

Auf dem Weg zur personalisierten Asthmatherapie

Neue Optionen bei Prävention und Therapie

Für Patienten mit schwerem Asthma brechen endlich bessere Zeiten an. Durch neue Antikörper ist eine gezielte und effektive Blockade wichtiger Asthmamediatoren möglich. Auf der Grundlage einer guten Phänotypisierung geht der Weg immer mehr in Richtung einer personalisierten Asthmatherapie mit hoher Effektivität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.



Foto: AZA

Roland Buhl

«Das letzte Jahr war aus der Sicht eines Asthmaliebhabers ein unglaublich ergiebiges Jahr», so die Einschätzung von Prof. Roland Buhl aus Mainz (D). Auf dem diesjährigen Allergo-Update-Seminar in Berlin fasste er die wesentlichen Neuerkenntnisse des vergangenen Jahres zum Asthma bei Erwachsenen zusammen.

SLIT nun auch gegen Hausstaubmilben

Die Fortschritte ergaben sich nach seiner Einschätzung bereits bei der Asthmaprävention, denn auch in der Immuntherapie gab es mit der MITRA-Studie einen wichtigen Durchbruch (1). In dieser Studie wurde die sublinguale Immuntherapie (SLIT) mit einem Extrakt aus *D. pteronyssinus* und *D. farinae* im Einsatz bei auf Hausstaubmilben sensibilisierten Patienten mit leicht- bis mittelgradigem allergischen Asthma geprüft. Durch die SLIT wurden die Exazerbationsrate reduziert, die zur Asthmakontrolle erforderliche Dosis an Inhalationssteroiden gesenkt sowie Asthmakontrolle und Lebensqualität verbessert. Patienten mit nur teilweise kontrolliertem Asthma schienen besonders zu profitieren (1).

Plädoyer für Fixkombinationen

Bereits vor mehreren Jahren wurde in den USA, nach einem Bericht über ein um den Faktor 7,3 erhöhtes Mortalitätsrisiko unter Salmeterol-Monotherapie (2), eine Debatte über die Sicherheit von lang wirksamen Betamimetika (LABA) losgetreten. Hierzu stellte Buhl Folgendes fest: Erstens: Diese Präparate haben als Monotherapie bei Asthma keinen Stellenwert. Zweitens: Eine Fixkombination aus einem LABA mit einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) hat den Vorteil, dass der Patient nicht die Möglichkeit hat, das ICS wegzulassen – damit sind diese Fixkombinationspräparate sicher.

Wegen der Wichtigkeit dieses Themas wurden hierzu im letzten Jahr drei Arbeiten veröffentlicht. In der wohl grössten Untersuchung wurden fast 12 000 Asthmapatienten mit einem hohen Exazerbationsrisiko untersucht (3). Sie wurden entweder mit einem ICS allein (Fluticason) oder mit einer Fixkombination aus ICS und LABA (Fluticason/Salmeterol) behandelt. Der kombinierte Endpunkt «schweres Asthmaereignis» (Tod, Intubation oder Hospitalisierung) trat in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf, mit 33 Ereignissen unter ICS (n = 5845) und 34 Ereignissen unter ICS/LABA (n = 5834). Das Risiko für schwere Asthmaexazerbationen war in der Fixkombinationsgruppe sogar um 21 Prozent niedriger als

in der ICS-Gruppe. Diese Zahlen machten deutlich, dass LABA in Kombination mit ICS keinesfalls ein Risiko für den Patienten darstellten, betonte Buhl: «Da machen Sie bitte einen Haken dran.»

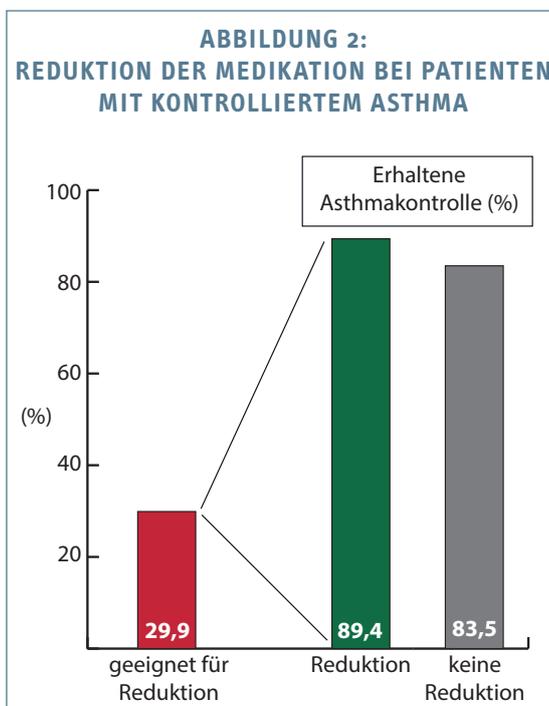
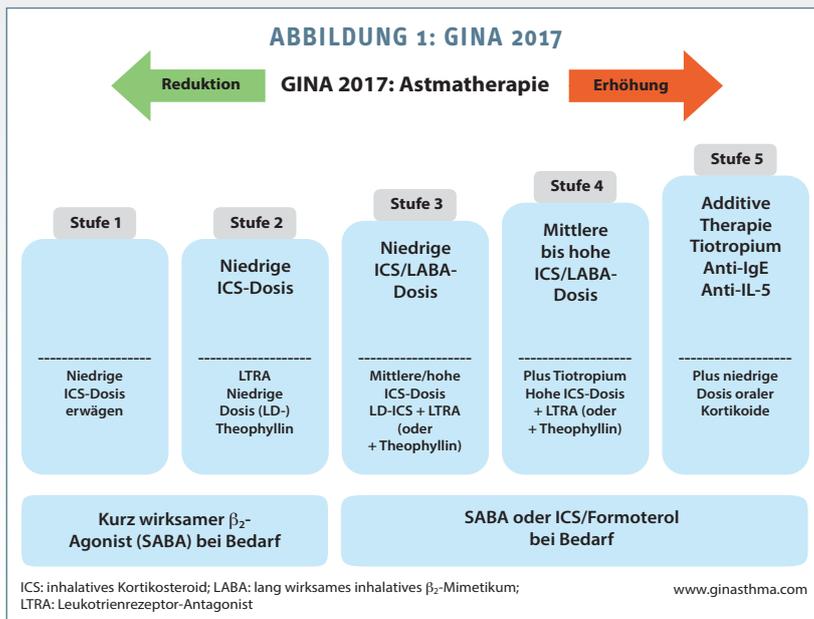
Das gelte übrigens auch für pädiatrische Patienten, wie eine entsprechende Studie derselben Arbeitsgruppe mit fast 12 000 Kindern und sehr ähnlichen Ergebnissen gezeigt habe (4). Wenn also die Indikation stimmt, dann seien ICS/LABA in der Pädiatrie ebenso sicher wie ICS allein, und sie führten auch hier zu einer Senkung des Exazerbationsrisikos. Buhl wies aber ausdrücklich darauf hin, dass es gerade in diesem Fall sinnvoll sei, die Fixkombination zu verordnen, um einer Therapiemanipulation und einer Vermeidung der oft für gefährlich gehaltenen Kortikosteroide seitens der Eltern vorzubeugen.

Anticholinergika – auch bei Asthmatikern eine Option

Eine weitere wichtige Neuerung in der Asthmatherapie sei die Einstellung zur Therapie mit Anticholinergika, so Buhl weiter: «Die Zeiten, als wir gesagt haben, dass Betamimetika die erste Rolle beim Asthma und Anticholinergika die erste Rolle bei der COPD spielen, diese Zeiten sind vorbei.» Denn nach neuen Studiendaten wirkten beide Wirkprinzipien bei Asthma und COPD in gleicher Weise und gleich gut. Deswegen erhalten nun Anticholinergika einen Stellenwert beim Asthma. Bisher gebe es allerdings nur Daten für Tiotropium bei Erwachsenen. Nun hat eine Studie auch bei Jugendlichen mit mittelgradigem Asthma gezeigt, dass Tiotropium als Add-on zu einer ICS-Therapie die FEV₁-Werte verbesserte (5). Mittlerweile wurde Tiotropium auch in die GINA-Leitlinie als therapeutische Option in Stufe 4 und 5 aufgenommen (6) (Abbildung 1).

ICS-Reduktion bei stabilem Asthma ist möglich und sinnvoll

Erstmals wurde in die aktualisierte GINA-Leitlinie auch eine klare Empfehlung aufgenommen, wie die Therapiereduktion erfolgen soll, wenn der Patient mindestens ein halbes Jahr stabil ist (6). Hintergrund dieser neuen Empfehlung ist eine US-Studie mit über 4000 Asthmapatienten, bei denen über 14 Monate lang der Verlauf intensiv verfolgt wurde (7). Wenn ein Patient in einem Einjahres-Zeitraum nie hospitalisiert wurde, keine systemischen Kortikoide und maximal drei Verordnungen von Bedarfsmedikation erhalten hatte, dann war dieser Patient für eine Reduktion der Therapieintensität qualifiziert. Die



Ärzte waren in dieser Situation allerdings völlig frei, ob sie die Therapie reduzieren wollten oder nicht. Von den 4000 untersuchten Patienten erwiesen sich 29,9 Prozent als geeignet für einen «Step down». Wenn bei diesen Patienten die Controllermedikation reduziert wurde, dann blieb bei 89,4 Prozent die Asthmakontrolle auch weiterhin erhalten. Von denjenigen, bei denen kein «Step down» stattfand, war bei 83,5 Prozent das Asthma weiterhin kontrolliert (Abbildung 2).

Diese Ergebnisse machten deutlich, dass eine Reduktion der Asthmamedikation nach Stufenschema bei längerfristig stabiler Asthmakontrolle möglich und sinnvoll sei, betonte Buhl. Allerdings sollte man in der Reduktionsphase das Monitoring der Patienten intensivieren. Wenn sich das Asthma dann doch verschlechterte – und das sei nach den Daten dieser Studie bei fast 20 Prozent der Fall –, sollte man wieder gegensteuern.

Mehr Optionen auf Stufe 5

Zu den wichtigen Neuerungen des GINA-Stufenschemas gehören die neu aufgenommenen Therapieoptionen in Stufe 5. Neben Tiotropium und oralen Kortikosteroiden (OCS) in niedriger Dosis stehen hier die monoklonalen Antikörper Omalizumab und – neu aufgenommen – auch Mepolizumab und Reslizumab (Abbildung 1). Nicht zuletzt auch wegen der Kosten dieser Therapien ist eine gute Diagnose auf dieser Therapiestufe besonders wichtig. Ein schweres Asthma (nach ERS/ATS 2014) liegt demnach vor, wenn unter der Therapie mit ICS in hoher Dosis und mindestens einem zusätzlichen Controller (LABA, Montelukast oder Theophyllin) oder oralen Kortikosteroid über länger als 6 Monate mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft (8, 9):

- FEV₁ unter 80 Prozent
- 2 oder mehr kortikoidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
- mindestens 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten
- schlechte Asthmakontrolle mit einem Wert < 20 im Asthma-Kontroll-Test (ACT) oder > 1,5 im Asthma Control Questionnaire (ACQ).

Diese nicht vorhandene Asthmakontrolle sollte auch zusammen mit dem entsprechenden Befund dokumentiert werden, empfahl Buhl.

Omalizumab wirkt auch bei intrinsischem Asthma

Das Anti-IgE Omalizumab hat sich bereits seit Jahren in der Therapie des schweren allergischen Asthmas etabliert, da es eine ausgeprägte antiallergische Wirkung besitzt und die Degranulation von Mastzellen verhindert. Inzwischen hat sich allerdings herausgestellt, dass Omalizumab auch gegen infektgetriggerte Exazerbationen wirkt (10). Das liegt nach heutigem Erkenntnis an der Tatsache, dass bei allergischen Asthmatikern die Sezernierung von Interferon gamma (Ifn- γ) durch Zellen in der Bronchialschleimhaut nicht optimal verläuft. Beide Prozesse – zu viel IgE und zu wenig Interferon – tragen dazu bei, dass Asthmapatienten bei Allergenkontakt oder Infektionen der Atemwege exazerbieren, und beide sind nach heutigem Kenntnisstand der Anti-IgE-Therapie zugänglich: Anti-IgE kann sowohl die allergische Reaktion unterbinden als auch die antiinfektiöse Abwehr des Bronchialepithels durch dendritische Zellen beeinflussen (11). Hier wurde gezeigt, dass die normale Immunität gegen Rhinoviren – die Virusklasse, die hauptsächlich für Asthmaexazerbationen verantwortlich ist – damit zusammenhängt, dass dendritische und andere Effektorzellen zu einer vermehrten Produktion von Interferonen in der Bronchialschleimhaut führen. Diese Interferone sind in erster Linie für die Virenabwehr verantwortlich. Wenn die dendritischen Zellen aber mit IgE besetzt sind, weil der Patient als Allergiker gegenüber Allergenen exponiert ist, dann ist dadurch die Interferonfreisetzung behindert. Zumindest In-vitro-Daten zeigen, dass die IgE-Rezeptoraktivierung die Interferonfreisetzung aus dendritischen Zellen hemmt. Das führt insgesamt dazu, dass es in der Schleimhaut zu den typischen Prozessen der allergischen Entzündung aufgrund der klassischen allergischen Reaktion über Mastzellen und eosinophile Granulozyten mit konsekutiven Virusexazerbationen kommen kann (Abbildung 3). Das bedeutet auf der anderen Seite: Wenn man hier interveniert und durch eine Reduktion des IgE-Spiegels im Blut die IgE-Beladung auf den Zellen senkt, wird auch kausal in die antivirale Abwehr

eingegriffen (10), erläuterte Buhl: «Deswegen wirkt Anti-IgE nicht nur gegen allergische, sondern auch gegen infektiöse Exazerbationen.»

Aufgrund dieser inzwischen entdeckten zentralen Rolle von IgE fühlten sich auch viele Pharmahersteller herausgefordert, ein noch besseres Anti-IgE als das seit vielen Jahren verfügbare Omalizumab zu entwickeln – zum Beispiel Quilizumab, gerichtet gegen die IgE-produzierenden B-Zellen, oder Ligelizumab, das in vitro eine vielfach höhere Affinität zu IgE zeigte als Omalizumab. Doch beide Ansätze schlugen sich nicht in einer höheren anti-allergischen und antiasthmatischen Wirksamkeit nieder (12), sodass die weitere Entwicklung abgebrochen wurde. Es werde daher diesbezüglich auch weiterhin wohl bei Omalizumab bleiben, so die Einschätzung von Buhl. Für Omalizumab dagegen konnte mittlerweile auch in klinischen Studien ein Effekt beim schweren intrinsischen Asthma gezeigt werden (13).

Hemmung von IL-5 als neuer Ansatz

Ein neues Wirkprinzip, das es mittlerweile in die aktualisierte GINA-Leitlinie geschafft hat, ist die Hemmung von Interleukin 5 (IL-5). Dieses Zytokin wird bei der asthmatischen Entzündung nicht nur von TH2-Zellen produziert, sondern in noch grösserem Ausmass durch die «Type 2 innate lymphoid cells» (ILC2), die bei der nicht allergischen eosinophilen Atemwegsentzündung eine zentrale Rolle spielen (14). Es ist damit auch beim sogenannten intrinsischen Asthma von Bedeutung. «Deswegen ist Interleukin 5 die Mutter der Eosinophilie», erläuterte Buhl. Und damit sei IL-5 auch ein «fantastischer Ansatzpunkt» für eine neue Therapie. Als erste Vertreter dieser Substanzklasse wurden die Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab und Reslizumab bereits zugelassen.

Eosinophile als wichtiger Marker

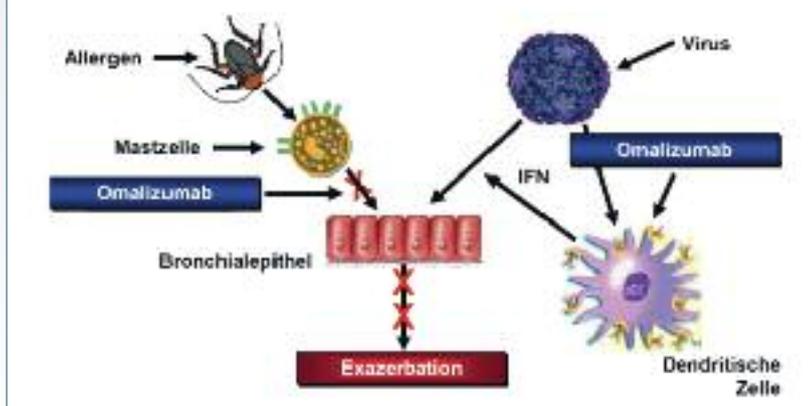
Die zentrale Bedeutung der Eosinophilie wurde in einer Analyse mit über 130 000 Patienten bestätigt: Wenn die Patienten im Blut mindestens 400 Eosinophile/ μl haben, haben sie ein stark erhöhtes Risiko für schwere Exazerbationen (RR = 1,42) sowie eine signifikant reduzierte Chance auf das Erreichen einer Asthmakontrolle (OR = 0,74) im Vergleich zu Asthmatikern mit Eosinophilenzahlen unter 400/ μl (15). Diese Studie sei eine klare Botschaft, dass bei Asthmapatienten das Differenzialblutbild zum diagnostischen Standardrepertoire gehören sollte, betonte Buhl, um zwischen eosinophilem und nicht eosinophilem Asthma zu unterscheiden.

Es gebe auch einen typischen Phänotyp für ein eosinophiles Asthma, so Buhl weiter: Das sei ein Patient, der sein Asthma in der Regel in der zweiten Lebenshälfte als sogenanntes «late onset asthma» entwickelte. Die Betroffenen sind symptomatisch und neigen zu häufigen Exazerbationen; sie können allergisch sein, aber die Allergie ist in der Regel für das Asthma nicht klinisch relevant. Ganz häufig aber weisen diese Patienten eine Polyposis nasi mit Geruchs- und Geschmackseinschränkungen auf. Typische Befunde sind die Eosinophilie im Blut beziehungsweise im Sputum und ein erhöhtes FeNO (> 50 ppb); diese Patienten sprechen auf Glukokortikoide und Anti-IL-5 an.

Wie viel Eosinophile sind eosinophil genug?

Auf die Frage nach einem Grenzwert für die Eosinophilie gebe es derzeit allerdings noch keine allgemein gültige Antwort, berichtete Buhl. In vielen klinischen Studien zu Mepolizumab mussten die Patienten mindestens 150 Eo-

ABBILDUNG 3: IGE UND ALLERGISCHE SENSIBILISIERUNG BEI VIRAL INDUZIERTEN ASTHMAEXAZERBATIONEN



Quelle: R. Buhl, nach Teach et al. (10)

sophile/ μl und im vergangenen Jahr mindestens 1-mal über 300 Eosinophile/ μl haben. Buhl plädierte für einen Wert über 300 Eosinophile/ μl , der in den vergangenen 1 bis 2 Jahren mindestens 2-mal vorgelegen haben sollte: «Das ist ein Kompromiss, auf den ich mich gut einlassen könnte.» Im Gremium der deutschen Leitlinie gibt es nach seiner Erfahrung mehrere Experten, die ähnlich denken. Es gibt aber einige klinische Studienprogramme mit anderen Antikörpern, die einen Grenzwert von 400/ μl zugrunde legen – auch damit könnte Buhl gut leben. Fest steht: Der Patient muss eine Eosinophilie aufweisen, damit die gegen Eosinophile gerichteten Interventionen auch wirken können.

Einen Zusatznutzen der Therapie mit Anti-IL-5 beobachte man in erster Linie bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die regelmässig mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden müssten, betonte Buhl: «Auch Patienten, die häufig exazerbieren, sind meines Erachtens eine klare Zielgruppe.» Denn diesen Patienten habe man ausser oralen Kortikosteroiden nichts anderes anzubieten – mit dem entsprechend hohen Risiko für systemische Kortikoidnebenwirkungen. Deswegen empfiehlt Buhl auch bei solchen Patienten einen Therapieversuch mit Anti-IL-5: «Sie brauchen zunächst nur 3 bis 4 Monate zu behandeln, in der Regel sieht man eindeutig, ob der Patient anspricht oder nicht.» Wenn nicht, könne man die Therapie wieder beenden.

Demnächst weitere IL-5-Antikörper?

Als weiterer Antikörper gegen IL-5 ist mittlerweile auch Reslizumab in der EU verfügbar. Auch bei diesem Antikörper zeigt sich die Wirkung in erster Linie bei Patienten mit einem schweren eosinophilen Asthma und einer ausgeprägten Eosinophilie (16). Reslizumab ist daher laut EU-Zulassung indiziert als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hoch dosierter Inhalationssteroiden und einem weiteren Controller nicht adäquat kontrolliert ist (17). Unterschiede bestehen im Applikationsmodus: Reslizumab wird intravenös infundiert, während Mepolizumab subkutan verabreicht wird. Auf dem Weg zur Zulassung ist darüber hinaus auch Benralizumab, ein Antikörper gegen den IL-5-Rezeptor alpha (IL-5R α), der ebenfalls beim schweren unkontrollierten eosinophilen Asthma indiziert sein wird (18).

Die Wirksamkeit der gegen IL-5 gerichteten Antikörper sei nach der vorliegenden Studienlage ähnlich, wie Buhl weiter ausführte. Alle drei Antikörper reduzierten sehr gut die Eosinophilen und verbesserten die Lungenfunktion in ähnlicher Weise.

Anti-IL-4R α : ähnliche Effekte wie Anti-IL-5

Ähnliche Effekte wie die gegen IL-5 gerichteten Antikörper zeigt Dupilumab, ein humaner, gegen den IL-4-Rezeptor- α gerichteter monoklonaler Antikörper; er ist ebenfalls bei Bluteosinophilie und vielen Exazerbationen in der Vorgeschichte wirksam (19). In der von Buhl gezeigten Phase-IIb-Studie wurde bei Patienten, die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation hatten, die Zahl der jährlichen Exazerbationen in den verschiedenen Dosierungsgruppen um 33 bis 71 Prozent gegenüber Placebo reduziert (19). In einer weiteren Studie mit Patienten, die sowohl Asthma als auch eine Polyposis nasi hatten, konnte ausser der Lungenfunktion und der Asthmakontrolle auch der «endoscopic nasal polyp score» gebessert werden (20). Daher scheine Dupilumab eine weitere Zukunftsoption für Patienten mit schwerem Asthma zu sein, betonte Buhl.

Fazit

«Für Patienten mit schwerem Asthma brechen endlich bessere Zeiten an», betonte Buhl abschliessend. Denn mit den neuen Biologika, die sich in der klinischen Prüfung befinden und auch schon zugelassen sind, wird eine erfolgreiche Blockade strategisch wichtiger Mediatoren in der Asthmapathogenese erzielt. Auf der Grundlage Phänotyp-spezifischer Diagnostik und Biomarker werde so eine personalisierte und gezielte Asthmatherapie möglich, betonte der Mainzer Pneumologe: «Wichtig für uns Ärzte ist: Wir müssen die Diagnose des allergischen Asthmas und des eosinophilen Asthmas mit hoher Präzision stellen, um die richtigen Medikamente beim richtigen Patienten ans Ziel zu bringen.»

Adela Žatecky



Take Home Messages

- Die sublinguale Immuntherapie (SLIT) reduziert bei Patienten mit allergischem Asthma die Exazerbationsrate und die zur Asthmakontrolle erforderliche Dosis an Inhalationssteroiden.
- In Kombination mit ICS sind LABA sicher und effektiv. Fixkombinationspräparate sind zu bevorzugen, um eine Vernachlässigung der ICS-Einnahme zu verhindern.
- Anticholinergika sind nach aktuellem Kenntnisstand auch in der Asthmatherapie eine sinnvolle Option.
- Eine Reduktion der Controllermedikation ist bei längerfristig stabiler Asthmakontrolle möglich und sinnvoll.
- Das Anti-IgE Omalizumab ist bei schweren Asthmatikern nicht nur gegen die allergische Komponente wirksam, sondern es reduziert nachweislich auch infektgetriggerte Exazerbationen.
- Die Bluteosinophilie ist ein wichtiger Marker für eine personalisierte Therapieauswahl bei Patienten mit schwerem Asthma. Die neuen Antikörper gegen IL-5 und IL-4R α sind insbesondere bei Patienten mit schwerem Asthma und hohen Eosinophilenzahlen effektiv.
- Auf der Grundlage Phänotyp-spezifischer Diagnostik und Biomarker ist bei Patienten mit schwerem Asthma eine personalisierte und gezielte Therapie möglich.

Referenzen:

1. Virchow JC et al.: Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(16): 1715–1725.
2. Weatherall M et al.: Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010; 65(1): 39–43.
3. Stempel DA et al.: Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1822–1830.
4. Stempel DA et al.: Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2016; 375(9): 840–849.
5. Hamelman E et al.: Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(2): 441–450.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. www.ginasthma.org.
7. Rank MA et al.: Comparative safety and costs of stepping down asthma medications in patients with controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(5): 1373–1379.
8. Chung KF et al.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 343–373.
9. Lommatsch M, Virchow JC: Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(5): 847–855.
10. Teach SJ et al.: Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1476–1485.
11. Lambrecht BN, Hammad H: The immunology of asthma. *Nature Immunol* 2015; 16(1): 45–56.
12. Harris JM et al.: A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res* 2016; 17(1).
13. Pillai P et al.: Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J* 2016; 48(6): 1593–1601.
14. Brusselle GG et al.: Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013; 19(8): 977–979.
15. Price DB et al.: Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11): 849–858.
16. Corren J et al.: Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma : Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016; 150(4): 799–810.
17. www.ema.europa.eu
18. Bleecker ER et al.: Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2115–2127.
19. Wenzel S et al.: Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388(10039): 31–44.
20. Bachert C et al.: Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(5): 469–479.

Quelle: Vortrag von Prof. Roland Buhl «Asthma bei Erwachsenen» beim 7. Allergologie-Update-Seminar, 10.–11. Februar 2017 in Berlin.