -0,006.

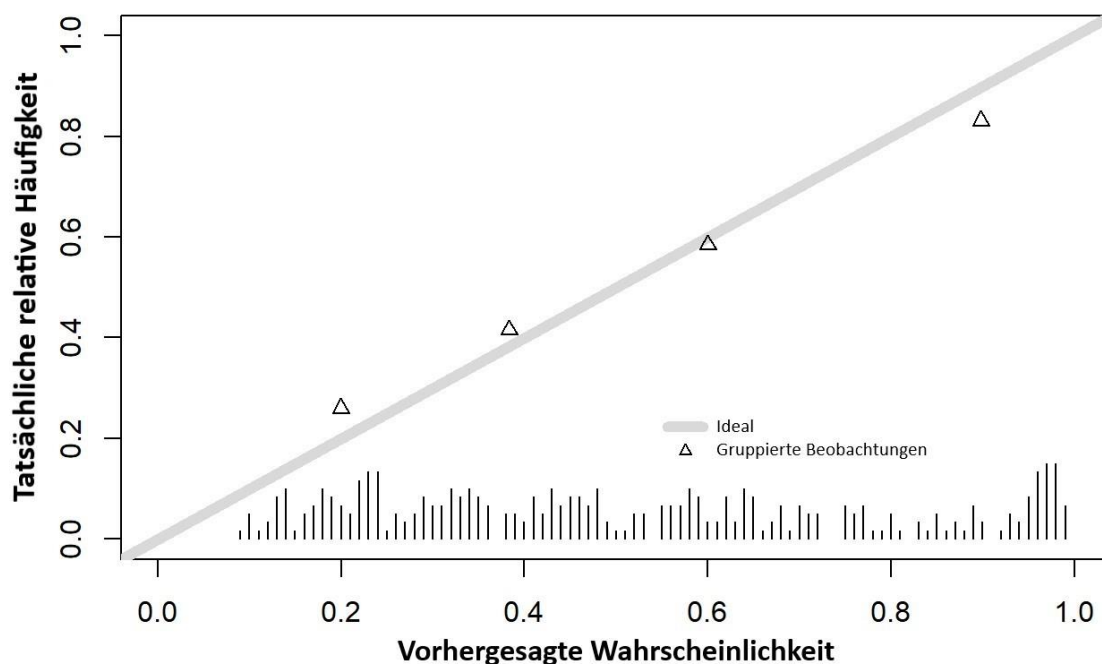


Abbildung 17: Kalibrierungsdiagramm des entwickelten Modells einer Entscheidungsregel.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde ein weiteres Modell erstellt, welches alle erfragten Symptome, also auch die in Tabelle 21 genannten zusätzlichen Symptome, einschloss. Diese Modellvariante erzielte eine AUC von 0,777 (IQR 0,673-0,870). Diese war somit etwas größer als die im präsentierten Modell. Der Einschluss aller Symptome hätte jedoch zu einem komplizierteren und unpraktischeren Modell geführt, welches dem in

der Methodik beschriebenen hypothesen-basierten Ansatz nicht gerecht geworden wäre. In Abbildung 18 sind die ROC-Kurven der jeweiligen Modelle vergleichend dargestellt.

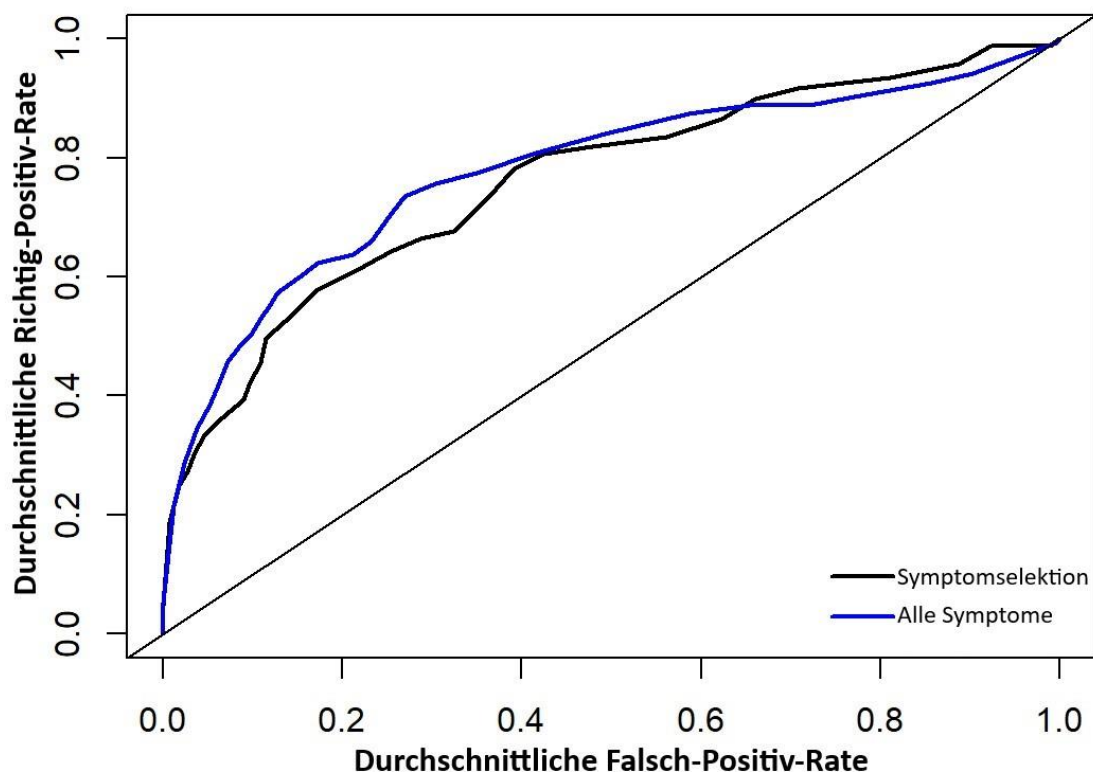


Abbildung 18: Vergleich der ROC-Kurve der entwickelten Entscheidungsregel bei Symptomselektion mit dem Modell bei Einschluss von allen Symptomen.

In Tabelle 26 sind die jeweiligen AUCs der in Abbildung 18 verglichenen Modellvarianten, also mit und ohne den zusätzlich erhobenen Symptomen aus Tabelle 21, im Median dargestellt. Außerdem mit angegeben sind die AUCs, jeweils unter Ausschluss von FeNO, also bei ausschließlicher Berücksichtigung der Symptome.

Tabelle 26: Vergleich der AUCs bei Modell-Modifikation der Entscheidungsregel.

Modell	AUC im Median (1.Quartil – 3. Quartil)
Selektierte Symptome mit FeNO	0,755 (0,721-0,814)
Alle Symptome mit FeNO	0,777 (0,673-0,870)
Selektierte Symptome Ohne FeNO	0,723 (0,605-0,770)
Alle Symptome Ohne FeNO	0,728 (0,605-0,810)

Hierbei zeigte sich, dass bei ausschließlicher Berücksichtigung der Symptome bereits eine hohe AUC erzielt wurde, jedoch lag diese deutlich unter den Modellvarianten, in welchen Symptome mit FeNO kombiniert wurden.

In Tabelle 27 sind zudem die zugehörigen Mittelwerte und p-Werte der AUCs der Modellvarianten im Vergleich angegeben. Hierbei zeigte sich, dass die Modellvariante mit alleiniger Betrachtung von FeNO eine höhere AUC erzielte als Symptome allein. Die Kombinationen aus FeNO und Symptomen erzielte jedoch die höchsten AUCs, was die klinische Bedeutung der Kombination von FeNO und Symptomen unterstreicht. Im paarweisen Vergleich zwischen den Modellen mittels t-Test ergaben sich zwischen den Modellen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 27: Vergleich der p-Werte bei Modell-Modifikation der Entscheidungsregel

Modell	Mittelwert der AUC	p-Wert bei paarweisem Vergleich der AUC mit t-Test			
		Selektierte Symptome	Alle Symptome	Selektierte Symptome Ohne FeNO	Alle Symptome Ohne FeNO
Selektierte Symptome	0,761	-	0,78	0,16	0,34
Alle Symptome	0,776	0,78	-	0,10	0,22
Selektierte Symptome Ohne FeNO	0,687	0,16	0,10	-	0,65
Alle Symptome Ohne FeNO	0,711	0,34	0,22	0,65	-
Nur FeNO	0,718	0,15	0,14	0,45	0,88

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden konfirmatorischen Studie konnten nun erstmalig a priori festgelegte Cut-off-Werte für FeNO bestätigt werden. So konnte die Hypothese bestätigt werden, dass bei einem Cut-off-Wert von FeNO > 50 ppb eine Spezifität von mehr als 90% erreicht wird. Ferner konnte bestätigt werden, dass bei Vorliegen eines pfeifenden Atemgeräuschs und allergischer Rhinitis der positive Vorhersagewert (PPV) für ein Asthma bronchiale bei einem Cut-off von FeNO > 33 ppb mindestens 70% beträgt. Entsprechend dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die FeNO-Messung eine valide Diagnosestellung eines Asthmas bei einem Cut-off von FeNO > 50 ppb erlaubt. Bei bestehendem pfeifendem Atemgeräusch und allergischer Rhinitis war die Diagnose eines Asthmas schon bei einem Cut-off von > 33 ppb möglich. Außerdem konnte gezeigt werden, dass höhere FeNO-Werte mit einem besseren Ansprechen auf die Behandlung mit ICS einhergehen, wenngleich mit höheren Cut-off-Werten als ursprünglich angenommen.

Des Weiteren konnte unter Berücksichtigung der FeNO-Messung in Kombination mit Asthma typischen Symptomen eine anschauliche Entscheidungshilfe erstellt werden. Mithilfe dieser konnte die diagnostische Treffsicherheit in der Diagnose eines Asthmas noch gesteigert werden. Zudem war es auch möglich ein Asthma bronchiale mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen, was den diagnostischen Nutzen der FeNO-Messung deutlich erweiterte.

4.2. Diskussion der Methoden

4.2.1. Studiendesign und Ablauf

Als multizentrische Studie erlaubte die Rekrutierung von Studienteilnehmern in verschiedenen Praxen eine höhere Generalisierbarkeit der Ergebnisse, indem der Einfluss regional unterschiedlicher Patientenkollektive und Praxisbedingungen reduziert wurde (Justice et al., 1999). Die Erhebung des Krankheitsverlaufs in Form des Follow-Ups und die Einordnung dessen durch das Expertenkomitee sind weitere Stärken der Studie. Dies ermöglichte die Evaluation des Ansprechens auf die Behandlung mit ICS und erlaubte die Verifizierung der Diagnose entsprechend einer prospektiven Validierung. Einschränkend ist zu erwähnen, dass ein längerer Verlauf von 12 Monaten noch besser geeignet wäre, um eventuelle saisonale Schwankungen der Beschwerden abzubilden. Entsprechend der Leitlinien werden jedoch 3 Monate als ausreichend beschrieben, um das Ansprechen auf die Behandlung zu beurteilen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021; NICE, 2021). Ideal wäre ein gestaffeltes Follow-Up, also Nachuntersuchungen alle 3 Monate bis zum Ende der 12 Monate gewesen. Dies war jedoch aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Bezogen auf das Vorliegen einer allergischen Rhinitis war man ganz auf die erhobenen anamnestischen Informationen angewiesen. Eine objektive Validierung mittels nasaler Provokation ist nicht erfolgt. Dies entspricht jedoch der gängigen klinischen Praxis und erlaubt eine bessere Anwendbarkeit und Übereinstimmung der Ergebnisse mit der klinischen Realität. Bezüglich der Analyse der ICS-Responsivität ist einschränkend zu erwähnen, dass lediglich die Angabe der Studienteilnehmer hinsichtlich der tatsächlichen Nutzung des ICS herangezogen werden konnte. Die Erfassung der quantitativen Nutzung des inhalativen Corticosteroids hätte die Genauigkeit der Ergebnisse verbessert. Dies hätte beispielsweise durch Registrierung der verbliebenen Zahl an Inhalationshüben des zur Follow-Up Untersuchung mitgebrachten ICS erfolgen können. Dies konnte jedoch aus organisatorischen Gründen nicht implementiert werden.

4.2.2. Selektion der Studienpopulation

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Somit erfolgte, bedingt durch den subjektiven Interpretationsspielraum, zu einem gewissen Grad eine Selektion durch die behandelnden Pneumologen und/oder den überweisenden Hausarzt. Hierbei besteht die Möglichkeit einer individuellen Unschärfe, was jedoch bei dem multizentrischen Ansatz mit mehreren Pneumologen und der hohen Zahl an Studienteilnehmern als wenig bedeutend angesehen werden kann. Mehr als die Hälfte aller Studienteilnehmer erhielten eine Überweisung von ihrem Hausarzt. Da die Wartezeit auf einen Termin in den teilnehmenden Praxen zum Teil sehr lang war, erfolgte nicht selten eine ICS-Behandlung ex juvantibus durch den Hausarzt. Wenngleich der kürzliche Beginn der ICS-Therapie nicht zum Ausschluss führte, bestand jedoch eine gewisse Unschärfe in der Abgrenzung zwischen dieser überbrückenden Anbehandlung und einer etablierten Dauertherapie, welche einen Ausschluss zur Folge gehabt hatte. Ein vorab festgelegter minimaler Nutzungszeitpunkt und eine maximale kumulative Dosis des ICS hätten verbindliche Bedingungen geschaffen, was die Reproduzierbarkeit der Studie hätte steigern können. Dies hätte jedoch auch die Studienbedingungen weiter von der klinischen Realität entfernt und den praktischen Bezug in Frage gestellt. Es ist außerdem fraglich, inwieweit dies die Beurteilung der ICS-Responsivität beeinflusst hätte. Der Ausschluss von Studienteilnehmern, welche trotz Indikation keinen Bronchoprovokationstest bzw. einen inkompletten oder inkorrekt durchgeführten Bronchoprovokationstest erhielten, war aus organisatorischen Gründen nicht zu vermeiden. Ein daraus resultierender Selection-Bias ist möglich, allerdings wäre sonst eine protokollgemäße Diagnostik nicht möglich gewesen und dadurch die Generalisierbarkeit und Reproduzierbarkeit der Studie eingeschränkt worden.

4.2.3. Fragebögen

Der verwendete anamnestische Fragebogen enthielt Fragen bezüglich der Symptomatik bei Asthma bronchiale, entsprechend internationalen Leitlinien. Zudem enthielt dieser explorative Fragen zu weiteren Beschwerden und der medizinischen Vorgeschichte. Wesentliche Elemente des Fragebogens wurden bereits in früheren Studien verwendet (Schneider et al., 2013; Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015). Fragen bezüglich der bei

Asthma typischen Symptomatik wurden in Bezug auf die letzten 12 Monate vor Studienteilnahme gestellt. Dies berücksichtigte die für Asthma typische Variabilität der Symptomatik, insbesondere im Hinblick auf die Saisonalität der allergischen Symptomatik. Auch wenn die Rekrutierung und somit Erhebung des Fragebogens hauptsächlich in der Pollenallergie-Saison erfolgte, konnte so ein vom Erhebungszeitpunkt unabhängiges Bild der Symptomatik über ein gesamtes Jahr erhoben werden. Die Dichotome Fragestellung erlaubte dabei eine vereinfachte statistische Auswertung.

Insbesondere im Hinblick auf die Auswertung der Häufigkeit der Symptome muss die genaue Formulierung der verwendeten Fragen betrachtet werden. Die Verwendung von Synonymen könnte möglicherweise zu veränderten Ergebnissen führen. So sind für die beschriebene „Luftnot“ oder „Atemnot“ Synonyme wie die als weniger bedrohlich klingenden „Schwierigkeiten durchzuatmen“, „Luftmangel“ oder „Kurzatmigkeit“ zu bedenken, welche als patientengerechtere Sprache eventuell für ein besseres Verständnis und Akzeptanz beim Patienten geführt hätte. Bei der Frage nach einem Asthmaanfall in den letzten 12 Monaten muss der unterschiedliche Kenntnisstand der diagnostiknaiven Studienteilnehmer in Bezug auf die Erkrankung Asthma bronchiale berücksichtigt werden. Hier stellt sich die Frage, wie der einzelne Studienteilnehmer einen Asthmaanfall interpretiert hatte. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Diagnose eines Asthmas zum Zeitpunkt der Erhebung des Fragebogens noch nicht gestellt war. Die Studienteilnehmer waren angehalten den Fragebogen nach bestem Wissen selbst auszufüllen. Bei Rückfragen gab das Studienpersonal Auskunft. Es ist hierbei möglich, dass die Erklärung eines Asthmaanfalls hierbei interindividuell variierte und somit zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben könnte. Insgesamt sind somit die mit dieser Frage assoziierten Ergebnisse kritisch zu betrachten. Ein Einschluss dieser Frage in das Modell der entwickelten Entscheidungsregel erfolgte deshalb nicht.

Der zusätzlich erhobene Asthma Control Questionnaire (ACQ) diente zur initialen Evaluation der Symptomstärke bzw. als Maß der Symptomkontrolle im Verlauf, welcher im Hinblick auf das Ansprechen der ICS-Behandlung analysiert wurde. Dieser standardisierte Fragebogen ist umfassend validiert (Juniper et al., 1999; Juniper et al., 2005). Zudem zählt der ACQ als ein geeignetes und in vielen Studien verwendetes Instrument für die Messung der Asthmakontrolle (Barnes et al., 2014). Jedoch ist zu

beachten, dass dieser für Patienten mit bereits bekanntem Asthma bronchiale entwickelt und validiert wurde (Juniper et al., 1999; Juniper et al., 2005). Bei der Studienpopulation handelte es sich jedoch um Patienten mit noch nicht gestellter Asthmad Diagnose. Es ist hierbei zu bedenken, dass in den Formulierungen der Fragen ein bekanntes Asthma vorausgesetzt wurde (Siehe ACQ im Anhang). Die gestellten Fragen konnten jedoch aus urheberschutzrechtlichen Gründen sowie aus Gründen der Reproduzierbarkeit für diese Studie nicht abgeändert werden. Die Studienteilnehmer wurden allerdings vom Studienpersonal darauf hingewiesen das Wort „Asthma“ in der Fragenformulierung des ACQ zu ignorieren. Auch ist zu erwarten, dass die Frage: „Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche [...]?“ (siehe ACQ im Anhang) bei diagnostiknaiven Patienten auf Unverständnis stoß. Hier gab jedoch ebenfalls das Studienpersonal Auskunft. Eine individuelle Abweichung der Beschreibung kann dennoch auch hier nicht ausgeschlossen werden. Der Einfluss hierdurch ist jedoch als gering einzustufen, da der Fragebogen zum Großteil in Anwesenheit einer Person, des Verfassers dieser Arbeit, erhoben wurde und somit von einer gewissen Konstanz der Erklärungen ausgegangen werden kann. Wenngleich die Verwendung des ACQ unter diesen Bedingungen diskussionswürdig ist, wurde der ACQ bereits in früheren Studien für die Bewertung des Ansprechens auf inhalative Corticosteroide (ICS) bei ähnlichen Patientenkollektiven herangezogen (Martin et al., 2016; Price et al., 2018). Somit ist es nachvollziehbar, den ACQ in dieser konfirmatorischen Studie verwendet zu haben, deren Ziel die Überprüfung der Hypothesen dieser vorangegangenen Arbeiten war. Dies ermöglichte somit eine bessere Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse.

4.2.4. Referenzstandard und Diagnosestellung

4.2.4.1. Bodyplethysmographie

Entsprechend dem vorab veröffentlichten Studienprotokoll war ursprünglich geplant, die Referenzwerte der GLI mit Verwendung der Lower Limits of Normal (LLN) und dem entsprechenden Z-Score zur Beurteilung der FEV₁ und des Tiffeneau-Index zu verwenden. (Kellerer et al., 2021; Quanjer et al., 2012). Diese werden inzwischen gegenüber den eher starren Grenzwerten der EGKS bevorzugt (Criée et al., 2015; Quanjer et al., 1993). Die Referenzwerte der GLI wurden jedoch nur zu einem geringen

Teil regelhaft in den Befunden implementiert. Die verwendeten Referenzwerte der EGKS sind jedoch im klinischen Alltag noch weit verbreitet und unter Berücksichtigung der Einschränkungen weiterhin gültig. Zudem erfolgte die Interpretation der Befunde in Zusammenhang mit klinischen Symptomen und somit schließlich leitliniengerecht. Größere Verzerrung der Ergebnisse dieser Studie sind daher unwahrscheinlich.

4.2.4.2. Bronchoprovokationstest

Eines der wichtigsten methodischen Diskussionspunkte in dieser Studie und in diagnostischen Studien allgemein ist der angemessene bzw. optimale Referenzstandard und somit die Kriterien der Diagnosestellung. Für die Diagnose eines Asthmas gibt es bis dato keinen einzelnen Test, welcher als alleiniger Goldstandard betrachtet werden könnte (Kavanagh et al., 2019). Aktuelle Leitlinien empfehlen daher die Kombination von klinischen Symptomen und objektiven Testverfahren wie der Bodyplethysmographie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021; NICE, 2021). Zeigen sich die Ergebnisse dieser unauffällig, wird die Durchführung eines Bronchoprovokationstests empfohlen. Somit kann der Bronchoprovokationstest noch am ehesten als Goldstandard bzw. Referenztest angesehen werden. Dieser zeigt alleinstehend eine hohe Sensitivität und erlaubt einen relativ sicheren Ausschluss der Diagnose, zeigt jedoch eine eingeschränkte Spezifität und somit eine nicht unerhebliche falsch-positiv Rate (Coates, Wanger, et al., 2017; Crapo et al., 2000; Hallstrand et al., 2018; Kavanagh et al., 2019). Indirekte Bronchoprovokationstests zeigten abhängig von der Studienpopulation eine ähnlich gute Sensitivität, jedoch im Vergleich zu direkten Bronchoprovokationstests eine größere Spezifität (Hallstrand et al., 2018). In der vorliegenden Studie wurde sich jedoch für die Verwendung einer direkten Bronchoprovokation mit Methacholin entschieden, da diese im Vergleich mit der indirekten Bronchoprovokation in deutschen Lungenarztpraxen verbreiteter und etablierter ist. Zudem eignet sich diese Form mit standardisieren und validierten Protokollen besser für die Verwendung in Studien (Coates, Wanger, et al., 2017; Crapo et al., 2000; Hallstrand et al., 2018). Um den aus der niedrigeren Spezifität resultierenden falsch-positiven Ergebnissen zu begegnen, wurde jede Diagnose in Zusammenschau mit der Anamnese und dem Verlauf innerhalb der 3 Monate zwischen Erst- (T1) und Nachuntersuchung (T2) von einem

Expertenkomitee überprüft. Die Gefahr eines Bias durch subjektive Einschätzung des Reviewers konnte dadurch minimiert werden, indem das Komitee aus drei Experten bestand und die Entscheidungen im Konsensverfahren gefällt wurden.

Hinsichtlich der Bestimmung der ICS-Responsivität gibt es laut Leitlinien keinen einheitlichen Goldstandard (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021; NICE, 2021). Im Falle dieses imperfekten Goldstandards wird die Verwendung eines zusammengesetzten Referenzstandards bestehend aus mehreren Tests empfohlen, um Bias zu reduzieren (Alonzo & Pepe, 1999; Naaktgeboren et al., 2013). Entsprechend dieser Empfehlungen wurde in dieser Studie die Bodyplethysmographie, die Bronchoprovokation und die klinischen Symptome zu einem kombinierten Referenzstandard zusammengesetzt. Dabei wurde sich auch an früheren Arbeiten zur Untersuchung der Vorhersagbarkeit von ICS-Responsivität durch FeNO orientiert (Martin et al., 2016; Price et al., 2018; Smith et al., 2005).

In der Studie wurde sich bei dem Bronchoprovokationstest für ein relativ neues, von den Empfehlung der ATS und ERS abweichendes, 4-Stufen-Protokoll mit einer festen Methacholin-Konzentration für jede Provokationsstufe entschieden (Merget et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass dieses Protokoll ähnliche Ergebnisse wie das von der ATS empfohlene 5-Stufen-Protokoll mit 5 verschiedenen Methacholin-Konzentrationen erzielte, dabei jedoch Vorteile in der klinischen Anwendung durch eine feste Methacholin-Konzentration von 16 mg/ml bietet (Crapo et al., 2000; Merget et al., 2009). Neben dem „Five-breath-dosimeter-protocol“ wird auch das „Two-minute tidal breathing dosing protocol“ empfohlen (Crapo et al., 2000). Von der ERS wird sogar ausschließlich dieses Protokoll empfohlen (Coates, Wanger, et al., 2017). Dabei unterscheiden sich die Protokolle jedoch hinsichtlich der Methacholin-Konzentration, der Methacholin-Dosis der einzelnen Provokationsstufen und der verabreichten kumulativen Methacholin-Dosis (Coates, Wanger, et al., 2017; Crapo et al., 2000; Dell et al., 2015; Merget et al., 2009). In den Empfehlungen der ATS wird von einer normalen, also nicht pathologischen bronchialen Hyperreagibilität bei einer provozierten Methacholin-Konzentration (PC) von > 16 mg/ml ausgegangen (Crapo et al., 2000). Entscheidend für die Bestimmung einer bronchialer Hyperreagibilität ist jedoch die provozierte Methacholin-Dosis (PD) (Dell et al., 2015; Drotar et al., 1999). Die PC ist abhängig von dem verwendeten Vernebler System, wohingegen die PD davon

unabhängig ist (Coates, Dell, et al., 2017). Die Verwendung der PD erlaubt somit den Vergleich verschiedener Vernebler Systeme sowie Dosierungsprotokolle (Coates, Wanger, et al., 2017). Das verwendete 1-Konzentration-4-Stufen-Protokoll stimmt dabei hinsichtlich der kumulativen Methacholin-Dosis mit dem 5-Konzentrationen-5-Stufen-Protokoll der ATS überein (Merget et al., 2009). Lediglich die ersten inhalierten Methacholin-Einzeldosen wurden zu einer einzelnen Stufe zusammengefasst (Merget et al., 2009). Im Vergleich zu dem laut ATS gleichwertigen 2-min-tidal-breathing-Protokoll unterscheidet sich das Studienprotokoll von diesem jedoch deutlich bezüglich der Methacholin-Dosis je Provokationsstufe sowie der kumulativ verabreichten Methacholin-Dosis (Coates, Wanger, et al., 2017; Dell et al., 2015; Merget et al., 2009).

In der Studie fungierte eine kumulative Methacholin-Dosis von 960 µg als Cut-off-Wert für ein positives Testergebnis im Bronchoprovokationstest. Dies entspricht einer Methacholin-Konzentration (PC) von 16 mg/ml im 5-Konzentrationen-5-Stufen-Protokoll, welches in der letzten Provokationsstufe die gleiche kumulative Methacholin-Dosis erreicht (Merget et al., 2009). In den Empfehlungen der ATS wird eine PC von >16 mg/ml als normale bronchiale Hyperreagibilität und eine PC von 4-16 mg/ml als Borderline-Hyperreagibilität bezeichnet (Crapo et al., 2000). In den Empfehlungen der ERS wird ebenfalls ein PC-Cut-off von 16 mg/ml empfohlen (Coates, Wanger, et al., 2017). Hierbei wird sich jedoch auf das 2-min-tidal-breathing-Protokoll bezogen, welches bei einer PC von 16 mg/ml lediglich eine kumulative Methacholin-Dosis von 759 µg erzielt (Coates, Wanger, et al., 2017; Dell et al., 2015). Dies entspräche einer Zwischenstufe zwischen Stufe 3 und Stufe 4 im verwendeten Protokoll nach Merget et. al und würde den Cut-off-Wert entsprechend niedriger ansetzen. Ein niedrigerer PC-Cut-off von 8 mg/ml, wie er in einigen Studien verwendet wurde, entspräche einem noch niedrigeren Cut-off-Wert (Martin et al., 2016; Smith et al., 2005). Eine retrospektive Anpassung der Cut-off-Werte zum Vergleich war jedoch nicht möglich. In der Sensitivitätsanalyse zur Genauigkeit der FeNO-Messung zeigte sich allerdings bei Änderung des Cut-offs von Stufe 4 auf Stufe 3 keine signifikante Änderung der AUC. Auch die Spezifität änderte sich nur gering. Durch den Einbezug der Symptome, des Krankheitsverlaufs sowie der Evaluation der Diagnose durch das Expertenkomitee konnten zusätzlich falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse reduziert werden.

Des Weiteren ist zu beachten, dass es bei dem in der Studie verwendeten Dosierungsprotokoll mit jeder weiteren Provokationsstufe zu einer Vervierfachung der kumulativen Methacholin-Dosis kam, also zu einer Zunahme um 2 Verdopplungsdosen. Mit Ausnahme des Übergangs der ersten zur zweiten Provokationsstufe vervierfachte sich die applizierte Methacholin-Dosis mit jeder weiteren Stufe. Zwischen der ersten und zweiten Stufe erfolgte eine Verdreifachung der Methacholin-Dosis. Im 2-min-tidal-breathing-Protokoll erfolgt stets eine Verdopplung der applizierten und auch kumulativen Methacholin-Dosis je Stufe (Coates, Wanger, et al., 2017; Dell et al., 2015).

Dies ist wichtig in Hinblick auf die Definition der ICS-Responsivität zu beachten. In der Vergleichsstudie von Martin et al wurde eine Verdopplungsdosis („doubling dose“) innerhalb von 4 und 12 Wochen Therapiedauer als Kriterium für die Voraussetzung von ICS-Responsivität verwendet (Martin et al., 2016). In der Studie von Smith et al wurde ein Zunahme von um mehr als 2 Verdopplungsdosen, also eine Vervierfachung, innerhalb einer Therapiedauer von 4 Wochen vorausgesetzt (Smith et al., 2005). In den Empfehlungen der ATS wird eine Verdopplungsdosis als klinisch relevanter Unterschied diskutiert (Reddel et al., 2009). Bezogen wird sich unter anderem auf eine Metaanalyse, welche einen Effekt von ICS auf ICS-naive Patienten in Kurzzeitstudien (2-8 Wochen) von +0.91 (95% KI 0.65-1.16) Verdopplungsdosen beschrieb (van Grunsven et al., 1999). In einer anderen Studie zeigte sich nach ICS-Therapie eine Zunahme von 3 Verdopplungsdosen nach 16 Wochen (Reddel et al., 2000). In früheren Empfehlungen der ATS wurde beschrieben, dass wiederholte Messungen innerhalb von 1-8 Wochen um $\pm 1,5$ Verdopplungsdosen abweichen können (Crapo et al., 2000). Es scheint somit gerechtfertigt, sowohl eine Verdopplungsdosis als auch zwei Verdopplungsdosen als Voraussetzung für ICS-Responsivität heranzuziehen. Da das Follow-Up in dieser Studie annähernd nach 16 Wochen erfolgte, erschien die Verwendung von 2 Verdopplungsdosen sinnvoller. Die Verwendung einer Verdopplungsdosis war im Rahmen des verwendeten Protokolls auch nicht möglich. Bei der Verwendung von 2 Verdopplungsdosen wurde somit eine stärkere Verbesserung der bronchialen Hyperreagibilität als Bedingung für die ICS-Responsivität vorausgesetzt, als es bei lediglich einer Verdopplungsdosis der Fall gewesen wäre. Somit wurde in der Studie ein konservativerer Ansatz verfolgt. Entsprechend ist anzunehmen, dass dies zu einer geringeren Anzahl an ICS-Respondern geführt haben könnte. Auch in der an die Kriterien

von Martin et al. angepassten Sensitivitätsanalyse verblieb die Verbesserung um eine Provokationsstufe im Studienprotokoll, entsprechend zwei Verdopplungsdosen, als Bedingung für die ICS-Responsivität. Somit unterschied sich die vorliegende Studie von der Arbeit von Martin et al. in welcher eine Verdopplungsdosis vorausgesetzt wurde (Martin et al., 2016). Dies muss beim Vergleich der Ergebnisse zwischen den beiden Studien berücksichtigt werden.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Studienpopulation

Die Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit von Asthma bronchiale lag in dieser multizentrischen Studie mit 52,3% über der erwarteten Prävalenz aus einer früheren Single-Center-Studie von 39,2% (Schneider et al., 2013). Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Rekrutierung der Teilnehmer dieser Studie vorwiegend in den Frühlings- und Sommermonaten erfolgte und somit in der Pollenflugzeit. Außerdem war das Patientenkollektiv, entsprechend den Rekrutierungsorten der Studie, hauptsächlich mitteleuropäischer Herkunft. Ein Vergleich oder Übertragung der Ergebnisse der Studie auf Patienten mit anderer ethnischer Herkunft ist daher eventuell nur eingeschränkt möglich.

Eine weitere Einschränkung der Studie bestand darin, dass nicht alle Studienteilnehmer motiviert werden konnten, um die Follow-Up Untersuchung in der Praxis wahrzunehmen. Diesem Problem wurde begegnet, indem in diesen Fällen ersatzweise strukturierte Interviews per Telefon durchgeführt wurden. Es konnte jedoch nicht verhindert werden, dass bei 67 (17,9%) der initial eingeschlossenen Patienten keinerlei Follow-Up erfolgte (Lost to follow-up). Eine Beeinflussung der Ergebnisse scheint jedoch unwahrscheinlich, da diese sich im Vergleich zur analysierten Studienpopulation nicht signifikant unterschieden. Auch konnte aufgrund organisatorischer Ursachen nicht gewährleistet werden, dass alle Fragebögen lückenlos ausgefüllt wurden. Um die Auswirkungen des dabei entstandenen Non-response-Bias in der Erstellung der diagnostischen Entscheidungsregel zu reduzieren, erfolgte eine Imputation der fehlenden Werte im Datensatz.

4.3.2. Diagnostische Genauigkeit von FeNO

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig a priori ein Cut-off von FeNO > 50 ppb festgelegt und es konnte verifiziert werden, dass dieser hochspezifisch für die Diagnose eines Asthmas ist. Es konnte gezeigt werden, dass sich die FeNO-Messung allein bereits gut zum Einschluss der Diagnose eignet, jedoch ein noch zuverlässigerer Einschluss der Diagnose bei Vorliegen von einer allergischen Rhinitis und einem pfeifenden Atemgeräusch möglich ist. In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte bereits eine hohe Spezifität von 0,82 (95% KI 0,76-0,86) mit einer AUC von 0,80 (95%KI 0,77-0,85) gezeigt werden (Karrasch et al., 2017). Ferner konnte in einer weiteren Analyse bereits ein Cut-off von FeNO > 50 ppb als optimaler Cut-off für die Diagnose eines Asthmas identifiziert werden (Schneider et al., 2017). Entscheidend ist hierbei jedoch, dass die Cut-offs der dort eingeschlossenen Studien das Ergebnis von Post-hoc Analysen mit explorativem und multiplem Testen waren (Karrasch et al., 2017; Schneider et al., 2017). Es ist somit zu beachten, dass diese Ergebnisse vorerst Hypothesen generierend waren, jedoch danach eine Testung der Hypothese in Form einer konfirmatorischen Studie bedurften. Entsprechend war die entscheidende Stärke dieser Studie der konfirmatorische Ansatz mit vorab definierten Cut-off-Werten und entsprechender Hypothesen bezogen auf die diagnostischen Parameter. So konnte bei einem Cut-off von FeNO > 50 ppb die erwartete Spezifität von größer 90% mit einer gezeigten Spezifität von 99% (95%KI 95-100) bestätigt werden. Entsprechend erlaubte die FeNO-Messung bei positivem Testergebnis einen zuverlässigen Einschluss der Diagnose Asthma bronchiale. Der dabei entscheidende PPV ist abhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit. Zu beachten ist, dass die Vortestwahrscheinlichkeit mit 52,3% relativ groß war. Es handelte sich um ein von der Gesamtbevölkerung selektioniertes Patientenkollektiv deren Selektion in 56,2% der Fälle durch die Überweisung eines Hausarztes bei einschlägiger Symptomatik erfolgte. Es konnte gezeigt werden, dass der PPV bei Vorliegen eines allergischen Schnupfens und eines pfeifenden Atemgeräuschs noch deutlich höher war und bereits bei einem Cut-off von FeNO > 33 ppb einen zuverlässigen Einschluss der Diagnose ermöglichte. Im Umkehrschluss ist zu erwarten, dass der PPV bei niedrigerer Vortestwahrscheinlichkeit, also im unselektionierten Patientenkollektiv, entsprechend niedriger und die Aussagekraft der FeNO-Messung entsprechend dem Satz von Bayes geringer wäre (Ledley & Lusted, 1959). Wie auch in

einer früheren Studie gezeigt (Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015), wäre ein sinnvoller Einsatz in der hausärztlichen Grundversorgung dennoch möglich, wenn die FeNO-Messung mit asthmatypischen Symptomen wie dem pfeifenden Atemgeräusch und der allergischen Rhinitis kombiniert würden, um die Vortestwahrscheinlichkeit und somit auch die Nachtestwahrscheinlichkeit zu erhöhen. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung könnte auch das „abwartende Offenhalten“ (watchful-waiting) als wichtiges Instrument der hausärztlichen Filterfunktion die Vortestwahrscheinlichkeit erhöhen und so den diagnostischen Nutzen der FeNO-Messung im hausärztlichen Bereich verbessern (Schneider et al., 2006). Die Erkenntnisse dieser im pneumologischen Fachbereich durchgeführten Studie sind jedoch nicht einfach auf den hausärztlichen Bereich übertragbar und es bedarf weiterer Studien zur Untersuchung des Nutzens der FeNO-Messung in der hausärztlichen Grundversorgung. Ferner stellt unter anderem der Einschluss des besagten Faktors des abwartenden Offenhaltens eine Schwierigkeit in der Konzeption und Durchführung von Studien im hausärztlichen Bereich dar. Des Weiteren müsste in diesem Niedrigprävalenzbereich auch eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt werden. Die Sensitivität fiel für FeNO > 50 ppb mit 24% (95%KI 18-32) geringer aus als erwartet. Diese bedingte bei negativem Testergebnis der FeNO-Messung eine erhöhte falsch-negativ Rate, welche die FeNO-Messung allein ungeeignet für den Ausschluss einer Asthma Diagnose machte und die Gefahr barg, zu viele Asthma Diagnosen nicht erkennen zu können (Power et al., 2013). Der anschließende Einsatz eines hochsensitiven Tests wie der Bronchoprovokation bei negativem FeNO-Testergebnis würde in Form eines gestaffelten diagnostischen Algorithmus diesem Problem begegnen können (Power et al., 2013). Zusammengefasst scheint jedoch der größte diagnostische Nutzen der FeNO-Messung in der Vorhersage eines Asthmas bei positivem Testergebnis und in Kombination mit Symptomen zu bestehen.

Wie bereits diskutiert, ist die Methodik - insbesondere der Bronchoprovokationstest als Referenzstandard - von großer Bedeutung hinsichtlich der Interpretation und des Vergleichs der Ergebnisse. Entsprechend der diskutierten Problematik hinsichtlich des Cut-offs bzw. der Wahl des Dosierungsprotokolls in der Bronchoprovokation, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse bezüglich verschiedener Cut-offs unter Modifikation des Referenzstandards. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied

hinsichtlich der AUC und der Spezifität bei Absenkung des Cut-offs bis auf Stufe 3 des verwendeten Dosierungsprotokolls. Die AUC nahm sogar mit sinkendem Cut-off (bis Stufe 2) zu und war sogar größer als im Referenzstandard der Studie. Die Sensitivität nahm mit Absenken des Cut-offs ebenfalls deutlich zu. Die Spezifität sank geringfügig, während der PPV sogar deutlich unter 70% fiel. Dies erklärt sich unter anderem auch dadurch, dass mit niedrigerem Cut-off auch die Vortestwahrscheinlichkeit deutlich sank. Entsprechend ist es möglich, dass die Prävalenz, Spezifität sowie der PPV in dieser Studie überschätzt und die Sensitivität sowie der NPV unterschätzt wurden. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass die Verwendung alternativer Dosierungsprotokolle mit veränderten Cut-offs für die Methacholin-Dosis zu stark abweichenden Ergebnissen geführt hätte, da bei gleichem Cut-off der Methacholin-Dosis die Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Kennzahlen gering waren. Die bei Anpassung des Cut-offs stark abfallende Vortestwahrscheinlichkeit führte zudem zu einem Absinken der Power und hätte somit in der Fallzahlberechnung eine größere Studienpopulation bzw. Fallzahl vorausgesetzt (Chow et al., 2017). Dies schränkte die Vergleichbarkeit der Sensitivitätsanalyse deutlich ein. Außerdem war retrospektiv eine genaue Anpassung und somit ein genauer Vergleich der Dosierungsprotokolle durch abweichende Methacholin-Dosen schlichtweg nicht möglich. Eine sichere Aussage hinsichtlich des Vergleichs ließe sich nur durch weitere Studien mit vorab angepassten Dosierungsprotokollen und veränderten Cut-offs treffen. Die Beachtung dieses Sachverhalts ist jedoch wichtig, insbesondere im Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit früheren und zukünftigen Studien, die einen abweichendem Referenzstandard verwenden.

4.3.3. FeNO und ICS-Responsivität

Hinsichtlich der ICS-Responsivität konnte die initial aufgestellte Hypothese, dass bei einem a priori festgelegten Cut-off-Wert von FeNO > 33 ppb der PPV mindestens 70% beträgt, nicht bestätigt werden. Bei Anpassung der Kriterien für ICS-Responsivität nach (Martin et al., 2016), zeigte sich jedoch in einer post-hoc Analyse bei einem Cut-off von FeNO > 43 ppb ein PPV von 70%. Dieser Cut-off liegt jedoch höher als der Cut-off von FeNO > 33 ppb in der Vergleichsstudie (Martin et al., 2016). Zu bemerken ist, dass sich

die Vergleichsstudie durch einen unterschiedlichen Referenzstandard auszeichnete. So wurde bei Martin et al. keine Bodyplethysmographie verwendet und somit konnten auch keine Atemwegswiderstände im Bronchoprovokationstest gemessen werden. Frühere Studien zeigten jedoch eine gesteigerte diagnostische Genauigkeit durch Verwendung der Bodyplethysmographie (Decramer et al., 2013; Schneider, Schwarzbach, et al., 2015). Zudem wurde in der Studie von Martin et al ein anderes Dosierungsprotokoll für den Bronchoprovokationstest verwendet (Crapo et al., 2000; Sterk et al., 1993). Dieses unterscheidet sich deutlich von dem in dieser Studie verwendeten Protokoll (Merget et al., 2009). Insbesondere der unterschiedliche Cut-off-Wert der Methacholin-Konzentration und -Dosis sowie der Unterschied zwischen den Provokationsstufen konnte auch nicht nachträglich in die Anpassung der Kriterien übernommen werden und erschwert die Vergleichbarkeit mit dieser Studie. Des Weiteren wurde in der Studie von Martin et al. die Veränderung von FeNO im Verlauf als Referenzkriterium für die ICS-Responsivität verwendet. Die Verwendung der Ergebnisse der FeNO Messung als Index- und Referenztest stellt jedoch einen Incorporation-bias dar, welcher zu einer falsch hohen Sensitivität und Spezifität des Indextests (FeNO-Messung) geführt haben könnte (Kea et al., 2019).

In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass ein Cut-off von FeNO > 47 ppb mit einer signifikant höheren ICS-Responsivität einhergeht (Smith et al., 2005). Bei dieser einfachblinden, placebo-kontrollierten Studie konnte der Placeboeffekt, hervorgerufen durch die Nutzung eines Inhalators, berücksichtigt werden. Ein Vergleich mit Placebo konnte in der Studie dieser Arbeit nicht durchgeführt werden. Des Weiteren wurde in der Vergleichsstudie statt der Erhebung des ACQs die Peak-Flow Variabilität als Kriterium der ICS-Responsivität herangezogen (Smith et al., 2005). In einer anderen doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) konnte zudem bei einem Cut-off von FeNO $\geq$ 40 ppb eine statistisch signifikante Änderung des ACQ bei einer Studienpopulation mit unspezifischen respiratorischen Symptomen, also unabhängig der Diagnose, beobachtet werden (Price et al., 2018). Zusammenfassend ist zu bemerken, dass sich die erwähnten Studien in ihrem Studienkollektiv, ihrer Methodik und in der Definition der ICS-Responsivität deutlich unterscheiden. Dennoch ordnet sich der in dieser Studie gezeigte Cut-off-Wert von FeNO > 43 ppb gut in die Vergleichswerte von FeNO > 47 ppb (Smith et al., 2005), FeNO $\geq$ 40 ppb (Price et al., 2018) und FeNO >

33 ppb (Martin et al., 2016) ein. Zudem wurde hierbei die ICS-Responsivität erstmalig mit Bodyplethysmographie untersucht, was die Qualität des Referenzstandards deutlich steigerte. Zukünftig werden jedoch noch weitere Studien für unterschiedliche Populationen, insbesondere doppelblinde RCTs, zur Bestätigung der gezeigten Cut-off-Werte benötigt. Außerdem benötigt es systematischer Übersichtsarbeiten, welche die unterschiedlichen Referenzstandards berücksichtigen und die Ergebnisse einordnen, um zukünftig optimale Cut-off Werte zur Vorhersage eines Ansprechens auf eine ICS-Behandlung zu ermöglichen.

4.4.4. Diagnostische Entscheidungsregel

Die Kombination der FeNO-Messung mit den laut internationalen Leitlinien häufigsten Symptomen für ein Asthma bronchiale erlaubte die Entwicklung einer diagnostischen Entscheidungsregel. Dabei erzielte diese mit einer AUC von 0,755 ein ähnliches Ergebnis wie in einer früheren Studie mit einer AUC von 0,754 (Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015). Die entscheidende Stärke der vorgestellten Entscheidungsregel war die vorab definierte hypothesenbasierte Auswahl der Variablen, insbesondere der eingeschlossenen Symptome. Anders als in der Vergleichsstudie (Schneider, Wagenpfeil, et al., 2015), in welcher eine datengetriebene Selektion der Variablen erfolgte, erlaubte der in dieser Studie gewählte Ansatz eine Reduktion des Selektions-Bias und damit das Risiko falsch-positiver Ergebnisse. Eine weitere Stärke war die interne Validierung des Modells sowie die Vereinfachung durch Zusammenfassung und Rundung der Punktwerte, welche eine bessere Generalisierbarkeit und klinische Anwendbarkeit der Entscheidungsregel ermöglichte. Bei FeNO-Werten > 50 ppb spielte die Kombination mit klinischen Symptomen eine untergeordnete Rolle, da FeNO > 50 ppb als einzelnes Element der Entscheidungsregel bereits mit einer hohen prädiktiven Wahrscheinlichkeit für Asthma bronchiale einherging. In einer Leitlinie wird sogar FeNO $\geq$ 40 ppb als ausreichend beschrieben um den Einschluss einer Asthma Diagnose zu ermöglichen (NICE, 2021). Die größte diagnostische Bedeutung der Kombination von FeNO mit Symptomen zeigte sich in dieser Studie für niedrigere FeNO-Werte. So konnten bei FeNO < 40 ppb, je nach Kombination mit Symptomen, Nachtestwahrscheinlichkeiten von weniger als 20% sowie größer als 80% erreicht werden, welche sowohl einen Einschluss

als auch Ausschluss einer Asthma Diagnose ermöglichen. Dies ist von großer klinischer Bedeutung, da höhere FeNO-Werte seltener gemessen werden als niedrigere Werte. Am bedeutendsten für einen möglichen Einschluss einer Asthma Diagnose waren unter den Symptomen das Vorliegen einer allergischen Rhinitis und eines pfeifenden Atemgeräuschs. Die Assoziation von allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale ist allgemein bekannt. Das pfeifende Atemgeräusch ist Ausdruck der zugrunde liegenden Obstruktion der Atemwege, welche definierend für obstruktive Atemwegserkrankungen wie dem Asthma bronchiale ist. Am stärksten negativ assoziiert mit einem Asthma bronchiale waren häufiger Husten und häufige Atemwegsinfektionen. Dies scheint zunächst paradox, benennen schließlich internationale Leitlinien Husten als eines der Leitsymptome eines Asthmas (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2020; GINA, 2021; NICE, 2021). Diese negative Assoziation mit Asthma bronchiale ist jedoch bereits aus einer früheren epidemiologischen Studie bekannt (Bai et al., 1998). Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang ist, dass Husten ein sensibles, aber sehr unspezifisches Symptom für Asthma bronchiale ist und auch häufig bei gängigen Differenzialdiagnosen eines Asthmas wie respiratorischen Infekten oder der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) vorkommt. Passend dazu waren die häufigsten Diagnosen der Studienteilnehmer ohne obstruktive Atemwegserkrankung die gastroösophageale Refluxerkrankung und die postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität. Aber auch chronische Sinusitis, ACE-Hemmer-Unverträglichkeit und Bronchitiden, welche diagnostiziert wurden, sind häufig mit Husten verbunden. Der mit Asthma negativ assoziierte Zusammenhang ist in dieser Studie durch den Ausschluss von Studienteilnehmern mit respiratorischem Infekt weniger als 6 Wochen vor Erstuntersuchung eventuell sogar noch unterschätzt worden, da anzunehmen ist, dass die Zahl der Patienten mit Infekt-assoziiertem Husten noch größer gewesen wäre, wenn man Patienten mit respiratorischem Infekt weniger als 6 Wochen vor Untersuchung nicht ausgeschlossen hätte. Dies hätte jedoch auch zu mehr positiven Bronchoprovokationstests und erhöhten FeNO-Werten führen können (Dressel et al., 2008; Empey et al., 1976; Fraenkel et al., 1995; Kharitonov et al., 1995; Proud, 2005).

Da die Rekrutierung für diese Studie hauptsächlich in der Pollensaison stattfand, ist es möglich, dass dies auch zu einer Überbewertung einiger Symptome wie der allergischen Rhinitis und des pfeifenden Atemgeräuschs geführt haben könnte. Gleichzeitig könnte

es, aufgrund fehlender kalter Luft als Auslöser, zu einer Unterschätzung anderer Symptome wie Husten geführt haben. Da die meisten Fragen zur Symptomatik jedoch in Bezug auf die letzten 12 Monate bzw. im Allgemeinen gestellt wurden, ist nicht zu erwarten, dass dies zu stark abweichenden Ergebnissen geführt hat. Es ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation und die damit verbundene Prävalenz von Asthma bronchiale und den Symptomen typisch für pneumologische Facharztpraxen in Deutschland war. Ein direkter Vergleich auf internationaler Ebene ist nicht ohne weiteres möglich, da sich die Vortestwahrscheinlichkeit und die Vorhersagewerte abhängig vom jeweiligen Gesundheitssystem und dessen Struktur zum Teil deutlich unterscheiden würden. Abhängig von den spezifischen Gegebenheiten und der dabei vorherrschenden Vortestwahrscheinlichkeit lassen sich jedoch mit dem Satz von Bayes entsprechende Vorhersagewerte herleiten (Ledley & Lusted, 1959; O'Connor & Sox, 1991). Bei gravierenden Abweichungen von den Bedingungen in dieser Studie könnte allerdings ein anderer als dieser entwickelte Algorithmus notwendig sein. Auf die Anwendung von Normwerten für FeNO wurde in dieser Studie verzichtet, da diese bisher nicht verifiziert sind (Dressel et al., 2008; Karrasch et al., 2011; Karrasch et al., 2017). Eine signifikante Effektmodifikation durch Geschlecht, Alter, ICS-Nutzung oder Rauchen konnte nicht festgestellt werden. Die in einer Sensitivitätsanalyse erstellten Modellmodifikationen der Entscheidungsregel zeigten hinsichtlich der AUC keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich miteinander. Die AUC des Modells bei Einschluss von allen erhobenen Symptomen war etwas größer als im entwickelten Modell. Allerdings wäre die Anwendung dieses Modells äußerst komplex und in der klinischen Anwendung weniger praktikabel, weshalb dieses nicht umgesetzt wurde. Die Modellmodifikationen unter Ausschluss von FeNO zeigten dabei niedrigere AUCs als unter Einschluss von FeNO. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Kombination der FeNO-Messung mit klinischen Symptomen den diagnostischen Nutzen deutlich erweitert, indem auch ein Ausschluss einer Asthma Diagnose ermöglicht wird. Dabei ist jedoch zu beachten, dass dies zunächst nur auf die untersuchte Studienpopulation zutrifft. Das entwickelte, intern validierte Modell muss in weiteren Studien und anderen Studienpopulationen noch extern validiert werden, um eine generalisierende Aussage treffen zu können.

4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse sind vielversprechend für die feste Etablierung der FeNO-Messung in der Diagnostik eines Asthmas. Es erscheint daher nicht mehr gerechtfertigt, die FeNO-Messung als optionale individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), deren Kosten von den Patienten selbst zu tragen sind, zu belassen, sondern diese fest in den Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung zu übernehmen. Als letzte Instanz gilt es hierbei noch, eine dezidierte Kosten-Nutzen-Analyse durchzuführen. Die entwickelte diagnostische Entscheidungshilfe erscheint ebenfalls sehr vielversprechend. Diese bedarf jedoch noch einer externen Validierung in Form von weiteren Studien. Es konnte gezeigt werden, dass hohe FeNO-Werte allein, und umso mehr in Kombination mit klinischen Symptomen, bereits mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale einhergehen. Die anschließende weitere Diagnostik mit einem Bronchoprovokationstest scheint hierbei in den meisten Fällen entbehrlich zu sein. Patienten mit niedrigeren FeNO-Werten oder einer niedrigeren Punktesumme in der Entscheidungsregel würden von einem anschließenden hochsensitiven Bronchoprovokationstest profitieren, um auch einen sicheren Ausschluss einer Asthma Diagnose zu ermöglichen. Diese Erkenntnisse könnten in Form eines diagnostischen Algorithmus kombiniert und im Sinne einer stufenbasierten Diagnostik implementiert werden. Diesbezüglich wären insbesondere weitere Studien im hausärztlichen Versorgungssektor wichtig, um den Nutzen der FeNO-Messung und der entwickelten diagnostischen Entscheidungshilfe auch für diesen Bereich zu testen. Des Weiteren scheinen hohe FeNO-Werte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf die Therapie mit ICS einherzugehen. Diesbezüglich sind jedoch weitere konfirmatorische Studien notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen und auch mögliche Placeboeffekte und Dosisabhängigkeiten der Therapie zu berücksichtigen.

5. Zusammenfassung

In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO) ein vielversprechender Biomarker für die Diagnose eines Asthmas sein könnte. Die dabei verwendeten Cut-offs stammten bisher jedoch lediglich aus Post-hoc-Analysen. Zudem konnte bislang ein Einschluss, jedoch kein Ausschluss der Diagnose mittels FeNO erfolgen. Daher war es das Ziel dieser konfirmatorischen Studie, die diagnostische Genauigkeit von FeNO bei vorab festgelegten Cut-offs zu validieren und in Hinblick auf das therapeutische Ansprechen inhalativer Corticosteroide (ICS) zu analysieren. Ferner sollte eine diagnostische Entscheidungsregel entwickelt werden, welche in der Kombination mit Symptomen den diagnostischen Nutzen der FeNO-Messung noch weiter erhöhen sollte.

Die in die Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer erhielten eine FeNO-Messung als Indextest und wurden in Form eines Fragebogens nach klinischen Symptomen befragt. Die Bodyplethysmographie diente in Kombination mit dem Bronchodilatationstest oder Bronchoprovokationstest als diagnostischer Referenzstandard. Das Follow-Up erfolgte 3 Monate später, gefolgt von einer Evaluation der Diagnose und des klinischen Verlaufs anhand der Befunde durch ein Expertenkomitee. Testhypothesen wurden vorab definiert und die Area under the curve (AUC) diente als diagnostisches Gütemaß. FeNO und klinische Symptome wurden mittels multipler logistischer Regression in Form einer diagnostischen Entscheidungsregel kombiniert und intern validiert.

308 Studienteilnehmer mit vollständigem Follow-up wurden in die Studie eingeschlossen. Hiervon waren 186 (60,4%) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 44,7 Jahre und 161 (52,3%) hatten Asthma. Die AUC von FeNO betrug 0,718 (95%KI 0,661-0,775). Bei FeNO > 50 ppb ergab sich eine Sensitivität von 24% (95%KI 18-32), eine Spezifität von 99% (95%KI 95-100), ein positiver Vorhersagewert (PPV) von 95% (95%KI 84-99) und ein negativer Vorhersagewert (NPV) von 54% (95%KI 48-60). Bei 66 Studienteilnehmern mit allergischer Rhinitis und pfeifendem Atemgeräusch ergab ein Cut-off von FeNO > 33 pbb eine Sensitivität von 49% (95%KI 34-64), eine Spezifität von 88% (95%KI 64-99), einen PPV von 92% (95%KI 75-99) und einen NPV von 38% (95%KI 23-54). Bei 68 Patienten unter ICS-Therapie eignete sich FeNO > 43 ppb für die Vorhersage eines Therapieansprechens mit einer Sensitivität von 55% (95%KI 36-74),

einer Spezifität von 82% (95%KI 66-92), einem PPV von 70% (95%KI 47-87) und einem NPV von 71% (95%KI 56-84).

Die durchschnittliche AUC der entwickelten diagnostischen Entscheidungsregel betrug 0,755 (IQR 0,721-0,814). Allergische Rhinitis und ein pfeifendes Atemgeräusch waren die wichtigsten Symptome zum Einschluss der Diagnose. Häufiger Husten und häufige respiratorische Infekte waren am stärksten negativ mit der Diagnose Asthma bronchiale assoziiert. Abhängig von der jeweiligen Kombination von FeNO und Symptomen reichte die prädiktive Wahrscheinlichkeit für ein Asthma bronchiale von 9% bis 99%. So resultierte ein gemessener FeNO-Wert von < 20 ppb bei Vorliegen von häufigem Husten und häufigen Atemwegsinfekten in einer prädiktiven Wahrscheinlichkeit von 9% für ein Asthma bronchiale. Wurde für FeNO ein Wert ≥ 50 ppb gemessen und lagen dabei eine allergische Rhinitis, ein pfeifendes Atemgeräusch, Luftnot bei Anstrengung, sowie nächtliche Hustenattacken und nächtliche anfallsartige Luftnot vor, so wurde eine prädiktive Wahrscheinlichkeit von 99% für ein Asthma bronchiale erzielt. Somit war mit Hilfe dieser Entscheidungsregel sowohl ein Einschluss als auch ein Ausschluss der Diagnose Asthma bronchiale möglich. Hohe FeNO-Werte gingen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für Asthma einher. Bei FeNO < 40 ppb konnte der diagnostische Nutzen durch die Kombination mit klinischen Symptomen deutlich gesteigert werden.

In dieser Studie konnte confirmatorisch bestätigt werden, dass sich die Cut-offs FeNO > 50 ppb und FeNO > 33 ppb bei allergischer Rhinitis und pfeifendem Atemgeräusch für den zuverlässigen Einschluss der Diagnose Asthma Bronchiale eignen. Hinsichtlich der diagnostischen Entscheidungshilfe und der Möglichkeit des Ausschlusses der Diagnose sind jedoch noch weitere Studien notwendig, um diese in anderen Studienpopulationen und unter anderen Bedingungen extern zu validieren. Auch konnte in einer Sensitivitätsanalyse gezeigt werden, dass höhere FeNO-Werte mit einem gesteigerten Ansprechen auf ICS einhergehen. Diese Ergebnisse müssen jedoch noch in einer confirmatorischen Studie bestätigt werden.

Literaturverzeichnis

- Alonzo, T. A., & Pepe, M. S. (1999). Using a combination of reference tests to assess the accuracy of a new diagnostic test. *Statistics in Medicine*, 18(22), 2987-3003. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19991130\)18:22<2987::aid-sim205>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19991130)18:22<2987::aid-sim205>3.0.co;2-b)
- Alving, K., Weitzberg, E., & Lundberg, J. M. (1993). Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *European Respiratory Journal*, 6(9), 1368-1370.
- ATS/ERS. (2005). ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171(8), 912-930. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-710ST>
- Aumann, I., Prenzler, A., Welte, T., & Gillissen, A. (2014). Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale in Deutschland - eine systematische Literaturrecherche. *Pneumologie*, 68(8), 557-567. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377225>
- Bai, J., Peat, J. K., Berry, G., Marks, G. B., & Woolcock, A. J. (1998). Questionnaire items that predict asthma and other respiratory conditions in adults. *Chest*, 114(5), 1343-1348. <https://doi.org/10.1378/chest.114.5.1343>
- Barnes, P. J. (2010). Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(3), 514-540. <https://doi.org/10.3390/ph3030514>
- Barnes, P. J., Casale, T. B., Dahl, R., Pavord, I. D., & Wechsler, M. E. (2014). The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: past experience and recommendations for future use. *Allergy*, 69(9), 1119-1140. <https://doi.org/10.1111/all.12415>
- Beasley, R., Harrison, T., Peterson, S., Gustafson, P., Hamblin, A., Bengtsson, T., & Fagerås, M. (2022). Evaluation of Budesonide-Formoterol for Maintenance and Reliever Therapy Among Patients With Poorly Controlled Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*, 5(3), e220615. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0615>
- Beasley, R., Holliday, M., Reddel, H. K., Braithwaite, I., Ebmeier, S., Hancox, R. J., Harrison, T., Houghton, C., Oldfield, K., Papi, A., Pavord, I. D., Williams, M., & Weatherall, M. (2019). Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 380(21), 2020-2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901963>
- Bjermer, L., Alving, K., Diamant, Z., Magnussen, H., Pavord, I., Piacentini, G., Price, D., Roche, N., Sastre, J., Thomas, M., & Usmani, O. (2014). Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respiratory Medicine*, 108(6), 830-841. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.005>
- Braman, S. S. (2006). The global burden of asthma. *Chest*, 130(1 Suppl), 4s-12s. https://doi.org/10.1378/chest.130.1_suppl.4S
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine learning*, 45, 5-32.

- Bruce, C., Yates, D. H., & Thomas, P. S. (2002). Caffeine decreases exhaled nitric oxide. *Thorax*, 57(4), 361-363. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.4.361>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2020). *Nationale Versorgungs Leitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1*. www.asthma.versorgungsleitlinien.de (Stand 29.06.2024)
- Chow, S.-C., Shao, J., Wang, H., & Lokhnygina, Y. (2017). Sample size calculations in clinical research (3rd ed.). *Chapman and Hall/CRC Press*
- Circassia Limited. (2024). [Foto des FeNO-Messgeräts Niox Vero]. Niox.com. Abgerufen am 23.10.2024 von <https://www.niox.com/globals/niox-right-2.png>. Schriftliche Genehmigung der Verwendung durch die Niox GmbH am 23.10.2024 erteilt.
- Coates, A. L., Dell, S. D., Cockcroft, D. W., & Gauvreau, G. M. (2017). The PD(20) but not the PC(20) in a methacholine challenge test is device independent. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 118(4), 508-509. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.01.010>
- Coates, A. L., Wanger, J., Cockcroft, D. W., Culver, B. H., Diamant, Z., Gauvreau, G., Hall, G. L., Hallstrand, T. S., Horvath, I., de Jongh, F. H. C., Joos, G., Kaminsky, D. A., Laube, B. L., Leuppi, J. D., & Sterk, P. J. (2017). ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *European Respiratory Journal*, 49(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
- Cowan, D. C., Cowan, J. O., Palmar, R., Williamson, A., & Taylor, D. R. (2010). Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*, 65(5), 384-390. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.126722>
- Crapo, R. O., Casaburi, R., Coates, A. L., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Irvin, C. G., MacIntyre, N. R., McKay, R. T., Wanger, J. S., Anderson, S. D., Cockcroft, D. W., Fish, J. E., & Sterk, P. J. (2000). Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(1), 309-329. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99>
- Criée, C., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R., Kabitz, H., & Kardos, P. (2015). S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie*, 69, 147-164.
- Criée, C. P., Sorichter, S., Smith, H. J., Kardos, P., Merget, R., Heise, D., Berdel, D., Köhler, D., Magnussen, H., Marek, W., Mitfessel, H., Rasche, K., Rolke, M., Worth, H., & Jörres, R. A. (2011). Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respiratory Medicine*, 105(7), 959-971. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.006>

- D'Amato, M., Cecchi, L., Annesi-Maesano, I., & G, D. A. (2018). News on Climate Change, Air Pollution, and Allergic Triggers of Asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 28(2), 91-97.
<https://doi.org/10.18176/jiaci.0228>
- D'Amato, G., Holgate, S. T., Pawankar, R., Ledford, D. K., Cecchi, L., Al-Ahmad, M., Al-Enezi, F., Al-Muhsen, S., Ansotegui, I., Baena-Cagnani, C. E., Baker, D. J., Bayram, H., Bergmann, K. C., Boulet, L. P., Buters, J. T., D'Amato, M., Dorsano, S., Douwes, J., Finlay, S. E., . . . Annesi-Maesano, I. (2015). Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organization Journal*, 8(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0073-0>
- Decramer, M., Janssens, W., Derom, E., Joos, G., Ninane, V., Deman, R., Van Renterghem, D., Liistro, G., & Bogaerts, K. (2013). Contribution of four common pulmonary function tests to diagnosis of patients with respiratory symptoms: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1(9), 705-713.
[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(13\)70184-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(13)70184-x)
- Dell, S. D., Bola, S. S., Foty, R. G., Marshall, L. C., Nelligan, K. A., & Coates, A. L. (2015). Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(3), 357-363.
<https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201409-433OC>
- Diver, S., Russell, R. J., & Brightling, C. E. (2018). New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 48(3), 241-252.
<https://doi.org/10.1111/cea.13086>
- Dressel, H., de la Motte, D., Reichert, J., Ochmann, U., Petru, R., Angerer, P., Holz, O., Nowak, D., & Jörres, R. A. (2008). Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respiratory Medicine*, 102(7), 962-969. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.02.012>
- Drotar, D. E., Davis, B. E., & Cockcroft, D. W. (1999). Dose versus concentration of methacholine. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 83(3), 229-230.
[https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62645-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62645-2)
- Empey, D. W., Laitinen, L. A., Jacobs, L., Gold, W. M., & Nadel, J. A. (1976). Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis*, 113(2), 131-139.
<https://doi.org/10.1164/arrd.1976.113.2.131>
- Fraenkel, D. J., Bardin, P. G., Sanderson, G., Lampe, F., Johnston, S. L., & Holgate, S. T. (1995). Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(3 Pt 1), 879-886. https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.879
- Gauthier, M., Ray, A., & Wenzel, S. E. (2015). Evolving Concepts of Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192(6), 660-668.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0763PP>

- GINA. (2021). Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention -Full Report. Retrieved from <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> (Stand 06.04.2022)
- Hallstrand, T. S., Leuppi, J. D., Joos, G., Hall, G. L., Carlsen, K. H., Kaminsky, D. A., Coates, A. L., Cockcroft, D. W., Culver, B. H., Diamant, Z., Gauvreau, G. M., Horvath, I., de Jongh, F. H. C., Laube, B. L., Sterk, P. J., & Wanger, J. (2018). ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *European Respiratory Journal*, 52(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>
- Hewitt, D. J. (2008). Interpretation of the "positive" methacholine challenge. *American Journal of Industrial Medicine*, 51(10), 769-781. <https://doi.org/10.1002/ajim.20631>
- Jacinto, T., Malinovschi, A., Janson, C., Fonseca, J., & Alving, K. (2017). Differential effect of cigarette smoke exposure on exhaled nitric oxide and blood eosinophils in healthy and asthmatic individuals. *Journal of Breath Research*, 11(3), 036006. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aa746b>
- James, G., Witten, D., Hastie, T., Tibshirani, R., (2013). An Introduction to Statistical Learning: with Applications in R. *Springer Science & Business Media, New York*. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30164-8_76
- Juniper, E. F., Svensson, K., Mörk, A. C., & Ståhl, E. (2005). Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine*, 99(5), 553-558. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.10.008>
- Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Guyatt, G. H., Ferrie, P. J., & King, D. R. (1999). Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*, 14(4), 902-907. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d29.x>
- Justice, A. C., Covinsky, K. E., & Berlin, J. A. (1999). Assessing the generalizability of prognostic information. *Annals of Internal Medicine*, 130(6), 515-524. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016>
- Karrasch, S., Linde, K., Rücker, G., Sommer, H., Karsch-Völk, M., Kleijnen, J., Jörres, R. A., & Schneider, A. (2017). Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax*, 72(2), 109-116. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208704>
- Karrasch, S., Ernst, K., Behr, J., Heinrich, J., Huber, R. M., Nowak, D., Wichmann, H. E., Baumeister, S. E., Meisinger, C., Ladwig, K. H., Holle, R., Jörres, R. A., & Schulz, H. (2011). Exhaled nitric oxide and influencing factors in a random population sample. *Respiratory Medicine*, 105(5), 713-718. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.002>
- Kavanagh, J., Jackson, D. J., & Kent, B. D. (2019). Over- and under-diagnosis in asthma. *Breathe*, 15(1), e20-e27. <https://doi.org/10.1183/20734735.0362-2018>

- Kea, B., Hall, M. K., & Wang, R. (2019). Recognising bias in studies of diagnostic tests part 2: interpreting and verifying the index test. *Emergency Medicine Journal*, 36(8), 501-505. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2019-208447>
- Kellerer, C., Hapfelmeier, A., Jörres, R. A., Schultz, K., Brunn, B., & Schneider, A. (2021). Evaluation of the diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in patients with suspected asthma: study protocol for a prospective diagnostic study. *BMJ Open*, 11(2), e045420. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045420>
- Kharitonov, S., Yates, D., & Barnes, P. (1995). Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*, 8(2), 295-297. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020295>
- Kharitonov, S. A., Yates, D., Robbins, R. A., Logan-Sinclair, R., Shinebourne, E. A., & Barnes, P. J. (1994). Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *The Lancet*, 343(8890), 133-135. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90931-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90931-8)
- Khatri, S. B., Iaccarino, J. M., Barochia, A., Soghier, I., Akuthota, P., Brady, A., Covar, R. A., Debley, J. S., Diamant, Z., Fitzpatrick, A. M., Kaminsky, D. A., Kenyon, N. J., Khurana, S., Lipworth, B. J., McCarthy, K., Peters, M., Que, L. G., Ross, K. R., Schneider-Futschik, E. K., . . . Hallstrand, T. S. (2021). Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(10), e97-e109. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2093ST>
- Kishan, J., & Garg, K. (2012). Effect of health education on compliance in asthma. *Journal of the Indian Medical Association*, 110(10), 700, 702-705.
- Knottnerus, J. A., & Muris, J. W. (2003). Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(11), 1118-1128. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00206-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00206-3)
- Korhonen, R., Lahti, A., Kankaanranta, H., & Moilanen, E. (2005). Nitric oxide production and signaling in inflammation. *Current Drug Targets – Inflammation & Allergy*, 4(4), 471-479. <https://doi.org/10.2174/1568010054526359>
- Kulkarni, N. S., Hollins, F., Sutcliffe, A., Saunders, R., Shah, S., Siddiqui, S., Gupta, S., Haldar, P., Green, R., Pavord, I., Wardlaw, A., & Brightling, C. E. (2010). Eosinophil protein in airway macrophages: a novel biomarker of eosinophilic inflammation in patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(1), 61-69.e63. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.026>
- Kuruvilla, M. E., Lee, F. E., & Lee, G. B. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(2), 219-233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>
- Lane, C., Knight, D., Burgess, S., Franklin, P., Horak, F., Legg, J., Moeller, A., & Stick, S. (2004). Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major

- determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax*, 59(9), 757-760. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.014894>
- Ledley, R. S., & Lusted, L. B. (1959). Reasoning foundations of medical diagnosis; symbolic logic, probability, and value theory aid our understanding of how physicians reason. *Science*, 130(3366), 9-21. <https://doi.org/10.1126/science.130.3366.9>
- Louis, R., Satia, I., Ojanguren, I., Schleich, F., Bonini, M., Tonia, T., Rigau, D., Ten Brinke, A., Buhl, R., Loukides, S., Kocks, J. W. H., Boulet, L. P., Bourdin, A., Coleman, C., Needham, K., Thomas, M., Idzko, M., Papi, A., Porsbjerg, C., . . . Usmani, O. S. (2022). European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01585-2021>
- Malinovschi, A., Janson, C., Holm, L., Nordvall, L., & Alving, K. (2009). Basal and induced NO formation in the pharyngo-oral tract influences estimates of alveolar NO levels. *Journal of Applied Physiology* (1985), 106(2), 513-519. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.91148.2008>
- Martin, M. J., Wilson, E., Gerrard-Tarpey, W., Meakin, G., Hearson, G., McKeever, T. M., Shaw, D. E., & Harrison, T. W. (2016). The utility of exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Thorax*, 71(6), 562-564. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208014>
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., & Beasley, R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469-478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
- McSharry, C. P., McKay, I. C., Chaudhuri, R., Livingston, E., Fraser, I., & Thomson, N. C. (2005). Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 116(1), 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.03.025>
- Menzies-Gow, A., Mansur, A. H., & Brightling, C. E. (2020). Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *European Respiratory Journal*, 55(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01633-2019>
- Merget, R., Jörres, R. A., Heinze, E., Haufs, M. G., Taeger, D., & Brüning, T. (2009). Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respiratory Medicine*, 103(4), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.10.010>
- Naaktgeboren, C. A., Bertens, L. C., van Smeden, M., de Groot, J. A., Moons, K. G., & Reitsma, J. B. (2013). Value of composite reference standards in diagnostic research. *BMJ*, 347, f5605. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5605>
- Nensa, F., Marek, W., Marek, E., Smith, H. J., & Kohlhäufel, M. (2009). Assessment of airway hyperreactivity: comparison of forced spirometry and body plethysmography for methacholine challenge tests. *European Journal of Medical Research*, 14 Suppl 4(Suppl 4), 170-176. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-170>

- NICE. (2021). National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621> (Stand 26.09.2024)
- Noether, G. E. (1987). Sample Size Determination for Some Common Nonparametric Tests. *Journal of the American Statistical Association*, 82(398), 645-647. <https://doi.org/10.1080/01621459.1987.10478478>
- Nwaru, B. I., Ekström, M., Hasvold, P., Wiklund, F., Telg, G., & Janson, C. (2020). Overuse of short-acting $\beta(2)$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *European Respiratory Journal*, 55(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- O'Connor, G. T., & Sox, H. C., Jr. (1991). Bayesian reasoning in medicine: the contributions of Lee B. Lusted, MD. *Medical Decision Making*, 11(2), 107-111. <https://doi.org/10.1177/0272989x9101100206>
- Oishi, K., Hirano, T., Matsuda, K., Hamada, K., Uehara, S., Suetake, R., Yamaji, Y., Asami-Noyama, M., Edakuni, N., & Matsunaga, K. (2019). The prevalence and clinical characteristics of T2-high and T2-low endotype of severe uncontrolled asthma distinguished by combining popular type-2 biomarkers. *European Respiratory Journal*, 54(suppl 63), PA2749. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA2749>
- Olin, A. C., Aldenbratt, A., Ekman, A., Ljungkvist, G., Jungersten, L., Alving, K., & Torén, K. (2001). Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respiratory Medicine*, 95(2), 153-158. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.1010>
- Pacheco, S. E., Guidos-Fogelbach, G., Annesi-Maesano, I., Pawankar, R., G, D. A., Latour-Staffeld, P., Urrutia-Pereira, M., Kesic, M. J., & Hernandez, M. L. (2021). Climate change and global issues in allergy and immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(6), 1366-1377. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.011>
- Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S., & Reddel, H. (2018). Asthma. *The Lancet*, 391, 783-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
- Perpiñá, M., Pellicer, C., de Diego, A., Compte, L., & Macián, V. (1993). Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest*, 104(1), 149-154. <https://doi.org/10.1378/chest.104.1.149>
- Peters, M. C., Mekonnen, Z. K., Yuan, S., Bhakta, N. R., Woodruff, P. G., & Fahy, J. V. (2014). Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.036>

- Power, M., Fell, G., & Wright, M. (2013). Principles for high-quality, high-value testing. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 18(1), 5-10. <https://doi.org/10.1136/eb-2012-100645>
- Price, D. B., Buhl, R., Chan, A., Freeman, D., Gardener, E., Godley, C., Gruffydd-Jones, K., McGarvey, L., Ohta, K., Ryan, D., Syk, J., Tan, N. C., Tan, T., Thomas, M., Yang, S., Konduru, P. R., Ngantcha, M., d'Alcontres, M. S., & Lapperre, T. S. (2018). Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(1), 29-39. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30424-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30424-1)
- Proud, D. (2005). Nitric oxide and the common cold. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5(1), 37-42. <https://doi.org/10.1097/00130832-200502000-00008>
- Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Ip, M. S., Zheng, J., & Stocks, J. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*, 40(6), 1324-1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., & Yernault, J. C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal Supplement*, 16, 5-40.
- Reddel, H. K., Taylor, D. R., Bateman, E. D., Boulet, L. P., Boushey, H. A., Busse, W. W., Casale, T. B., Chanez, P., Enright, P. L., Gibson, P. G., de Jongste, J. C., Kerstjens, H. A., Lazarus, S. C., Levy, M. L., O'Byrne, P. M., Partridge, M. R., Pavord, I. D., Sears, M. R., Sterk, P. J., . . . Wenzel, S. E. (2009). An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(1), 59-99. <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>
- Reddel, H. K., Jenkins, C. R., Marks, G. B., Ware, S. I., Xuan, W., Salome, C. M., Badcock, C. A., & Woolcock, A. J. (2000). Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *European Respiratory Journal*, 16(2), 226-235. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16b08.x>
- Rogliani, P., Ritondo, B. L., Ora, J., Cazzola, M., & Calzetta, L. (2020). SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 56(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00625-2020>
- Schneider, A., Linde, K., Reitsma, J. B., Steinhauser, S., & Rücker, G. (2017). A novel statistical model for analyzing data of a systematic review generates optimal cutoff values for fractional exhaled nitric oxide for asthma diagnosis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 92, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.09.001>

- Schneider, A., Schwarzbach, J., Faderl, B., Hautmann, H., & Jörres, R. A. (2015). Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(24), 405-411. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0405>
- Schneider, A., Wagenpfeil, G., Jörres, R. A., & Wagenpfeil, S. (2015). Influence of the practice setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma. *BMJ Open*, 5(11), e009676. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009676>
- Schneider, A., Faderl, B., Schwarzbach, J., Welker, L., Karsch-Völck, M., & Jörres, R. A. (2014). Prognostic value of bronchial provocation and FENO measurement for asthma diagnosis--results of a delayed type of diagnostic study. *Respiratory Medicine*, 108(1), 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.008>
- Schneider, A., Schwarzbach, J., Faderl, B., Welker, L., Karsch-Völck, M., & Jörres, R. A. (2013). FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respiratory Medicine*, 107(2), 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.003>
- Schneider, A., Gindner, L., Tilemann, L., Schermer, T., Dinant, G. J., Meyer, F. J., & Szecsenyi, J. (2009). Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulmonary Medicine*, 9, 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-31>
- Schneider, A., Dinant, G. J., & Szecsenyi, J. (2006). Zur Notwendigkeit einer abgestuften Diagnostik in der Allgemeinmedizin als Konsequenz des Bayes'schen Theorems. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*, 100(2), 121-127.
- Smith, A. D., Cowan, J. O., Brassett, K. P., Filsell, S., McLachlan, C., Monti-Sheehan, G., Peter Herbison, G., & Robin Taylor, D. (2005). Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172(4), 453-459. <https://doi.org/10.1164/rccm.200411-1498OC>
- Smith, A. D., Cowan, J. O., Filsell, S., McLachlan, C., Monti-Sheehan, G., Jackson, P., & Taylor, D. R. (2004). Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(4), 473-478. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1376OC>
- Stekhoven, D. J., & Bühlmann, P. (2012). MissForest--non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*, 28(1), 112-118. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr597>
- Steppuhn, H., Kuhnert, R., & Scheidt-Nave, C. (2017). 12-month prevalence of asthma among adults in Germany. *Journal of Health Monitoring* 2(3), :34-42. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-064>
- Sterk, P. J., Fabbri, L. M., Quanjer, P. H., Cockcroft, D. W., O'Byrne, P. M., Anderson, S. D., Juniper, E. F., & Malo, J. L. (1993). Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *European Respiratory Journal Supplement*, 16, 53-83.

- Stone, K. D., Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 Suppl 2), S73-80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>
- Taylor, E. S., Smith, A. D., Cowan, J. O., Herbison, G. P., & Taylor, D. R. (2004). Effect of caffeine ingestion on exhaled nitric oxide measurements in patients with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(9), 1019-1021. <https://doi.org/10.1164/rccm.200310-1473OC>
- Tilemann, L., Gindner, L., Meyer, F. J., Laux, G., Szecsenyi, J., & Schneider, A. (2009). Diagnostischer Wert der Peak-Flow-Variabilität bei Verdacht auf Asthma bronchiale in der Hausarztpraxis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 134(41), 2053-2058. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237554>
- To, T., Stanojevic, S., Moores, G., Gershon, A. S., Bateman, E. D., Cruz, A. A., & Boulet, L. P. (2012). Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*, 12, 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-204>
- Townley, R. G., Ryo, U. Y., Kolotkin, B. M., & Kang, B. (1975). Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 56(6), 429-442. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(75\)90061-5](https://doi.org/10.1016/0091-6749(75)90061-5)
- Usmani, O. S., Lavorini, F., Marshall, J., Dunlop, W. C. N., Heron, L., Farrington, E., & Dekhuijzen, R. (2018). Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respiratory Research*, 19(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0710-y>
- van Grunsven, P. M., van Schayck, C. P., Molema, J., Akkermans, R. P., & van Weel, C. (1999). Effect of inhaled corticosteroids on bronchial responsiveness in patients with "corticosteroid naive" mild asthma: a meta-analysis. *Thorax*, 54(4), 316-322. <https://doi.org/10.1136/thx.54.4.316>
- Wang, Z., Li, Y., Gao, Y., Fu, Y., Lin, J., Lei, X., Zheng, J., & Jiang, M. (2023). Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respiratory Research*, 24(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02475-6>
- Warke, T. J., Shields, M. D., Finnegan, J., & Shields, M. D. (2003). Caffeine and exhaled nitric oxide. *Thorax*, 58(3), 281; author reply 281. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.3.281-a>
- Weiß, C. (2019). Basiswissen medizinische Statistik (7. Auflage). *Springer*.
- Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*, 18(5), 716-725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
- Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., Jia, G., Abbas, A. R., Ellwanger, A., Koth, L. L., Arron, J. R., & Fahy, J. V. (2009). T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(5), 388-395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>

- Yurach, M. T., Davis, B. E., & Cockcroft, D. W. (2011). The effect of caffeinated coffee on airway response to methacholine and exhaled nitric oxide. *Respiratory Medicine*, 105(11), 1606-1610. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.06.006>
- Zetterquist, W., Pedroletti, C., Lundberg, J. O., & Alving, K. (1999). Salivary contribution to exhaled nitric oxide. *European Respiratory Journal*, 13(2), 327-333. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13b18.x>

Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertation wurden der Fachöffentlichkeit in Journalen mit Peer-Review-Verfahren und im Rahmen einer Kongresspräsentation vorgestellt:

Brunn, B., Hapfelmeier, A., Jörres, R. A., Schultz, K., Schneider, A. (2023).

Development of a diagnostic score using FeNO and symptoms to predict asthma.

Respiratory Medicine, 215, 107299. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107299>

Brunn, B., Hapfelmeier, A., Jörres, R. A., Schultz, K., Schneider, A.

Prediction rule using FeNO and symptoms for diagnosing asthma.

Vortrag bei dem 7. Scientific Meeting der IPCRG (International Primary Care Respiratory Group), München, 15.5.2023

Schneider, A.*, Brunn, B.*, Hapfelmeier, A., Schultz, K., Kellerer, C., Jörres, R. A. (2022).

Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre

study. *EClinicalMedicine*, 50, 101533. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101533>

*: Geteilte Erstautorschaft und gleicher Beitrag

Kellerer, C., Hapfelmeier, A., Jörres, R. A., Schultz, K., Brunn, B., Schneider, A. (2021).

Evaluation of the diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in patients with suspected asthma: study protocol for a prospective diagnostic

study. *BMJ Open*, 11(2), e045420. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045420>

Anhang



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar, Institut für Allgemeinmedizin und
Versorgungsforschung
Univ. Prof. Dr. Antonius Schneider
Orleansstraße 47, 81667 München
Tel.: 089/614658913, Fax: 089/614658915
Email: allgemeinmedizin@mri.tum.de

Patientenfragebogen zur Studie

Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale: eine prospektive Validierungsstudie

Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Telefonnummer: _____

Codenummer: _____

Untersuchungsdatum: _____

Geschlecht: ☐ m ☐ w

Anamnese

1. Haben Sie in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich wahrgenommen? ☐ nein ☐ ja
 - 1.1. Hatten Sie jemals Luftnot, als dieses pfeifende Atemgeräusch auftrat? ☐ nein ☐ ja
 - 1.2. Hatten Sie dieses pfeifende Atemgeräusch auch, wenn Sie keine Erkältung hatten? ☐ nein ☐ ja
2. Leiden Sie unter anfallartiger Luftnot oder nur unter Luftnot bei Anstrengung? ☐ weder noch
☐ anfallsartig
☐ bei Anstrengung
3. Haben Sie Atemnot
 - 3.1. bei stärkerer Anstrengung, z. B. beim Treppensteigen über mehr als zwei Stockwerke? ☐ nein ☐ ja
 - 3.2. bei leichter Anstrengung, z.B. beim normalen Gehen auf ebener Erde? ☐ nein ☐ ja
 - 3.3. schon in Ruhe oder bei ganz leichter Anstrengung, z.B. beim Anziehen? ☐ nein ☐ ja
4. Sind Sie in den letzten 12 Monaten mit einem Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht? ☐ nein ☐ ja
5. Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht? ☐ nein ☐ ja
6. Sind Sie in den letzten 12 Monaten wegen Hustenattacken nachts aufgewacht? ☐ nein ☐ ja
7. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten einen Asthmaanfall? ☐ nein ☐ ja
8. Nehmen Sie zur Zeit Medikamente gegen Asthma ein (inklusive Sprays)? ☐ nein ☐ ja
9. Tritt bei Ihnen gehäuft allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen) auf? ☐ nein ☐ ja
10. Treten bei Ihnen gehäuft Atemwegsinfekte auf? ☐ nein ☐ ja

11. Rauchen Sie? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja: wie viele Zigaretten/E-Zigaretten/Zigarillos/Zigarren/Pfeifen tgl.? _____
 (bitte zutreffendes unterstreichen)
 Seit wann? _____
12. Haben Sie früher geraucht? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja: wie viele Zigaretten/E-Zigarette/Zigarillos/Zigarren/Pfeifen tgl.? _____
 (bitte zutreffendes unterstreichen)
 Bis wann haben Sie geraucht? _____
 Wie viele Jahre haben Sie geraucht? _____
13. Haben Sie häufig Husten? ☐ nein ☐ ja
14. Leiden Sie mehr als drei Monate im Jahr unter Husten? ☐ nein ☐ ja
15. Haben Sie häufig Auswurf? ☐ nein ☐ ja
16. Haben Sie sonstige Beschwerden? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja, welche? _____

17. Sind bei Ihnen andere Erkrankungen bekannt? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja, welche? _____

18. Nehmen Sie Medikamente ein? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja, bitte eintragen

Medikament	Dosis	morgens	mittags	abends	zur Nacht

Lungenspray, Name: _____, zuletzt genommen: _____

Bitte beantworten Sie die Fragen 1 - 6.

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

1. Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts **durch Ihr Asthma geweckt worden?**

☐	Nie
☐	Fast nie
☐	Selten
☐	Manchmal
☐	Oft
☐	Meistens
☐	Konnte wegen des Asthmas nicht schlafen

2. Wie **schlimm** waren Ihre **Asthmabeschwerden** in der letzten Woche, **wenn Sie morgens aufgewacht sind?**

☐	Keine Beschwerden
☐	Sehr leichte Beschwerden
☐	Leichte Beschwerden
☐	Mäßige Beschwerden
☐	Ziemlich starke Beschwerden
☐	Starke Beschwerden
☐	Sehr starke Beschwerden

3. Wie sehr sind Sie in der letzten Woche durch Ihr Asthma **in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden?**

☐	Überhaupt nicht eingeschränkt
☐	Sehr wenig eingeschränkt
☐	Etwas eingeschränkt
☐	Mäßig eingeschränkt
☐	Ziemlich eingeschränkt
☐	Sehr eingeschränkt
☐	Völlig eingeschränkt

4. Wie sehr waren Sie in der letzten Woche **kurzatmig** wegen Ihres Asthmas?

☐	Gar nicht
☐	Sehr wenig
☐	Etwas
☐	Mäßig
☐	Ziemlich stark
☐	Stark
☐	Sehr stark

5. Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein **Pfeifen in Ihrer Brust** bemerkt?
- 0 ☐ Nie
1 ☐ Fast nie
2 ☐ Selten
3 ☐ Manchmal
4 ☐ Oft
5 ☐ Meistens
6 ☐ Immer
6. Wieviele **Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchienerweiternden Medikaments** (z.B. Berotec, Salbutamol) haben Sie in der letzten Woche **täglich** im Durchschnitt gebraucht?
(Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie diese Frage beantworten sollen, bitten Sie um Hilfe)
- 0 ☐ Keine
1 ☐ Bis zu 2 Hübe/Inhalationen
2 ☐ 3 - 4 Hübe/Inhalationen
3 ☐ 5 - 8 Hübe/Inhalationen
4 ☐ 9 - 12 Hübe/Inhalationen
5 ☐ 13 - 16 Hübe/Inhalationen
6 ☐ Mehr als 16 Hübe/Inhalationen

FeNO-Dokumentationsbogen zur Studie

Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei Patienten mit Verdacht auf
 Asthma bronchiale: eine prospektive Validierungsstudie

Name _____ Vorname _____ Codenummer _____

Befunde

FeNO-Messung, am _____

Messung	NIOX®	Ggf. Anmerkungen zur FeNO-Messung:
1 (ppb)		

Dokumentation von Einflussfaktoren der FeNO-Messung:

- Körperliche Belastung** in den letzten 2 h? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja, was? _____
- Verzehr nitratreicher Kost (Blattgemüse, Kohl, Wurzelgemüse)** vor Untersuchung? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja, wann? Vor _____ Stunden
- Kaffee** am Untersuchungstag? ☐ nein ☐ ja
 Wenn ja, wann? Vor _____ Stunden
- Wenn Sie rauchen:** wann haben Sie zuletzt geraucht? Vor _____ Stunden

 Ort, Datum

 Unterschrift Untersucher/in

Arztdokumentation zur Studie Eingangsdokumentation (t1)

Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale: eine prospektive Validierungsstudie

Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Codenummer: _____

Untersuchende Arzt/Ärztin _____

Patient/Patientin kam mit Überweisung: ja ☐ nein ☐

Befunde

Bronchodilatationstest durchgeführt: ja ☐ nein ☐

Wenn Bronchodilatationstest durchgeführt:

positiv ☐ negativ ☐

Bronchoprovokation durchgeführt: ja ☐ nein ☐

Wenn Bronchoprovokation durchgeführt:

Ergebnis pathologisch ja ☐ nein ☐

Falls pathologisch, Angabe
der pathologischen Provokationsstufe: _____

Wichtig: Bitte die Ergebnisse der Bodyplethysmographie-Messungen (vor und nach Bronchodilatation, bzw. vor und während Bronchoprovokation) an den Arztdokumentationsbogen anheften!

Auskultation

Giemen ?	☐ ja	☐ nein
Verlängertes Expirium ?	☐ ja	☐ nein
Rasselgeräusche ?	☐ ja	☐ nein
Unauffällige Auskultation	☐ ja	☐ nein

Sonstiges (bitte Angabe machen):

Meine Diagnose (zutreffendes bitte ankreuzen):

Asthma bronchiale	☐
COPD	☐
COPD mit asthmoider Komponente	☐
Chronische (nicht obstruktive) Bronchitis	☐
Restriktive Lungenerkrankung	☐

Sonstiges (bitte Angabe machen):

Ort, Datum

Unterschrift Arzt/Ärztin



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar, Institut für Allgemeinmedizin und
Versorgungsforschung
Univ. Prof. Dr. Antonius Schneider
Orleansstraße 47, 81667 München
Tel.: 089/614658913, Fax: 089/614658915
Email: allgemeinmedizin@mri.tum.de

Follow-up (t2): Patientenfragebogen zur Studie

Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale: eine prospektive Validierungsstudie

Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Codenummer: _____

Untersuchungsdatum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir haben Sie heute zu einer Nachuntersuchung eingeladen, da bei Ihnen vor ungefähr drei Monaten die Diagnose Asthma bronchiale gestellt wurde, oder weil bei Ihnen noch Atemwegsbeschwerden bestehen, obwohl die Diagnose damals ausgeschlossen wurde.

Wir möchten nun bei Ihnen untersuchen, ob bei Ihnen weiterhin Verengungen der Atemwege oder eine Überempfindlichkeit der Atemwege bestehen.

Über den Ablauf und die Risiken der bei Ihnen medizinisch notwendigen Lungenfunktionsprüfungen werden Sie entsprechend der Routine der pneumologischen Praxis in einer separaten Patienteninformation gesondert aufgeklärt.

Darüber hinaus möchten wir Ihnen noch einige kurze Fragen stellen:

1. Welches Spray für Asthma nehmen Sie? _____

2. Wie oft nehmen Sie das Spray ein? _____
(bitte angeben ob pro Tag/pro Woche)

3. Haben Sie den Eindruck, dass es Ihnen durch ☐ ja ☐ nein
die Inhalation des Sprays mittlerweile besser geht?

4. Wie gut hat Ihnen das Spray geholfen?
☐ Sehr gut ☐ gut ☐ weniger gut ☐ gar nicht

Bitte beantworten Sie die Fragen 1 - 6.

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

1. Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts **durch Ihr Asthma geweckt worden?**

☐ 0	Nie
☐ 1	Fast nie
☐ 2	Selten
☐ 3	Manchmal
☐ 4	Oft
☐ 5	Meistens
☐ 6	Konnte wegen des Asthmas nicht schlafen

2. Wie **schlimm** waren Ihre **Asthmabeschwerden** in der letzten Woche, **wenn Sie morgens aufgewacht sind?**

☐ 0	Keine Beschwerden
☐ 1	Sehr leichte Beschwerden
☐ 2	Leichte Beschwerden
☐ 3	Mäßige Beschwerden
☐ 4	Ziemlich starke Beschwerden
☐ 5	Starke Beschwerden
☐ 6	Sehr starke Beschwerden

3. Wie sehr sind Sie in der letzten Woche durch Ihr Asthma **in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden?**

☐ 0	Überhaupt nicht eingeschränkt
☐ 1	Sehr wenig eingeschränkt
☐ 2	Etwas eingeschränkt
☐ 3	Mäßig eingeschränkt
☐ 4	Ziemlich eingeschränkt
☐ 5	Sehr eingeschränkt
☐ 6	Völlig eingeschränkt

4. Wie sehr waren Sie in der letzten Woche **kurzatmig** wegen Ihres Asthmas?

☐ 0	Gar nicht
☐ 1	Sehr wenig
☐ 2	Etwas
☐ 3	Mäßig
☐ 4	Ziemlich stark
☐ 5	Stark
☐ 6	Sehr stark

5. Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein **Pfeifen in Ihrer Brust** bemerkt?
- 0 ☐ Nie
1 ☐ Fast nie
2 ☐ Selten
3 ☐ Manchmal
4 ☐ Oft
5 ☐ Meistens
6 ☐ Immer
6. Wieviele **Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchierweiternden Medikaments** (z.B. Berotec, Salbutamol) haben Sie in der letzten Woche **täglich** im Durchschnitt gebraucht?
(Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie diese Frage beantworten sollen, bitten Sie um Hilfe)
- 0 ☐ Keine
1 ☐ Bis zu 2 Hübe/Inhalationen
2 ☐ 3 - 4 Hübe/Inhalationen
3 ☐ 5 - 8 Hübe/Inhalationen
4 ☐ 9 - 12 Hübe/Inhalationen
5 ☐ 13 - 16 Hübe/Inhalationen
6 ☐ Mehr als 16 Hübe/Inhalationen



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar, Institut für Allgemeinmedizin und
Versorgungsforschung
Univ. Prof. Dr. Antonius Schneider
Orleansstraße 47, 81667 München
Tel.: 089/614658913, Fax: 089/614658915
Email: allgemeinmedizin@mri.tum.de

Vielen Dank für Ihre Mitwirkung bei unserer Studie!

Als Aufwandsentschädigung erhalten Sie von uns 50€. Bitte geben Sie hierfür nachfolgend Ihre Kontodaten an:

IBAN _____

BIC _____

Arztdokumentation Follow-Up-Untersuchung (t2)

**Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei Patienten mit
Verdacht auf Asthma bronchiale: eine prospektive Validierungsstudie**

Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Codenummer: _____

Untersuchende Arzt/Ärztin _____

Angabe zum Patienten

Diagnose „Asthma bronchiale“ zu t1 anhand positiver

Bronchoprovokation gestellt? ja ☐ nein ☐

Anmerkung: Falls ja, gegebenenfalls erneute Bronchoprovokation notwendig!

Befunde der heutigen Untersuchung

Bronchodilatationstest durchgeführt: ja ☐ nein ☐

Wenn Bronchodilatationstest durchgeführt:

positiv ☐ negativ ☐

Bronchoprovokation durchgeführt: ja ☐ nein ☐

Wenn Bronchoprovokation durchgeführt:

Ergebnis pathologisch ja ☐ nein ☐

Falls pathologisch, Angabe
der pathologischen Provokationsstufe: _____

Wichtig: Bitte die Ergebnisse der Bodyplethysmographie-
Messungen (vor und nach Bronchodilatation, bzw. vor und während
Bronchoprovokation) an den Arztdokumentationsbogen anheften!

Auskultation

Giemen ?	☐ ja	☐ nein
Verlängertes Expirium ?	☐ ja	☐ nein
Rasselgeräusche ?	☐ ja	☐ nein
Unauffällige Auskultation	☐ ja	☐ nein

Sonstiges (bitte Angabe machen):

Aktueller FeNO-Wert: _____

Diagnose

1. Diagnose Asthma bronchiale **bestätigt?** ja ☐ nein ☐

Falls **nein**, meine Diagnose _____

Sonstige Anmerkungen:

Ort, Datum _____

Unterschrift Arzt/Ärztin _____

Dokumentationsbogen zur telefonischen Nachbefragung (Follow-up 3 Monate, t2)

**Evaluation des diagnostischen Nutzens der FeNO-Messung bei Patienten mit
Verdacht auf Asthma bronchiale: eine prospektive Validierungsstudie**

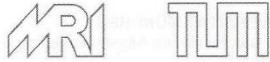
Name _____ Vorname _____ Geb. _____

Codenummer: _____

Datum des Telefoninterviews: _____

Interview

- | | | |
|---|--|-----------------------------|
| 1. Haben Sie in den letzten 3 Monaten ein pfeifendes Atemgeräusch bei sich wahrgenommen? | ☐ nein | ☐ ja |
| 2. Litten Sie in den letzten 3 Monaten unter anfallsartiger Luftnot oder nur unter Luftnot bei Anstrengung? | ☐ weder noch | |
| | ☐ anfallsartig | |
| | ☐ bei Anstrengung | |
| 3. Sind Sie in den letzten 3 Monaten mit einem Engegefühl im Brustbereich nachts aufgewacht? | ☐ nein | ☐ ja |
| 4. Sind Sie in den letzten 3 Monaten wegen anfallsartiger Luftnot nachts aufgewacht? | ☐ nein | ☐ ja |
| 5. Hatten Sie in den letzten 3 Monaten häufig Husten? | ☐ nein | ☐ ja |
| 6. Hatten Sie in den letzten 3 Monaten häufig Auswurf? | ☐ nein | ☐ ja |
| 7. Hatten Sie in den letzten 3 Monaten einen Asthmaanfall? | ☐ nein | ☐ ja |
| 8. Waren Sie in den letzten 3 Monaten wegen Atembeschwerden beim Arzt? | ☐ nein | ☐ ja |
| Wenn ja, wurden Ihnen Medikamente verordnet? | ☐ nein | ☐ ja |
| Wenn ja, welche Medikamente? _____ | | |
| Führten diese Medikamente zu einer Verbesserung? | ☐ nein | ☐ ja |



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinikum rechts der Isar, Institut für Allgemeinmedizin und
Versorgungsforschung
Univ. Prof. Dr. Antonius Schneider
Orleansstraße 47, 81667 München
Tel.: 089/614658913, Fax: 089/614658915
Email: allgemeinmedizin@mri.tum.de

9. Haben Sie sonstige Beschwerden? ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welche? _____

10. Aus Ihrer Sicht: würden Sie sagen, dass Sie noch unter
asthmatischen Beschwerden leiden oder Asthma haben? ☐ nein ☐ ja

Fazit des Befragers

1. Empfehlung einer Nachuntersuchung beim Pneumologen? ☐ nein ☐ ja

Wenn ja, welcher Pneumologe _____

2. Kein Anhalt für weitere Atemwegsbeschwerden: Die Diagnose
Asthma bronchiale kann final ausgeschlossen werden? ☐ nein ☐ ja

Ort, Datum

Unterschrift des Befragers

Danksagung

Allen voran möchte ich meinem Betreuer und Doktorvater, Professor Dr. Antonius Schneider, herzlichst danken, welcher mir jederzeit mit seiner Erfahrung und seinem Wissen zur Seite stand und mir erst dieses Projekt ermöglicht hat.

Ferner danke ich meinem Mentor PD Dr. Rudolf A. Jörres für seine Unterstützung und Hilfsbereitschaft sowie Prof. Dr., Dipl. Stat. Alexander Hapfelmeier für seine Hilfsbereitschaft in statistischen Fragen und Beitrag an der Studie.

Weiterer Dank gilt den weiteren Mitautoren der veröffentlichten Publikationen: Frau Dr. phil. Christina Kellerer und Dr. med. Konrad Schultz.

Ein herzlicher Dank gilt darüber hinaus auch den Teams der teilnehmenden pneumologischen Praxen der Lungenpraxis Starnberg in Percha, des Zentrums für Pneumologie, Onkologie und Schlafmedizin am Diako in Augsburg und der Lungenärzte am Rundfunkplatz (ehemals Pneumologie Elisenhof) in München für die gute Zusammenarbeit und Teilnahme an der Studie.

Schließlich gilt ein großer Dank meiner Familie, welche mich nach allen Möglichkeiten unterstützt hat und eine große moralische Stütze für mich war.