



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

## Asthma

Leitlinienreport

4. Auflage, Version 1

AWMF-Register-Nr.: nvl-002

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite [www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de) zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de) enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale Versorgungs-Leitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

## Impressum

### HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK) [www.baek.de](http://www.baek.de)  
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern  
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) [www.kbv.de](http://www.kbv.de)  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

### AUTOREN – LEITLINIENREPORT NVL ASTHMA, 4. AUFLAGE

Isabell Vader, MPH; Corinna Schaefer; Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019)  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Dr. Monika Nothacker, MPH; Dr. Susanne Blödt  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

### REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer  
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)  
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



### KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien  
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin  
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555  
E-Mail: [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de)  
Internet: [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

### FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage;
- Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen;
- Leitlinienreport mit Evidenztabellen (das vorliegende Dokument);
- Patientenleitlinie;
- weitere Materialien wie Patientenblätter und Kurzinformationen.

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms [www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de).

### BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Leitlinienreport, 4. Auflage, Version 1. 2020 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000470. [www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de).

Internet: [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de), [www.awmf.org](http://www.awmf.org).

**Besonderer Hinweis:**

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Adressaten</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe</b> .....	<b>6</b>
<b>5 Patientenbeteiligung</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Auswahl und Bewertung der Evidenz</b> .....	<b>12</b>
6.1 NVL Asthma, 3. Auflage.....	12
6.2 NVL Asthma, 4. Auflage.....	14
<b>7 Formulierung von Empfehlungen</b> .....	<b>15</b>
<b>8 Entwicklung und Konsentierung</b> .....	<b>16</b>
<b>9 Externe Begutachtung</b> .....	<b>18</b>
<b>10 Redaktionelle Unabhängigkeit</b> .....	<b>18</b>
<b>11 Gültigkeit und Aktualisierung</b> .....	<b>19</b>
<b>12 Anwendung und Verbreitung</b> .....	<b>19</b>
12.1 Materialien und Formate .....	19
12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit .....	21
<b>13 Evaluation</b> .....	<b>22</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>23</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>24</b>
Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten .....	24
Anhang 2 Endpunktgraduierung .....	49
Anhang 3 Recherchestrategien: 3. Auflage .....	49
Anhang 4 Recherchestrategien: 4. Auflage .....	82
Anhang 5 Evidenztabellen Epidemiologie und Diagnostik .....	103
Anhang 6 Evidenztabellen Medikamentöse Therapie/Inhalationssysteme .....	130
Anhang 7 Evidenztabellen Nicht-medikamentöse Therapie.....	259
Anhang 8 Evidenztabellen Versorgungskoordination.....	299
Anhang 9 Ergebnisse der gezielten Recherchen - kapitelübergreifend .....	304
Anhang 10 Evidenztabellen Asthmaanfall .....	306
Anhang 11 Evidenztabellen Asthma in der Schwangerschaft .....	345
Anhang 12 Evidenztabellen Asthma und Arbeitsplatzbezug .....	346
Anhang 13 Evidenztabellen Rehabilitation .....	349
Anhang 14 Evidenztabellen Komplementäre und alternative Therapie .....	355
Anhang 15 Evidenztabellen Medikamentöse Therapie, 4. Auflage .....	366
Anhang 16 Ergebnisse der gezielten Recherchen .....	387
Anhang 17 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 3. Auflage .....	390
Anhang 18 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 4. Auflage .....	391
<b>Literatur</b> .....	<b>432</b>

# 1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die 4. Auflage der NVL Asthma konsentiert. Die Patientenbeteiligung wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) und dem Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband gewährleistet. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Asthma orientierten sich die Autoren an den Ausführungen der 2. Auflage der NVL Asthma [1]. Nach der Teilveröffentlichung der 3. Auflage der NVL Asthma im September 2018 bildete die Arbeit an der 4. Auflage eine nahtlose Fortsetzung.

Das NVL-Programm zielt auf die Entwicklung und Implementierung versorgungsbereichsübergreifender Leitlinien zu ausgesuchten Erkrankungen hoher Prävalenz unter Berücksichtigung der Methoden der Evidenzbasierten Medizin (EbM) ab. Insbesondere sind NVL inhaltliche Grundlage für die Ausgestaltung von Konzepten der strukturierten und Integrierten Versorgung [2].

Ziele des NVL-Programms sind insbesondere:

- Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für prävalente Erkrankungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren;
- Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der an der Versorgung beteiligten Fachdisziplinen und weiterer Fachberufe im Gesundheitswesen in den verschiedenen Versorgungsbereichen zu geben;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen sowie bei Verträgen zur Integrierten Versorgung oder strukturierten Behandlungsprogrammen zu berücksichtigen;
- die gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient durch qualitativ hochwertige Patienteninformationen und Entscheidungshilfen zu unterstützen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet.

Die Erarbeitung der NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [3], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [4], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [5], des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI von ÄZQ und AWMF [6,7] sowie des AWMF-Regelwerks Leitlinien [8]. Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [9] beschrieben. Die spezifische methodische Vorgehensweise beschreibt das hier vorliegende Dokument, das einen essentiellen Bestandteil der Leitlinie darstellt.

## Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [5].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [4].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [8].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [5].

## 2 Zielsetzung

Die hohe Prävalenz und Inzidenz des Asthmas in Deutschland sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Patienten mit Asthma. Hierzu gehören verlässliche und allgemein akzeptierte Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patienten gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [4].

Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der NVL Asthma dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

- die Präzisierung der Definition und die Aktualisierung der Diagnostik des Asthmas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Abgrenzung der Subtypen (Phänotypen) und Differentialdiagnosen;
- die Sicherung der bestmöglichen Lebensqualität und sozialen Teilhabe für Betroffene durch eine individuell optimierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie unter Berücksichtigung von Komorbiditäten mit dem Ziel des Erhalts der bestmöglichen Lungenfunktion, der Minimierung von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen und der Förderung der Adhärenz;
- die Implementierung von Selbstmanagement- und strukturierten Schulungsprogrammen zur Förderung der Krankheitsbewältigung bei Patienten mit Asthma;
- die Optimierung einer koordinierten Versorgung in Notfallsituationen;
- die Optimierung einer koordinierten Langzeitversorgung von Menschen mit Asthma unter Einbezug der verschiedenen Fachdisziplinen und Gesundheitsberufe sowie der Sektoren des Gesundheitssystems, insbesondere beim Übertritt vom Jugend- zum Erwachsenenalter.

## 3 Adressaten

Die Empfehlungen der NVL Asthma richten sich an

- alle Ärztinnen und Ärzte, die in den von der NVL Asthma angesprochenen Versorgungsbereichen tätig sind (z. B. Allgemeinmedizin, Arbeitsmedizin, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Innere Medizin, Pneumologie, Kinder- und Jugendmedizin, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Psychosomatik);
- die nicht-ärztlichen Fachberufe, die in den von der NVL Asthma angesprochenen Versorgungsbereichen als Kooperationspartner der Ärzteschaft tätig sind (z. B. Apotheker, Physiotherapeuten, nicht-ärztliche Psychotherapeuten);
- betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner, Kinder) unter Nutzung von speziellen Patientenleitlinien und Patienteninformationen.

Die NVL Asthma richtet sich weiterhin an

- die Vertragsverantwortlichen von „Strukturierten Behandlungsprogrammen“ und „Integrierten Versorgungsverträgen“;
- die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden können;
- die Kostenträger im Gesundheitssystem;
- die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

## 4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinienautoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Asthma maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die Leitliniengruppe gebeten. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

Bei der Erstellung der 4. Auflage der NVL Asthma neu aufgenommene Fachgesellschaften:

- Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung (DFPP);
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN);
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI);
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Aktualisierungsprozesses der NVL Asthma diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen der Leitliniengruppe als Beobachter entsandt.

In Tabelle 1 werden alle Vertreter der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung der 3. und 4. Auflage der NVL Asthma und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren. Autoren, die an vorherigen Auflagen beteiligt waren, sind im jeweiligen Leitlinienreport dokumentiert [10–12].

**Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen**

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Martin Schulz	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Eric Martin	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthma in der Schwangerschaft
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Klaus Dalhoff	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Harald Schäfer	-
Deutsche Atemwegsliga	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Heinrich Worth	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring 4. Auflage: Medikamentöse Therapie Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthma in der Schwangerschaft Rehabilitation

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsche Atemwegsliga	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Carl-Peter Criée	-
Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung (DFPP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Dr. Michael Weber	Asthma mit Arbeitsplatzbezug Rehabilitation
Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung (DFPP)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Andreas Hellmann	Asthma in der Schwangerschaft
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. habil. Marek Lommatzsch	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie, 4. Auflage
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Eckard Hamelmann	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Christian Taube	4. Auflage: Medikamentöse Therapie
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Univ.-Prof. Dr. Antonius Schneider	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthma mit Arbeitsplatzbezug Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Michael Freitag, MPH	-
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Dennis Nowak	Asthma mit Arbeitsplatzbezug
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Univ.-Prof. Dr. Thomas Kraus	Asthma mit Arbeitsplatzbezug



Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	Dr. Uta Ochmann	-
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. univ. Franz Kainer	Asthma in der Schwangerschaft
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	PD Dr. Achim Georg Beule	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Stellvertreter des Erstbenannten	Univ.-Prof. Dr. habil. Werner Hosemann	-
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Ludger Klimek	-
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Stellvertreter des Erstbenannten	Prof. Dr. Johann-Christian Virchow	-
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. med. Philipp Lepper	Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. med. Frederik Seiler	Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Antje Schuster	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Stellvertreter der Erstbenannten	Prof. Dr. Matthias Kopp	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Johann-Christian Virchow	-
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Thomas Hering	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen
Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Dr. Konrad Schultz	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Hans-Christian Deter	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	PD Dr. Cora Weber	-
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Dr. Konrad Schultz	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Rehabilitation
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	Erstbenannte Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Maritta Orth	Asthma in der Schwangerschaft
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	Dr. Holger Hein	Rehabilitation
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Hans-Christian Deter	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Rehabilitation
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)	Stellvertreterin des Erstbenannten	PD Dr. Cora Weber	-
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	Dorothea Pfeiffer-Kascha	Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Stellvertreterin der Erstbenannten	Dipl. Geogr. Reina Tholen	-
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Jan Kaufmann	Rehabilitation

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Karl Reiter	Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Christian Vogelberg	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)	Stellvertreter des Erstbenannten	Dr. Thomas Spindler	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen Rehabilitation
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	Erstbenannte Vertreterin der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Monika Gappa	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	Stellvertreter der Erstbenannten	Dr. Michael Gerstlauer	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft	Prof. Dr. Jost Langhorst	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention
Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)	Stellvertreterin des Erstbenannten	Dr. Petra Klose	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention
Deutsche PatientenLiga Atemwegserkrankungen (DPLA)	Erstbenannter Vertreter	Dr. Michael Köhler	Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Rehabilitation Asthmaanfall bei Erwachsenen

Fachgesellschaft/ Organisation	Funktion in der Leitliniengruppe	Experte/Expertin	Arbeitsgruppen zur Aktualisierung
Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB)	Erstbenannte Vertreterin	Elke Alsdorf	Medikamentöse Therapie und Inhalationssysteme Nicht-medikamentöse Therapie und Prävention Versorgungskoordination Asthmaanfall bei Erwachsenen Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen Asthma in der Schwangerschaft Asthma mit Arbeitsplatzbezug Rehabilitation

Herr Dr. Gerhard Scheuch erhielt die Möglichkeit, das Kapitel Inhalationssysteme zu kommentieren.

**Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation**

Redaktion und Moderation		
Isabell Vader, MPH	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung, Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation, Redaktion Patientenmaterialien
Dr. Susanne Schorr (bis 07/2019)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Methodische Begleitung, Redaktion, Moderation
Dr. Christina Brockamp (bis 10/2016)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
Sabine Schüler (ab 02/2017)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Literaturrecherche, Evidenzaufbereitung
Dr. Natascha Einhart (bis 12/2017)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Protokoll
Dr. Monika Nothacker, MPH	Arbeitsgemeinschaft der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fach- gesellschaften (AWMF)	Moderation
Dr. Susanne Blödt	Arbeitsgemeinschaft der Wissen- schaftlichen Medizinischen Fach- gesellschaften (AWMF)	4. Auflage: Moderation
Dr. Lydia Bothe	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Redaktion Patientenblätter
Dr. Sabine Schwarz	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Redaktion Patientenblätter
Svenja Siegert	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	3. Auflage: Redaktion Patientenblätter

## 5 Patientenbeteiligung

Neben der wissenschaftlichen Evidenz und den ärztlichen Erfahrungen stellen die Erfahrungen und Lösungsvorschläge von Patienten(-organisationen) im Hinblick auf die Versorgungssituation bei der betreffenden Erkrankung eine wertvolle Informationsquelle für Leitlinien dar [13]. Vor diesem Hintergrund haben BÄK, KBV und AWMF die konsequente Beteiligung von Patienten am NVL-Programm beschlossen. Patienten sind regelhaft beteiligt an der NVL-Erstellung, am externen Begutachtungsverfahren und an der Erstellung von Patientenleitlinien (siehe 12.1 Materialien und Formate) zur entsprechenden NVL. Die Benennung von Patientenvertretern erfolgt nach einem transparenten, standardisierten Verfahren (siehe Handbuch Patientenbeteiligung [14]) über die Dachverbände der Selbsthilfeorganisationen:

- Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG SELBSTHILFE);
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG);
- Forum chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband).

Die Interessenvertretung der an Asthma erkrankten Patienten übernahmen Herr Dr. Michael Köhler von der Deutschen PatientenLiga Atemwegserkrankungen (DPLA) und Frau Elke Alsdorf vom Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB).

## 6 Auswahl und Bewertung der Evidenz

### 6.1 NVL Asthma, 3. Auflage

#### Quell- und Referenzleitlinien

Die Suche nach Aktualisierungen der einstigen Quell- und Referenzleitlinien bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern ergab, dass zwei der Quell- und zwei der Referenzleitlinien der 2. Auflage der NVL Asthma aktualisiert wurden. Die anschließende strukturierte Suche nach Leitlinien zum Thema Asthma erbrachte 27 Treffer, von denen 17 wegen verschiedener Ausschlussgründe nicht für eine Leitliniensynopse infrage kamen. Die verbliebenen zehn Leitlinien waren potentiell als Grundlage für eine Leitliniensynopse geeignet.

Bei näherer Betrachtung ergab sich jedoch, dass die Suchzeiträume der Quell- und Referenzleitlinien zumeist weit in der Vergangenheit lagen, sodass sich eine zeitliche Lücke zwischen der Veröffentlichung der Evidenz und der 3. Auflage der NVL Asthma ergeben hätte.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde auf eine Leitlinienadaptation verzichtet und stattdessen für die gesamte NVL eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz durchgeführt. Für einzelne Fragestellungen wurde auf Referenzleitlinien Bezug genommen. Die Bewertung und Auswahl der Quell- und Referenzleitlinien wird strukturiert im Anhang 3.1 dargestellt.

#### Systematische Evidenzrecherche

Aggregierte Evidenz zum Thema Asthma wurde in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank recherchiert. Die gefundenen Publikationen wurden zweistufig, als Titel-/Abstract und im Volltext gesichtet. Die eingeschlossenen systematischen Reviews wurden bewertet und die Ergebnisse extrahiert. In den Evidenztabelle wurde die empfehlungsrelevante Evidenz ausführlich dargestellt. In ausgewählten Fällen wurde auf Evidenz der 2. Auflage der NVL Asthma oder auf von den Leitlinienautoren eingebrachte Literatur zurückgegriffen. Eine Übersicht der Literatursichtung sowie Evidenztabelle befinden sich im Anhang.

Zu den folgenden Fragestellungen wurden die Recherchen auf Basis aggregierter Evidenz aktualisiert oder auf Basis von Primärliteratur ergänzt:

- Anwendung von FeNO in der Primärdiagnostik und im Monitoring des Asthmas, Anhang 3.4;
- Interventionen gegen Hausstaubmilben bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.5;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.6;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Instruktionen in Inhalationssysteme bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.7;

- Einbindung von Apothekern in Versorgung von Patienten mit Asthma, Anhang 3.8;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.9;
- Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab – Aktualisierung, Anhang 3.10;
- Wirksamkeit und Sicherheit von langwirkenden Anticholinergika bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma, Anhang 3.11;
- Anwendung des Reversibilitätstests mit Hilfe von ICS und OCS bei Patienten mit Asthma, Anhang 3.12;
- Unerwünschte Effekte des Wechsels eines Inhalationssystems ohne erneute Instruktion, Anhang 3.13;
- Wirksamkeit und Sicherheit von spezifischer Immuntherapie bei Patienten mit Asthma und Allergie (nach Title/Abstract-Sichtung beendet), Anhang 3.14.

### Weitere Quellen

Zur Aktualisierung des Kapitels Epidemiologie wurden epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert. Als aktuellste verfügbare Daten wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) und die Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [www.degs-studie.de](http://www.degs-studie.de) herangezogen.

Zur Ergänzung der Evidenz wurden Auswertungen von Routinedaten herangezogen. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) führte eine Auswertung von Arzneiverordnungs- und vertragsärztlichen Abrechnungsdaten der Jahre 2014 und 2015 durch. Eingeschlossen wurden Patienten, die innerhalb eines Kalenderjahres mindestens zweimal die gesicherte Diagnose Asthma erhielten [15].

Für ausgewählte Fragestellungen wurden Veröffentlichungen der European Medicines Agency (EMA), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt durchsucht.

### Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR-Tool [16]. Bewertet wurden elf Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit mit den Kategorien ja, nein, nicht anwendbar und nicht beantwortbar. Gezählt wurden die Ja-Antworten. Von den Entwicklern wurde kein Cut-off-Wert für methodisch gute Arbeiten festgelegt. Innerhalb der Leitliniengruppe wurde ein Cut-off-Wert von 6 für den Einschluss einer Arbeit festgelegt. Zudem musste das Kriterium 7 „Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien“ erfüllt sein, um in die Evidenzsynthese eingeschlossen zu werden.

Die endpunktbezogene Bewertung der inhaltlichen Aussagekraft der Evidenz in Bezug auf die Empfehlung wurde in Anlehnung an das Vorgehen der internationalen GRADE-Arbeitsgruppe bewertet [17–25]. Für den Fall, dass eine Bewertung nach GRADE bereits durch die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit erfolgt war, wurde diese übernommen.

Die Datenqualität der als klinisch relevant graduierten Endpunkte wurde nach folgenden Kriterien in Anlehnung an GRADE bewertet:

- Limitationen der eingeschlossenen Primärstudien;
- Konsistenz/Heterogenität der Ergebnisse;
- Direktheit: die Übertragbarkeit der Aussagen auf die Fragestellung/Empfehlung der NVL Asthma;
- Präzision: die Fallzahlen, Konfidenzintervalle und die Lage der gepoolten Effektschätzer zum Nullwert;
- Publication bias: die Frage, ob es weitere Literatur gibt, die nicht von den Autoren des systematischen Reviews ausgewertet wurde.

Insbesondere bei der Bewertung der Kategorien Konsistenz, Präzision und Direktheit war es wichtig, die klinische Expertise miteinzubeziehen. Die inhaltliche Aussagekraft wurde in den Arbeitsgruppen diskutiert.

Die Bewertung von Primärstudien erfolgte entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [26].

Wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten zu einer Fragestellung identifiziert, wurde ein strukturierter Vergleich hinsichtlich der Suchstrategie, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Anzahl und Art der eingeschlossenen Primärstudien, der Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien und der Auswertung patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. Bei divergierenden Aussagen wurde neben den Ergebnissen des strukturierten Vergleiches die methodische Bewertung der systematischen Reviews und die Aktualität des Suchzeitraumes für die Auswahl der zur Empfehlungsbegründung genutzten Literatur herangezogen.

## 6.2 NVL Asthma, 4. Auflage

### Strukturierte Evidenzrecherche

In einem zweistufigen Vorgehen erfolgte zunächst eine strukturierte Suche nach HTA-Berichten oder systematischen Übersichtsarbeiten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) oder die Cochrane Collaboration erstellt wurden. Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer evidenzbasierten Vorgehensweise, ihrer hohen Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit und – im Falle des IQWiG und NICE – ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext als primäre Quellen systematischer Übersichtsarbeiten ausgewählt. Inhaltlich relevante Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte dieser Institutionen wurden bewertet und extrahiert.

### Systematische Evidenzrecherche

Eine zusätzliche systematische Recherche erfolgte:

- bei weit zurückliegenden Suchzeiträumen in den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten (z. B. komplementäre und alternative Therapie);
- bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten von IQWiG, NICE, AHRQ und Cochrane (z. B. Sicherheitsaspekte von Sedativa bei einem Asthmaanfall);
- bei Fehlen wichtiger Aspekte in den primär identifizierten Übersichtsarbeiten (z. B. Wirksamkeit und Sicherheit von Terbutalin s.c und Reproterol i.v.);
- bei nicht-etablierten Therapieverfahren mit hoher Dynamik (z. B. monoklonale Antikörper), um einen möglichst aktuellen Erkenntnisstand wiederzugeben.

Abhängig von der Fragestellung wurden Primärstudien oder aggregierte Evidenz in Medline via Pubmed, der Cochrane-Datenbank und Epistemonikos recherchiert. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert.

Selektiv recherchierte Arbeiten wurden in Ausnahmen ergänzend für den Hintergrundtext herangezogen, wenn sie aus Sicht der Leitliniengruppe im medizinischen Diskurs von besonderer Bedeutung waren (z. B. Metaanalyse von Individualdaten zur Wirksamkeit von Vitamin D bei Asthma) oder auf einzelne praxisrelevante Aspekte eingingen.

### Weitere Quellen

Zur Aktualisierung der Kapitel Asthmaanfall bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen wurden epidemiologische Daten aus Deutschland in einer strukturierten Recherche identifiziert. Als aktuellste verfügbare Daten wurden die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) und des statistischen Bundesamtes [www.destatis.de](http://www.destatis.de) herangezogen.

### Evidenzbewertung

Die methodische Bewertung der recherchierten Übersichtsarbeiten erfolgte mit dem AMSTAR-2-Tool [27]. Bewertet wurden sechzehn Fragen zur methodischen Qualität der systematischen Übersichtsarbeit, wobei die Kategorien „ja“, „partiell ja“, „nein“ oder „nicht anwendbar“ vergeben wurden. Die als kritische Domänen bezeichneten Fragen sowie die nicht-kritischen Domänen wurden nach den vorgeschlagenen Bewertungskategorien „High“, „Moderate“, „Low“ und „Critically low“ bewertet. Dabei durften für die Kategorie „High“ keine kritische Domäne oder eine nicht-kritische Domäne verletzt sein, für die Kategorie „Moderate“ mehr als eine nicht-kritische Domäne, für die Kategorie „Low“ eine kritische Domäne und für die Kategorie „Critically low“ mehr als eine kritische Domäne. [27] Wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit „Critically low“ bewertet, führt dies nicht automatisch zum Ausschluss. Gegebenenfalls wurden die nicht erfüllten Kategorien individuell kritisch geprüft.

Die methodische Bewertung der randomisierten kontrollierten Studien erfolgte in Anlehnung an das Cochrane Risk of Bias Tool, wobei die Domänen „Selection bias“, „Performance bias“, „Detection bias“, „Attrition bias“, „Reporting bias“ sowie „andere Bias-Ursachen“ jeweils mit „high“, „low“ oder „unclear“ bewertet wurden [26]. Die Bewertung von nicht randomisierten Studien erfolgte entsprechend den Empfehlungen zur „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ [26].

### Endpunktgraduierung

Für die Aufbereitung der Evidenz wurde die Datenqualität endpunktspezifisch beurteilt. Dafür identifizierte die Leitliniengruppe vorab die Endpunkte mit der höchsten klinischen Relevanz.

In der Auftaktsitzung zur NVL Asthma, 3. Auflage wurden klinisch relevante Endpunkte gesammelt (Anhang 2) und in einer elektronischen Abstimmung in Anlehnung an die Empfehlungen von GRADE priorisiert [20]. Die Endpunkte „Mortalität“, „Lebensqualität“, „Erwerbs(un)fähigkeit“ und „Asthmakontrolle“ wurden am häufigsten als „kritisch“ bewertet. Für diese sowie für die Angaben zur Sicherheit fand eine Qualitätsbewertung und Extraktion der Ergebnisse statt.

Die Asthmakontrolle wurde in Studien häufig durch verschiedene Parameter erfasst. Nachdem fast alle Parameter zur Erhebung der Asthmakontrolle von den Autoren als „kritisch“ bewertet wurden, wurden die Parameter ausgewählt, die am häufigsten mit dem höchsten Wert bewertet wurden. Für die Endpunkte „Asthmaexazerbationen“ und „Symptome“ findet eine Qualitätsbewertung und Extraktion der Ergebnisse statt.

## 7 Formulierung von Empfehlungen

Die Empfehlungsgrade wurden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens vergeben (Kapitel 8 Entwicklung und Konsentierung). Dabei wurden die folgenden Kriterien für die klinische Beurteilung vorgegeben [8,28]:

- die klinische Relevanz der Studienendpunkte (Outcome), Präzision des Effektschätzers und Effektstärken;
- die Konsistenz der Studienergebnisse;
- die Abwägung von potentielltem Nutzen und Schaden (Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Effekten);
- die Anwendbarkeit der Evidenz auf die Patientenzielgruppen der NVL (Direktheit);
- die Angemessenheit der Vergleichsintervention;
- das Risiko für Publikationsbias;
- die Präferenzen der Patienten;
- die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag und in verschiedenen Versorgungssettings/Sektoren;
- ethische, rechtliche sowie ökonomische Erwägungen.

Die Graduierung der Empfehlungen im NVL-Verfahren entspricht den in Tabelle 3 dargestellten Symbolen. Zunächst bestimmt die Qualität der Evidenz den Empfehlungsgrad. Eine mittlere Evidenzstärke führt demnach zu einem mittleren Empfehlungsgrad. Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere der Relevanz der Endpunkte und Effektstärken für die Patienten, kann es jedoch zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber dem Evidenzgrad kommen. Die Gründe für ein Auf- oder Abwerten werden im Hintergrundtext dargelegt. Empfehlungen sollten möglichst klar und eindeutig, handlungsorientiert und leicht verständlich formuliert sein. Vereinfacht drücken im Ergebnis die Empfehlungsgrade folgende Gesamteinschätzung aus:

- Bei starken Empfehlungen (soll) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte überwiegen.
- Bei abgeschwächten Empfehlungen (sollte) sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- Bei offenen Empfehlungen (kann) sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Empfehlungen für Versorgungsabläufe und Entscheidungsprozesse mit verschiedenen Handlungsoptionen werden als klinische Algorithmen dargestellt [29].



**Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [8]**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Positiv-Empfehlung	Soll	↑↑
B	Abgeschwächte Positiv-Empfehlung	Sollte	↑
0	Offene Empfehlung	Kann	↔
B	Abgeschwächte Negativ-Empfehlung	Sollte nicht	↓
A	Starke Negativ-Empfehlung	Soll nicht	↓↓

## 8 Entwicklung und Konsentierung

### Entwicklung

Für die 3. Auflage der NVL Asthma wurden zwischen November 2015 und September 2018 die Kapitel Definition und Epidemiologie, Diagnostik und Monitoring, Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung, Medikamentöse Therapie inkl. Inhalationssysteme, Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma, Nicht-medikamentöse Therapie sowie Versorgungskoordination in den Arbeitsgruppen diskutiert und komplett überarbeitet. Details zur Überarbeitung sind in der 3. Auflage des Leitlinienreports [12] zu finden.

Der Entwicklungsprozess der 4. Auflage der NVL Asthma wurde durch das ÄZQ seit Dezember 2018 organisiert. Nach der Durchführung der strukturierten und systematischen Recherchen (siehe Kapitel 6 Auswahl und Bewertung der Evidenz) wurde die in der systematischen Recherche identifizierte aggregierte Evidenz bewertet und den Schlüsselfragen (definiert durch die Empfehlungen der 2. Auflage der NVL Asthma) zugeordnet. Bearbeitet wurden folgende Kapitel:

- Asthmaanfall bei Erwachsenen;
- Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen;
- Asthma in der Schwangerschaft;
- Asthma mit Arbeitsplatzbezug;
- Rehabilitation;
- Komplementäre und Alternative Therapie;
- Medikamentöse Therapie.

Zwischen Dezember 2018 und Juni 2019 wurden die Empfehlungen und Hintergrundtexte der NVL in mehreren Telefonkonferenzen der Arbeitsgruppen (siehe Tabelle 4) diskutiert und erarbeitet. Die Hintergrundtexte zu den Kapiteln wurden in den Arbeitsgruppen im schriftlichen Umlaufverfahren abgestimmt. Die in den Arbeitsgruppen vorbereiteten Empfehlungen und Algorithmen wurden in der Konsensuskonferenz formal konsentiert.

**Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 4. Auflage**

Arbeitsgruppe	Diskussion der Empfehlungen und Hintergrundtexte
Asthmaanfall bei Erwachsenen	2 Telefonkonferenzen
Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen	5 Telefonkonferenzen
Asthma in der Schwangerschaft	2 Telefonkonferenzen
Asthma mit Arbeitsplatzbezug	1 Telefonkonferenz
Rehabilitation	1 Telefonkonferenz
Komplementäre und Alternative Therapie	2 Telefonkonferenzen
Medikamentöse Therapie	3 Telefonkonferenzen

## Konsentierung

Die Empfehlungen und Abbildungen wurden in der Konsensuskonferenz (18.06.2019) sowie in einem formalisierten, schriftlichen Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik formal konsentiert. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Bei der Konsensuskonferenz wurden die Empfehlungen mit Hilfe eines nominalen Gruppenprozesses von Frau Dr. Blödt, Frau Schaefer und Frau Dr. Schorr moderiert. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes sind im Anhang 1.3 und Anhang 1.4 dokumentiert. Der Ablauf des nominalen Gruppenprozesses gestaltete sich wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte;
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Notiz von Stellungnahmen (jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Abstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen.

Wenn notwendig:

- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- endgültige Abstimmung.

Das elektronisch basierte, formalisierte, schriftliche Abstimmungsverfahren unter Anwendung der Delphi-Technik wurde wie folgt durchgeführt:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen in einer schriftlichen Umfrage;
- schriftliche Abstimmung der Empfehlungen.

In der Konsensuskonferenz hat die Leitliniengruppe die Aktualität der Empfehlungen der 3. Auflage geprüft, dabei den Aktualisierungsbedarf im Kapitel Medikamentöse Therapie identifiziert und die übrigen Inhalte der NVL im Konsens bestätigt.

Nach der Konsensuskonferenz wurden zwei schriftliche Abstimmungen notwendig. Die erste erfolgte nach der Konsensuskonferenz. Hier wurden die Konsequenzen, die sich aus dem Einfügen der Fixkombination aus ICS niedrigdosierte und Formoterol in Stufe 1 und 2 des Stufenschemas ergeben haben sowie nachträglich modifizierte Empfehlungen und Abbildungen konsentiert. Die zweite fand nach der Konsultationsphase und den sich daraus ergebenden empfehlungsrelevanten Änderungen statt (siehe Anhang 18).

Mit den oben beschriebenen Vorgehensweisen wurde zur Formulierung aller Empfehlungen ein Konsens erreicht. Gemäß dem NVL-Methodenreport [9] stehen den Mitgliedern der Leitliniengruppe bei Nichterreichen eines Konsenses verschiedene Optionen, wie z. B. das Einbringen eines Sondervotums zur Verfügung.

**Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke**

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Alle Texte, Tabellen, Abbildungen und Patientenblätter wurden während der Erstellung der Leitlinie in der Leitliniengruppe abgestimmt. Die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen haben der Veröffentlichung der NVL zugestimmt und werden im Impressum als Mitherausgeber aufgeführt.

## 9 Externe Begutachtung

Nach Fertigstellung der inhaltlichen Arbeiten an der 4. Auflage der NVL wurde eine Konsultationsfassung auf der Internetseite des NVL-Programms ([www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)) öffentlich zugänglich für sechs Wochen zur Kommentierung bereitgestellt (12.02.2020 bis 25.03.2020). Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens wurde auf den Internetseiten des ÄZQ und über eine Pressemitteilung an Presseverteiler bekannt gegeben.

Eingehende Kommentare wurden durch das ÄZQ gesammelt, aufbereitet und an die Leitliniengruppe weitergeleitet. In einer Sitzung und im schriftlichen Umlauf wurden die eingegangenen Kommentare diskutiert und daraus resultierende Änderungen beraten. Inhaltliche Änderungen an den Empfehlungen wurden erneut konsentiert. Eingegangene Kommentare und entsprechende Beschlüsse mit ihren jeweiligen Begründungen sind im Anhang 18 zu finden.

## 10 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Asthma erfolgt in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern des NVL-Programms. Diese finanzieren die Koordination und methodische Unterstützung der Entwicklung der NVL. Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen getragen, die Leitlinienautoren arbeiten ehrenamtlich und ohne Honorar.

Bei der Erstellung der NVL Asthma kommen folgende schützende Faktoren zur Anwendung, die den Einfluss möglicher Interessenkonflikte reduzieren:

- unabhängige Koordination der Leitlinie (ÄZQ);
- unabhängige Moderation (AWMF, ÄZQ);
- unabhängige Leitung von Arbeitsgruppen (ÄZQ);
- Evidenzaufbereitung durch Methodiker (ÄZQ);
- Diskussion der Interessenerklärung und des Umgangs mit Interessenkonflikten in der Auftaktsitzung und Konsensuskonferenz;
- multidisziplinäre Leitliniengruppe, bei Abstimmungen hat jede Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme;
- strukturierter Konsensprozess;
- festgeschriebene Leitlinienmethodik (von der Evidenz zur Empfehlung).

### Umgang mit Interessenkonflikten

Die Mitglieder der Leitliniengruppe haben etwaige Interessen im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Asthma zu Beginn schriftlich erklärt und vor den Konsensuskonferenzen aktualisiert (Formular siehe Anhang 1.1). Diese sind im Anhang 1.2 tabellarisch zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Die Interessenkonflikte wurden offen in den Sitzungen diskutiert. Dabei fand die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten Anwendung [30,31].

Nach der Teilveröffentlichung der 3. Auflage der NVL Asthma im September 2018 bildete die Arbeit an der 4. Auflage eine nahtlose Fortsetzung. Die Erklärung der Interessen wurde von den Autoren daher mit Hilfe des in Anhang 1.1 abgebildeten Formulars aktualisiert und von nachbenannten Autoren deklariert.

Nach der Diskussion in den Sitzungen wurde – unabhängig von der Selbsteinschätzung der Autoren (siehe Spalte 10 im Anhang 1.2) – folgendes Vorgehen beschlossen: Für die Fälle, in denen Interessenkonflikte durch bezahlte Berater- oder Gutachtertätigkeit, bezahlte Vortragstätigkeit, Geschäftsanteile und Aktien oder Drittmittel durch die Industrie bezüglich eines Themas vorlagen, wurden Enthaltungen beschlossen. Enthaltungen bei empfehlungsrelevanten Interessenkonflikten anderer Kategorien wurden nahegelegt.

Lag bei dem Erstbenannten der Fachgesellschaft ein Interessenkonflikt vor, wurde die Empfehlung vom jeweiligen Vertreter – sofern anwesend und ohne Interessenkonflikte – abgestimmt. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes in der Konsensuskonferenz sind im Anhang 1.3 und Anhang 1.4 dokumentiert. Bei relevanten Empfehlungen wurden Doppelabstimmungen durchgeführt.

## 11 Gültigkeit und Aktualisierung

### Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 4. Auflage der NVL Asthma wurde am 7. September 2020 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet. Die Gültigkeit der NVL ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

### Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ([www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de)) und die Internetseite des Leitlinienregisters der AWMF ([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-002.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-002.html)).

### Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden im Impressum der Langfassung protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen im Archiv auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: [www.leitlinien.de/nvl/asthma/archiv](http://www.leitlinien.de/nvl/asthma/archiv).

## 12 Anwendung und Verbreitung

### 12.1 Materialien und Formate

#### Langfassung

Die Langfassung wird als Druckversion (PDF-Format) herausgegeben und kann auf den Internetseiten des NVL-Programms kostenlos heruntergeladen werden. Zusätzlich steht sie dort auch im html-Format zur Verfügung. Hierdurch ist die NVL auf mobilen Endgeräten sehr gut lesbar. Die Empfehlungen werden als Übersicht dargestellt, so dass der Nutzer von der Empfehlung zum Hintergrundtext und weiter zur Evidenz navigieren kann.

#### Kurzfassung

Die Kurzfassung besteht aus den Empfehlungen, wichtigen Tabellen und den Algorithmen der Langfassung.

#### Flyer und Foliensatz

Zur besseren Verbreitung und Information von Ärzten wurde ein DIN-A5-Flyer mit den wichtigsten Änderungen und Kernbotschaften der NVL erstellt. Der Flyer kann kostengünstig in großem Umfang gedruckt und z. B. bei Kongressen oder Aktionstagen der Fachgesellschaften verteilt werden. Ergänzend wurde ein Foliensatz erstellt. Dieser kann für Vorträge und Präsentationen der Leitlinienautoren auf Kongressen und/oder Veranstaltungen adaptiert und genutzt bzw. kostenlos von den Internetseiten heruntergeladen werden.

#### Patientenblätter

Zur Implementierung der Empfehlungen der NVL bei spezifischen Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden Patientenblätter erstellt. Diese sollen behandelnde Ärzte bei der Beratung der Patienten unterstützen und zur gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared decision-making) beitragen.

Themen für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen wurden während des gesamten Leitlinienprozesses gesammelt. Dabei wurden folgende Kriterien (modifiziert nach GKE-Manual der AWMF [32]) angewendet:

- Hinweise auf ein Versorgungsproblem;
- Umsetzbarkeit in der Praxis, Möglichkeit der Beeinflussung in der Praxis;
- geringes Risiko für Fehlsteuerung;
- erhöhter Kommunikationsbedarf mit Patienten.

Zu diesen Themen wurden passende Patientenblätter gemäß den Anforderungen der „Guten Praxis Gesundheitsinformation“ [33] entwickelt. Die Patientenblätter wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und werden als integraler Bestandteil der NVL Asthma veröffentlicht. Evidenzgrundlage ist die Evidenzaufbereitung der NVL Asthma (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter**

<b>Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray</b>	
<b>Empfehlung/Statement der NVL</b>	<b>Literatur</b>
<b>4-4:</b> Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Erwachsenen in den Therapiestufen 2 bis 5 die Basis der Langzeittherapie sein.	[34–39]
<b>4-5:</b> Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Kindern und Jugendlichen in den Therapiestufen 2 bis 6 die Basis der Langzeittherapie sein.	
<b>4-6:</b> Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen LABA durchgeführt werden.	[40,41]
<b>4-7:</b> Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen LAMA durchgeführt werden.	
<b>Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten</b>	
<b>Empfehlung/Statement der NVL</b>	<b>Literatur</b>
<b>4-54:</b> Die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem wird durch die korrekte Anwendung der Inhalationssysteme entscheidend beeinflusst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die verschiedenen Inhalationssysteme und Altersgruppen unterschiedliche Inhalationstechniken und Atemmanöver als optimal anzusehen sind.	Expertenkonsens
<b>4-57:</b> Bei Verschreibung eines Inhalationssystems soll sichergestellt werden, dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert und eingeübt hat.	[42,43]
<b>Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes</b>	
<b>Empfehlung/Statement der NVL</b>	<b>Literatur</b>
<b>4-59:</b> Ein Wechsel des Inhalationssystems soll bei Fortführung der medikamentösen Therapie vermieden werden, wenn der Patient mit dem bisherigen Inhalationssystem gut zurechtgekommen ist.	[44–46]
<b>7-9:</b> Der Arzt soll gemeinsam mit dem Patienten über das Inhalationssystem entscheiden. Um sicher zu gehen, dass der Patient das gewünschte System erhält, soll bei „aut-idem“ ein Kreuz gesetzt werden.	
<b>7-10:</b> Wurde das „aut-idem“-Kreuz nicht gesetzt und sieht der Rabattvertrag einen Wechsel des Inhalationssystems vor, soll der Apotheker pharmazeutische Bedenken im Sinne des Rahmenvertrages erwägen.	
<b>Asthma: Warum Rauchenstopp hilft</b>	
<b>Empfehlung/Statement der NVL</b>	<b>Literatur</b>
<b>6-10:</b> Allen rauchenden Patienten mit Asthma soll zur Tabakabstinenz geraten werden.	[47–50]
<b>6-11:</b> Ausstiegsbereite rauchende Patienten sollen ärztlicherseits bezüglich der Tabakentwöhnung beraten werden und es sollen nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen angeboten werden.	
<b>6-12:</b> Patienten mit Asthma soll eine rauchfreie Umgebung ermöglicht werden.	

### Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie

#### Empfehlung/Statement der NVL

**6-16:** Bei Patienten mit Asthma und nachgewiesener Tierallergie mit spezifischer Sensibilisierung und Symptomen bei Allergenexposition soll eine vollständige Vermeidung des direkten und indirekten Tierkontaktes angestrebt werden.

#### Literatur

Expertenkonsens

### Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt

#### Empfehlung/Statement der NVL

**9-1:** Primärversorger sollen Patientinnen im gebärfähigen Alter präkonzeptionell über die Wichtigkeit einer guten Asthmakontrolle bei Eintritt in die Schwangerschaft beraten.

**9-2:** Frauen mit Asthma sollen zu Beginn einer Schwangerschaft über die Bedeutung und Sicherheit der während der Schwangerschaft fortzuführenden medikamentösen Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle beraten werden.

**9-4:** Asthma ist keine primäre Indikation für eine Sectio und soll nicht als Begründung für diese herangezogen werden.

**9-5:** Bei Patientinnen in der Schwangerschaft mit einem Asthmaanfall soll eine Sauerstoffbehandlung frühzeitig eingeleitet werden (Zielsättigung: > 95%) und eine Überwachung des Feten erfolgen.

#### Literatur

Expertenkonsens

### Patientenleitlinie

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung wird die Patientenleitlinie Asthma aktualisiert. Die Patientenleitlinie übersetzt die ärztliche Leitlinie in eine allgemeinverständliche Sprache und stellt umfassend alles Wesentliche zum Krankheitsbild Asthma dar. Die Patientenleitlinie wird vom ÄZQ mit dem Patientenvertreter und Mitgliedern der Leitliniengruppe gemäß einer festgeschriebenen Methodik (siehe [www.patienten-information.de/medien/methodik/erstellung-pil-mr-nvl-ol-2aufl-vers1.pdf](http://www.patienten-information.de/medien/methodik/erstellung-pil-mr-nvl-ol-2aufl-vers1.pdf)) erstellt und auf den Seiten des ÄZQ veröffentlicht ([www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de) bzw. [www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/asthma](http://www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/asthma)).

### Kurzinformationen

Im Anschluss an die Veröffentlichung der Langfassung werden die Kurzinformation für Patienten aktualisiert. In der Kurzinformation werden die wichtigsten Informationen zum Krankheitsbild übersichtlich auf zwei DIN-A4-Seiten zusammengefasst. Die Kurzinformationen werden im ÄZQ nach einer festgeschriebenen Methodik (siehe [www.patienten-information.de/medien/methodik/aezq-kip-patienten-methodik-auf13.pdf](http://www.patienten-information.de/medien/methodik/aezq-kip-patienten-methodik-auf13.pdf)) erstellt und in den Sprachen Deutsch, Englisch, Französisch, Spanisch, Russisch, Türkisch und Arabisch herausgegeben ([www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de) bzw. [www.patienten-information.de/uebersicht/asthma](http://www.patienten-information.de/uebersicht/asthma)).

## 12.2 Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

Zur Verbreitung und Implementierung gibt es folgende Maßnahmen:

- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen (z. B. Verteilung der Flyer bei Kongressen);
- Informationen an Einrichtungen der gemeinsamen Selbstverwaltung und an Berufsorganisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme, z. B. QEP® ([www.kbv.de/qep](http://www.kbv.de/qep)) oder KTQ® ([www.ktq.de](http://www.ktq.de));
- Unterstützung der Verbreitung der Patientenleitlinie durch die Patientenorganisationen ([www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#selbsthilfe](http://www.patienten-information.de/ueber-uns/wie-wir-arbeiten#selbsthilfe)).

## 13 Evaluation

Eine Evaluation der NVL soll im Hinblick auf die Ziele des NVL-Programms erfolgen:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten ärztlichen Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren, Patientenleitlinien und weiteren Patientenmaterialien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch insbesondere strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) sowie durch Verträge zur Integrierten Versorgung (IV);
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen.....	6
Tabelle 2: Methodik, Redaktion und Moderation .....	11
Tabelle 3: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen [8] .....	16
Tabelle 4: Verfahren der Arbeitsgruppen, 4. Auflage.....	16
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke.....	17
Tabelle 6: Evidenzgrundlage der Patientenblätter .....	20



## Anhang

### Anhang 1 Darstellung von Interessenkonflikten

#### Anhang 1.1 Formular zur Darlegung von Interessen



### Erklärung über Interessenkonflikte

Nationale VersorgungsLeitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

#### Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z. B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z. B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.



### Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb der letzten 3 Jahre. Bitte machen Sie konkrete Angaben zu folgenden Punkten:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:



6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens  
Gesundheitswirtschaft

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesell-  
schaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche  
oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:

### Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze  
Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe  
(z. B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Name/Anschrift (Stempel)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Anhang 1.2 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Alsdorf, Elke	Nein	Ja ALK	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V., Eickesmühle Mönchengladbach	Nein
Beule, PD Dr. med. Achim Georg	Ja Beratertätigkeit für Novartis, Pohl-Boskamp Sanofi	Ja Firmen: Essex Pharma, Glaxo-Smit-hKline, Hap-persberger Otopront, Pohl-Boskamp (jeweils für Vorträge/Symposien)	Ja: Drittmittel an die Universitätsklinik Münster für Forschungsvorhaben im Rahmen klinischer Studien von Allakos, AstraZeneca, BMS, Glaxo Smith Kline, Microbiotica GmbH, Pohl-Boskamp, Sanofi	Nein	Nein	Nein	Ja Mandatsträger der DGHNO in der Leitlinie „Rhinosinusitis“; Mitglied der Dt. Ges. für HNO, der Dt. Akademie für HNO, der Europäischen, Rhinologischen Ges., der Norddt. Ges. für ORL, Vertreter der DGHNO bei Tagungen der Gebietsärzte zur „Telemedizin“, Mitglied der AG „Telemedizin“ der BÄK, Leiter der Arbeitsgemeinschaft Rhinologie (ARHIN) und der Kommission „Digitale Zukunft im Gesundheitswesen“	Nein	Universitätsmedizin Greifswald, HNO-Uni-klinik; seit 12/2016 an der HNO-Klinik Universitätsklinikum Münster	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Blödt, Dr. rer. Medic Susanne, Dipl. Biol., MScPH	Nein	Ja: CIEE (College) Vorträge zu Prävention und Epidemiologie (2017-2018)	Selbständige Tätigkeit: Qualitative Datenanalyse Charité Universitätsmedizin, Med. Hochschule Brandenburg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Charité – Universitätsmedizin Berlin; ab Oktober 2017: AWMF	Nein
Bothe, Dr. Lydia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Seit 07/2014 ÄZQ, Str. des 17. Juni 106-108; 10623 Berlin	Nein
Brockamp, Dr. med. Christina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Schwester: Manager Pricing bei Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson)	Ja DGIM (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin) BDI (Berufsverband Deutscher Internisten)	Nein	ÄZQ seit 01/2016 05/2012-12/2015 St. Hedwig-Krankenhaus Berlin	Nein
Buhl, Univ.-Prof. Dr. med. Roland	Ja Beratertätigkeit für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Novartis, Roche und Teva	Ja Honorare für Vortragstätigkeiten: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Mundipharma, Novartis, Roche und Teva  KEINE Honorare für Schulungstätigkeiten oder	Ja Drittmittel an die Universitätsmedizin Mainz für Forschungsvorhaben im Rahmen klinischer Studien von Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis und Roche	Nein	Nein	Nein	Ja - Mitautor der Asthma- und COPD-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie - Mitautor der Leitlinie zur (allergen-) spezifi-	Nein	Universitätsmedizin Mainz seit 1.5.1997	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		bezahlte Autorenschaften					schen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie; - Mitglied des Science Committee der Global Initiative for Asthma (GINA)			
Créée, Prof. Dr. med. Carl-Peter	Ja Wissenschaftl. Beirat: Novartis, Boehringer, Chiesi	Ja Novartis, Boehringer, Chiesi, Berlin-Chemie, Takeda	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied DGP und Atemwegsliga	Nein	Evang. Krankenhaus Göttingen-Weende	Nein
Dalhoff, Prof. Dr. med. Klaus	Nein	Ja Honorare für nicht produktorientierte Vorträge im Rahmen gesponserter Fortbildungen (Bayer-Vital, Gilead, Novartis, Pfizer)	Nein Verbuchung von Honoraren für Teilnahme an klinischen Multicenterstudien als Leiter des Studienzentrums der eigenen Abteilung, ohne persönliche Zuwendungen	Nein	Nein	Nein	Ja DGP, AkdÄ, ERS, ATS	Nein	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Pharmakologie	Nein
Deter, Prof. Dr. med. Hans-Christian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DKPM	Nein	Charité, Berlin Emeritus	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Einhart, Dr. med. Natascha	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGIM	Nein	Aktuell: ÄZQ 03/2016- 02/2017: Haus- arztpraxis Binder Oranienburg 03/2015- 02/2016: St. Jo- seph Klinikum Weißensee	Nein
Freitag, Prof. Dr. med. Michael, MPH	Ja Med.-Wiss. Beirat der DAK Gesund- heit (2 Sit- zungstermine /Jahr)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied der stän- digen Leitlinien- kommission der DEGAM (Deut- sche Gesell- schaft für Allge- meinmedizin und Familienmedizin)	Nein	Carl von Os- sietzky Universi- tät Oldenburg (seit 02/2015) Universitätsklini- kum Jena (06/2008 – 01/2015) Mitarbeit in Hausarztpraxis	Nein
Gappa, Prof. Dr. med. Monika	Ja Beratertätig- keit Fa. Boeh- ringer GSK Novartis Sanofi	Ja Vortragstätigkeit mit Honorierung durch die Firmen Abbvie, Astellas, Astra, Boehrin- ger, Chiesi, GSK, Novartis, Pari	Ja Investigator initi- ated trial „Früher- kennung der COPD“, Teilsponsoring durch Fa. Boeh- ringer	Nein	Nein	Nein	Ja DGKJ; GPP, GPA, WAPPA, DGP, DGNPI, BVKJ, ERS, EAACI	Nein	Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Gerstlauer, Dr. med. Michael	Ja LKP Deutschland der SL 24.14 Studie für Stallergenes France (Sicherheitsdaten zu Orlair in den ersten 30 Tagen Therapie nach Anforderung der FDA)	Ja Vortragshonorare von Novartis, GSK, ALK, Stallergenes, Gilead, AbbVie, Nutricia, Engelhard, Bencard	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja GPP, GPA, AG-PAS (Schriftführer)	Nein	Klinikum Augsburg	Nein
Hamelmann, Prof. Dr. med. Eckard	Ja Wiss. Beirat: Boehringer-Ingelheim, Novartis, ALK, Leti, Bencard	Ja Vorträge: Boehringer-Ingelheim, Novartis, ALK, Stallergenes, Bencard	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied: DGP, GPP, DGKJ Vorstandmitglied: GPA, DGAKI	Nein	2014-jetzt: Evangelisches Klinikum Bethel 2008-2014: Kath. Klinikum Bochum	Nein
Hein, Dr. med. Holger	Ja Data Safety Monitoring Board Fa. Desitin seit 03/2018	Ja Fa. Boehringer, Qualitätszirkel Reinbek 2018 Fa Nightbalance: Vortrag, Vorsitz Kongress 2018	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGSM	Nein	Selbstständig seit 13 Jahren	Nein
Hellmann, Dr. Andreas	Ja KBV: Mitglied VV, Ausschüsse KVB: Mitglied VV, Ausschüsse BLÄK: Deligierter Ärztetag	Ja Allergopharma 25.02.2017/ 10.06.2017/ 15.07.2017): Schulung von MFA bez. Allergologie	Ja Institut für Lungenforschung 2017: Daccord Studie	Nein	Nein	Nein	Ja Permanent: Berufsverband der Pneumologen Bayern, Ehreuvorsitz Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Mitglied	Ja Versorgungsfor-schung  Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten:	Selbstständig, Praxis	Nein



Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
	BÄK: Vorstand Akademie, Deligierter Ärztetag, medInfo WINPNEU: Versorgungsforschung Dänisches Konsulat 25.02.2015: advisory board	Novartis 01.02.2015: Vortrag					DFFP: stellv. Vorsitzender BD Internisten: Mitglied Bundesverband der Belegärzte: stellv. Vorsitz Pneumomed. E.G.: Vorstand	Pneumologische Schlaglichter 2015-2017 Pneumologische Praxistage 2015-2017		
Hering, Dr. med. Thomas	Ja Fa. Marpinion – Elektron. Fortbildg.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGP, Leitlinie Tabakentwöhnung bei COPD	Nein	Selbstständig in eigener Praxis	Nein
Hosemann, Univ.- Prof. Dr. med. habil. Werner	Ja - Fa. Storz, (Fa. Medtronic) - diverse Gutachter-tätigkeit für Versicherungen	Ja divers, als Beispiele: - als Leiter einer Fortbildungsreihe in Berlin, die von unterschiedlichen Firmen unterstützt wird - Vortragstätigkeiten, die von verschiedenen Firmen finanziert werden	Ja divers, als Beispiele: - als Ausrichter der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie - Als Leiter einer wissenschaftlichen Abteilung	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für HNO	Nein	Land Mecklenburg-Vorpommern	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Kainer, Prof. Dr. univ. Franz	Nein	ja 2015: Behring, Vorsitz Perinatalkongress, Gerinnungsdiagnostik 2014: GE-Vortrag, Risiken im III Trimenon, Frauenklinik Tübingen 2013: VIFOR Pharma, Vortrag Anästhesiekongress Nürnberg, Anämiediagnostik 2012: GE-Vortrag; Frauenklinik. Tübingen zu Evidenzbasierter Medizin	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGGG, DGPM, DIVI Leitlinienkoordinator Geburtshilfe	Nein	Diakonie Neuen-dettelsau; Klinik Hallerwiese Nürnberg; LMU München	Nein
Kaufmann, Jan	Nein	Ja Hochschule Fresenius seit 01/2014	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja AG Atemphysiotherapie/ Deutscher Verband der Physiotherapie (ZVK) e.V. seit 01/2010 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsm, edizin e.V. seit 01/2006 Buteyko Deutschland -	Ja wissenschaftlich: körperliches Training und Atemphysiotherapie bei pneumologischen Erkrankungen klinisch: Rehabilitation bei pneumologischen Erkrankungen seit 01/2003	Atem-Reha GmbH, Jungestr. 10, 20535 Hamburg; Leitender Physiotherapeut	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
							Arbeitsgemeinschaft von AtemlehrerInnen und Förderern e.V. seit 04/2011	Federführende Beteiligung an Fortbildungen: Fortbildungsreihe „Atemphysiotherapie“ der AG Atemphysiotherapie seit 01/2015		
Klimek, Prof. Dr. med. Ludger	Ja Allergopharma, Advisory Board Allergologie; MEDN/Mylan, Advisory Board Anaphylaxie; HAL Allergie, Advisory Board Allergie	Ja Für Vortrags- oder Schulungstätigkeit: Allergopharma, Allergologie; ALK Abelló, Allergologie; HAL Allergie, Allergologie; MEDN/Mylan, Allergologie; LETI Pharma, Allergologie	Ja Allergologie/Immuntherapie: Allergopharma; ALK Abelló, Allergy Therapeutics, Stallergenes, Quintiles, HAL Allergie, LETI Pharma, Sanofi, Astra zenica	Nein	Nein	Nein	Ja AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV, GPA, EAACI	Nein	Leiter des Zentrums für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden	Nein
Klose, Dr. Petra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Gesellschaft für Phytotherapie	Nein	Kliniken Essen-Mitte	Nein
Köhler, Dr. med. Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Einfaches Mitglied in der DGP	Nein	(Teilzeit-) Redakteur unserer Patientenzeitschrift „Luftpost“ für Herrn Sascha Piprek, SP Medienservice	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Kopp, Prof. Dr. med. Matthias	Ja Mundipharma, Advisory Board Meda, Advisory Board Novartis, Advisory Board Allergopharma, Advisory Board	Ja Abric; Allergopharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Meda Pharma GmbH, Infectopharm, Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP) DGKJ	Nein	Inselspital, Universitätsspital Bern, zuvor: Universität zu Lübeck, UKSH	Nein
Kraus, Univ.-Prof. Dr. med. Thomas	Ja 3-5 Gutachten pro Jahr im BK-Verfahren für Unfallversicherungen	Nein Nicht zum Thema Asthma	Nein Nicht zum Thema Asthma	Nein	Nein	Nein	Ja DGAUM	Nein	RWTH Aachen	Nein
Langhorst, Prof. Dr. med. Jost	Nein	Ja Vortragshonorar: Falk Foundation, MSD, Repha; Autorenhonorar: CGC	Ja Forschungs-grant: TechLab, Falk Foundation	Nein	Nein	Nein	Ja Leitlinienbeauftragter der Gesellschaft für Phytotherapie (AWMF-Mitglied) und der deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde	Nein	Kliniken Essen-Mitte	Nein
Lepper, Prof. Dr. med. Philipp	Nein	Nein	Nein	Ja Patent auf Kanüle im Bereich extrakorporaler Lungenersatz	Nein	Nein	Ja Mitglied der DGIIN und DGP	Nein	Universitätskliniken des Saarlandes	Nein
Lommatzsch, Prof. Dr. med. habil. Marek	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja DGP DGAKI	Nein	Universitätsmedizin Rostock	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
	Prof. Lommatzsch leistete Beratertätigkeiten für die Firmen Allergopharma, Astra Zeneca, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, GSK, Novartis, TEVA, UCB.	Prof. Lommatzsch erhielt Honorare für Vorträge von den Firmen ALK Abelló, Allergopharma, Astra Zeneca, Bencard, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Chiesi, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Takeda, TEVA, UCB.	Prof. Lommatzsch erhielt Forschungszuwendungen im Rahmen eines „Investigator initiated trials“ von der Firma GSK							
Martin, Dr. phil. nat. Eric	Nein (Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundesapothekerkammer = Körperschaft des öffentlichen Rechts, kein Unternehmen)	Ja Aktuell (in den letzten drei Jahren) Seminare für die Firma Infectopharm, Heppenheim in Zusammenarbeit mit dem regionalen Apothekerverein (Asthma bei Kindern; gemeinsam mit einem Kinder-Pneumologen; keine Mitsprache bei inhaltlicher Gestaltung). Sonst aus-	nein	Nein	Ja STADA AG (von bisheriger Apothekeninhaberin/Verpächterin im Rahmen des Erwerbs der Apotheke übernommen)	Nein	Ja Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker AMK Mitglied der Atemwegsliga	Nein	Selbstständig seit 1996 (Hubertus-Apotheke Marktheidenfeld)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		schließlich Vortragstätigkeit für Kammern, Hochschule oder Fachgesellschaften.								
Nothacker, Dr.med. Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin, Sprechering FG Leitlinien Guidelines International Network, Chair Performance Measures Working Group Deutsche Krebsgesellschaft	Nein	AWMF seit 09/2012 ÄZQ bis 06/2012	Nein
Nowak, Prof. Dr. med. Dennis	Ja Gutachterliche Tätigkeit für Unfallversicherungsträger und Sozialgerichte. Advisory Board Pfizer (Champix) allerdings nicht teilgenommen.	Ja Mehrere Vorträge für Mundipharma (ohne Medikamentenbezug, sondern über Berufskrankheiten/arbeitsbedingte Gesundheitsstörungen), MedInfo (Gutachtenkurse), RG Gräfelfing	Ja Drittmittel-Forschungsprojekte der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung	Nein	Ja Ich besitze Fonds mit Anteilen der Pharmaindustrie, u.a. Apo Medical Balance R, Apo Medical Opportunities	Ja Ich weiß nicht, ob mit formal Vertretungsberechtigten, jedenfalls mit diversen Forschungs- und Marketing-Mitarbeitern von pharmazeutischen Unternehmen	Ja DGP, DGAUM	Nein Nein, da es mir in der NVL Asthma im wesentlichen um den Teil „Asthma und Arbeit“ geht, bei dem Interessenkonflikte (außer Gutachtertätigkeit) praktisch keine Rolle spielen	Klinikum Universität München	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		(Fortbildungsveranstaltung für Betriebsärzte)								
Ochmann, Dr. Uta	Ja Beratung Fa Roche zu arbeitsmedizinischen Fragestellungen bezüglich Stretavidin, Zeitraum 01.07.2017 bis 21.12.2018	Ja Honorar und Reisekosten für Vorträge / Schulungen: RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, wikonect GmbH Boehringer Ingelheim. Beyen Consult GmbH, ALK-Abello Arzneimittel GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM)	Nein	Klinikum der Universität München, LMU	Nein
Orth, Prof. Dr. med. Maritta	Nein	Ja: BDU-Kurs, Vorträge für Fa. Heinen und Löwenstein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin	Nein	Theresienkrankenhaus Mannheim	Nein
Pfeiffer-Kascha, Dorothea	Nein	Ja Mitarbeiterschulungen und Kolloquium der Firma R.Cegla; Vortragshonorar 2014 Firma PARI;	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Pneumologie u. Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Atemwegsliga	Nein	Selbstständig (Physiotherapie-Praxis Röske, Wuppertal)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		Interview-Honorar 2015 Firma Pohl & Boskamp					Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.			
Reiter, Prof. Dr. Karl	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Mitglied in folgenden Fachgesellschaften: GPP, GNPI, ATS, ESPNIC	Nein	LMU München, Universitätsklinik am Dr. von Haunerschen Kinderspital	Nein
Schaefer, Corinna, M.A.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Schäfer, Prof. Dr. med. Harald	Ja Boehringer Ingelheim 05/2015-10/2017: Arzneimittel	Ja Novartis 02/2015-10/2017 Astra Zeneca 04/2015 Boehringer 05/2015-10/2017 Berlin Chemie 07-09/2014 Themenbezug bei allen: Arzneimittel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Klinisch: Pneumologie seit 1995 Federführende Beteiligung an Fortbildungen: Veranstaltung von Fortbildungsveranstaltungen zum Thema Pneumologie seit 1996	SHG Kliniken Völklingen  Chefarzt und Ärztlicher Direktor	Nein
Schneider, Univ.-Prof. Dr. med. Antonius	Ja Ca. 5 Gespräche mit dem Hersteller eines FENO-Messgerätes (Aerocrine). Aerocrine hatte mir vor einigen Jahren gegen vergünstigte	Ja Schulungsseminare für Ärzte zu DMP Asthma und COPD, im Auftrag der Kasernenärztlichen Vereinigung Bayern	Ja Zum 01.02.2018 Forschungsförderung der Firma Ganshorn (Hersteller von Spirometern und Bodyplethysmographen); Drittmittelförderung, ohne	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied DEGAM	Ja Vorsitzender und Gründer der „Deutschen Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung“ ( <a href="http://www.dfpp.org">www.dfpp.org</a> ) Darüber hinaus hohes Interesse	Klinikum rechts der Isar/ TU München	Nein



Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
	Miete ein FENO-Messgerät zur Verfügung gestellt, darüber hinaus drei Messköpfe zum Einkaufspreis überlassen. Ansonsten keinerlei finanzielle Zuwendungen. Lediglich Kommunikation aus Forschungsinteresse.		eigene finanzielle Vorteile Titel der Studie: „Diagnostic accuracy of capnometry for the identification of airway obstruction - results of a diagnostic study in ambulatory care“					an diagnostischen Studien, um Asthma bronchiale besser diagnostizieren oder den Verlauf einschätzen zu können – mit Schwerpunkt Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FENO)		
Schorr, Dr. Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DNEbM	Nein	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) seit Mai 2013; davor: Deutsches Arzneiprüfungsinstitut (DAPI), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Nein
Schüler, Sabine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Berlin-Brandenburgische Gesellschaft für Herz- und Kreis-	Nein	Seit 02/2017: ÄZQ 01/2016-12/2016: Bezirksamt Neukölln; Gesundheitsamt	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
							lauferkrankungen e.V. (BBGK e.V.)		11/2012-04/2014: Medical Park Berlin Humboldt-mühle, Abteilung Orthopädie und Unfallchirurgie	
Schultz, Dr. med. Konrad	Ja Berlin Chemie, MSD, Mundipharma, Novartis 12/2018: 1 Advisory Board Treffen Fa. Sanofi-Aventis 1/2019: 1 Advisory Board Treffen Fa. GSK	Ja Berlin Chemie, MSD, Mundipharma, Novartis, Boehringer, Almiral, Astra-Zeneca, Grifols, Takeda	Ja Finanzielle Förderung der EPRA-Studie über die DRV Bayern Süd (keine persönlichen finanziellen Zuwendungen)	Nein	Nein	Nein	Ja DGPMR, DGP, DGRW, DGAK BdP (Berufsverband der Pulmologen in Deutschland) BDI (Berufsverband Deutscher Internisten) Berufsverband der Rehabilitationsärzte Deutschlands	Nein	Klinik Bad Reichenhall der DRV Bayern Süd	Nein
Schulz, Prof. Dr. rer. nat. Martin	Nein	Ja Vortragshonorare Landesapothekerkammern und -verbände. Pharmazeutische Zeitung/Govi Verlag, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, Österreichische Apothekerkammer,	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Geschäftsführer von ABDA/BAK/DAV ; Vorsitzender der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK); Mitglied ESC/DGK, DDG, DNEbM	Nein	ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V., Berlin	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		BVKA, MSD, IQPC								
Schuster, Prof. Dr. med. Antje	Ja Beratertätigkeit Advisory Board „Hausstaubmilbenallergie“ 2015, Fa. ALK-Abelló Beratertätigkeit Advisory Board „Pädiatrische Pneumologie“ 2013, Fa. ALK-Abelló Beratertätigkeit Advisory Board „GRAZAX Asthma Präventionsstudie“ 2016, ALK-Abelló Beratertätigkeit Fa. Circassia zu „FeNO“ 2018 Beratertätigkeit zum Thema „Schweres Asthma bei Kindern“, Fa. GlaxoSmithKline	Ja Vortragshonore von folgenden Firmen erhalten: ALK-Abelló, Düsseldorf Congress Veranstaltungsgesellschaft, Forest Industries, HAL-Allergie, Infec-toPharm, med update, RG Gesellschaft für Information und Organisation Vortragshonore: Fa. Allergopharma, Fa. Boehringer Ingelheim, Firma Berlin-Chemie	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Vorstand Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP (Präsidenschaft 2015-2018); Kooptiertes Vorstandsmitglied Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie, GPA, 2015-2018; Mandatsträgerin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Nein	Universitätsklinikum Düsseldorf (seit 1983)	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Schwarz, Dr. Sabine	Nein	Ja Vortrag für den Verein für Fort- und Weiterbildung in der Gastroenterologie c/o Medizinische Hochschule Hannover; Vortrag für die KBV-Akademie	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Seiler, Dr. med. Frederik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DGIIN, DGP	Nein		Nein
Siegert, Svenja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ	Nein
Spindler, Dr. med. Thomas	Ja Mundipharma: Advisory Board Flutiform 2014	Ja GSK: Inhalationsseminare für Praxen	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVKJ: AWMF-Leitlinie Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter; SGPP DGKJ, GPP GPA, ERS	Nein	Hochgebirgsklinik Davos	Nein
Taube, Prof. Dr. Christian	Ja Beratung jedoch ohne persönliche Vergütung: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi, GSK, Novartis, Chiesi	Ja Vortragstätigkeit jedoch ohne persönliche Vergütung: Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi, GSK, Novartis, Chiesi, Berlin Chemie	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGAKI Generalsekretär, DGP Sprecher Sektion Allergologie/ Immunologie	Nein	Universitätsmedizin Essen – Ruhrlandklinik, University Leiden Medical Center	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer-interesse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Tholen, Dipl. Geogr. Reina (3. Auflage)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Nein	Physio Deutschland, Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Nein
Vader, Isabell MPH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Mitglied Marburger Bund	Nein	- seit 11/2015: ÄZQ - 05-10/2015: TU Berlin, Fachgebiet Management im Gesundheitswesen (drittmittelfinanziert durch BMBF) - 09/2013-09/2014: evang. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge Berlin - 05-08/2013: Wissenschaftliches Institut der AOK	Nein
Virchow, Prof. Dr. med. Johann-Christian	Ja, ALK-Abelló, Allergopharma, Avontec, Boehringer-Ingelheim, Cipla, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK,	Ja ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Avontec, Bayer, Bencard, Bionorica, Boehringer-Ingelheim, Cipla, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK,	Ja Deutsche Forschungsgesellschaft, Land Mecklenburg-Vorpommern, GSK, MSD	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätsmedizin Rostock, Land Mecklenburg-Vorpommern	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
	Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck/MSD, Mundipharma, Novartis, Regeneron, Revotar, Roche, Sanofi-Aventis, Sandoz-Hexal, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma und möglicherweise andere	Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck/MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer, Revotar, Sandoz-Hexal, Stallergens, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma, Zydus/Cadila und möglicherweise andere								
Vogelberg, Prof. Dr. med. Christian	Ja Wiss. Beirat (Advisory Board ALK-Abelló – einmalig; Boehringer Ingelheim – einmal/Jahr; Engelhard Arzneimittel – jährlich)	Ja Vortragshonorar von Novartis Pharma, ALK-Abelló, GSK, Engelhard Arzneimittel, Allergopharma, PARI	Ja Drittmittel von Boehringer Ingelheim, ALK-Abelló im Rahmen von Industriestudien	Nein	Nein	Nein	Ja Vorsitzender der Gesellschaft Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (APPA), Mitglied der Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI),	Nein	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachter-tätigkeit oder be- zahlte Mitar- beit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätig- keiten/bezahlte Autorenschaf- ten	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümer- interesse	5. Besitz von Geschäftsantei- len, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied rele- vanter Fachge- sellschaften/Berufsver- bände	8. Politische, akademische, wissenschaftli- che oder per- sönliche Inter- essen	9. Gegenwärtiger Arbeitge- ber, relevante frühere Arbeit- geber der letz- ten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten be- deutende Inte- ressenkon- flikte? (Selbst- einschätzung)
							Mitglied der Deutsche Ge- sellschaft für Kin- der- und Jugend- medizin (DGKJ), Mitglied der Eu- ropean Respira- tory Society			
Weber, PD Dr. med Cora	Ja Bayer 02/2017- 02/2019 Thema: Pain Endometriosis Empfänger: institutionell	Ja - Bayer, 18. BNK Jahreskongress, Vortrag 17.06.2017 Thema: Psycho- kardiologie Empfänger: insti- tutionell - Servier Tele- fon-Hörer-Aktion 15.03.2018 Thema: Depres- sion Telefonbe- ratung Empfänger: per- sönlich - 16. November 2018: von Ser- vier organisierter Vortrag zum Thema Psycho- kardiologie bei dem Symposium „Herzensangele- genheiten - von der Hypertonie zur Herzinsuffizi- enz“	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja - American Psy- chosomatic Society; seit 2004 - Deutsches Kol- legium für Psy- chosomatische Medizin DKPM e.V.; seit 2002 - Deutsche Ge- sellschaft für Psychosomati- sche Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V.; seit 2002 - Bundesverband der Fachärzte für Psychosomati- sche Medizin und Psychothe- rapie e.V., Wiss. Beirat; seit 2014 - Dt. Gesellschaft für Kardiologie- Herz-u. Kreis- laufforschung e.V.; seit 2017	Ja Klinisch: Psychokardiolo- gie, Herzratenva- riabilität, Salz- sensivität, Blut- hochdruckregu- lation, Schmerz, internistische Psychosomatik Akademisch: - Psychokardi- logie, Dozentin Dt. Gesellschaf- t für Kardiologie, Curriculum Psy- chosomatische Grundversor- gung - Akademie für psychosom. Me- dizin und Psy- chotherapie, Ber- lin Dozentin; seit 2012	Psychosomati- sche Medizin und Psychothe- rapie, Chefärztin der Fachabtei- lung innere Me- dizin (Fachärztin/ i.R. psychoso- mat. Medizin); seit 1.1.18	Nein

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutsame Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
		Empfänger: institutionell								
Weber, Dr. Michael	Ja Bencard Allergie GmbH 2015: Themenbezug Allergie	Ja Novartis 2015-2017, Boehringer 2015-2018, Glaxo 2015-2016, Astra 2015-2016, Med-Info 2015-2018 Themenbezug für alle: Medikamente	Ja Novartis 2015-2018: kein Themenbezug da MS-Medikament	Nein	Nein	Nein	Ja Berufsverband der Pneumologen, Bundesverband bis 2017 Berufsverband der Pneumologen, Bayern Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e.V. (DFPP)	Nein	Niedergelassener Pneumologe in Praxis 1992-2018 Seit 1.1.2019 als angestellter Arzt in meiner alten Praxis	nein
Worth, Prof. Dr. Heinrich	Ja Advisory Boards: Astra-Zeneca, Berlin-Chemie, Novartis, Klosterfrau, Bionorica, GSK, Takeda, Chiesi	Ja Novartis, Berlin-Chemie, Klosterfrau, Boehringer, GlaxoSmithKline, Bayer, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga, Berufsverband der Pneumologen, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Nein	Bis 2014: Klinikum Fürth Ab 1.1.2015 Tätigkeit in Praxis Drs Kellermann/Bily, Facharztforum Fürth	Nein



**Externer Experte ohne Stimmberechtigung, 3. Auflage**

Name	1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit	2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften	3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	4. Eigentümerinteresse	5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds	6. Persönliche Beziehungen	7. Mitglied relevanter Fachgesellschaften/ Berufsverbände	8. Politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen	9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	10. Ergeben sich aus diesen Punkten bedeutende Interessenkonflikte? (Selbsteinschätzung)
Scheuch, Dr. Gerhard (externer Experte)	Ja Mundipharma, Boehringer Ingelheim, Vectura, Sterna	Ja Mundipharma, Boehringer Ingelheim, Novartis, Vectura, Bayer, Chiesi	Nein	Ja AKITA, FOX	Ja Vectura	Nein	Nein	Nein	GS-Bio-Inhalatoren GmbH, Vectura	Ja Stimmenenthaltung bei Fragen zu Vectura Systemen

## Anhang 1.3 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz, 3. Auflage

Die Stimmenthaltungen in der Konsensuskonferenz der 3. Auflage der NVL Asthma sind im Leitlinienreport zur 3. Auflage [12] dokumentiert.

## Anhang 1.4 Stimmenthaltungen bei der Konsensuskonferenz, 4. Auflage

Empfehlung/Statement (Nummerierung siehe Konsultationsfassung)	Anzahl Enthaltungen aufgrund von Interessenkonflikten
Stufe 5 der Abbildung 4 (Stufenschema Erwachsene)	8
4-35	7
Stufe 6 der Abbildung 5 (Stufenschema Kinder und Jugendliche)*	5

\* erneute Abstimmung nach der Konsultationsphase (Details siehe Anhang 18)

## Anhang 2 Endpunktgraduierung

### Sammlung der Endpunkte in der Auftaktsitzung

- Asthmakontrolle
- Anzahl der Hospitalisierungen
- Mortalität
- Anzahl der Arztkontakte
- Lebensqualität
- Asthmaschweregrad
- Nebenwirkungen (UAW)
- Adhärenz
- Angst
- Selbstwirksamkeit
- Atemmuster (breathing pattern)
- Arbeitsunfähigkeit/Schulfehltag
- Erwerbsunfähigkeit

### Ergänzende Asthmakontrollparameter

- Symptome
- Einschränkung der Aktivitäten im Alltag
- nächtliche Symptome/nächtliches Erwachen
- Einsatz von Bedarfsmedikation
- Notfallbehandlungen
- Lungenfunktion (PEF oder FEV1)
- Anzahl der Exazerbationen pro Woche

## Anhang 3 Recherchestrategien: 3. Auflage

### Anhang 3.1 Leitlinien

#### Recherchestrategie

Die strukturierte Leitlinienrecherche wurde vom 21. bis 29. Januar 2016 durchgeführt. Es wurden Leitlinien zu Asthma gesucht. Recherchestrategie und -vokabular richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind nachfolgend dargelegt. Die Suche umfasst Dokumente in deutscher und englischer Sprache.

## Leitliniendatenbanken

### Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Leitliniensuche unter [www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html](http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)  
Keyword: Asthma

### Guidelines International Network (G-I-N)

[www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library](http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library)

Advanced Search Guideline Library Mesh-Term nach "Asthma"

### National Guideline Clearinghouse (NGC)

[www.guideline.gov/index.aspx](http://www.guideline.gov/index.aspx)

Keyword: „asthma“ AND „bronchial“

### Canadian Medical Association Guidelines Infobase (CMA)

[www.cma.ca/en/Pages/cpg-advanced-search.aspx](http://www.cma.ca/en/Pages/cpg-advanced-search.aspx)

Keyword: (Include search in abstract) asthma

## Leitlinien-Seiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Anbieterorganisationen

### National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Leitliniensuche unter [www.nice.org.uk/guidance](http://www.nice.org.uk/guidance): asthma im Filter: guidance, 01/2011-06/2016, Reiter „published“

### Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Sichtung der Liste Guidelines by topic Respiratory Medicine unter [www.sign.ac.uk/guidelines/published](http://www.sign.ac.uk/guidelines/published)

### Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

Sichtung der Liste der Leitlinien unter [www.icsi.org/guidelines\\_\\_more/find\\_guidelines](http://www.icsi.org/guidelines__more/find_guidelines)

### World Health Organization (WHO)

Sichtung der WHO Leitlinien unter [www.who.int/publications/guidelines/atoz/en](http://www.who.int/publications/guidelines/atoz/en)

### European Respiratory Society (ERS)

Sichtung der Leitlinien unter [www.ers-education.org/guidelines.aspx](http://www.ers-education.org/guidelines.aspx)

### British Thoracic Society (BTS)

Sichtung der British Thoracic Society unter [www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards](http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards)

### Global Initiative for Asthma (GINA)

Sichtung der Global Initiative for Asthma (GINA) unter [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

### Deutsche Atemwegsliga

Sichtung der Leitlinien unter [www.atemwegsliga.de/empfehlungen-positionsapiere.html](http://www.atemwegsliga.de/empfehlungen-positionsapiere.html)

### Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)

Sichtung der Leitlinien unter [www.degam.de/leitlinien-51.html](http://www.degam.de/leitlinien-51.html)

### Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Sichtung der Leitlinien unter [www.dgaki.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien](http://www.dgaki.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien)

### Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Sichtung der Leitlinien unter [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

**Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)**

Sichtung der Leitlinien unter [www.dgkj.de/wissenschaft/leitlinien](http://www.dgkj.de/wissenschaft/leitlinien)

**Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd (AGPAS)**

Sichtung der Leitlinien unter [www.agpas.de/leitlinien](http://www.agpas.de/leitlinien)

**Arzneimittelkommission der Ärzte (AkdÄ)**

Leitliniensuche unter [www.akda.de](http://www.akda.de) nach „asthma“ mit Eingrenzung „Therapieempfehlung“

**Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie**

Sichtung nach Leitlinien unter [www.pneumo.ch/de/kommissionen-und-arbeitsgruppen/arbeitsgruppe-asthma/unterlagen.html](http://www.pneumo.ch/de/kommissionen-und-arbeitsgruppen/arbeitsgruppe-asthma/unterlagen.html)

**American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ The American College of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI/ACAAI)**

Sichtung der ECNP-Guidelines unter [www.allergyparameters.org/published-practice-parameters/alphabetical-listing/asthma-download](http://www.allergyparameters.org/published-practice-parameters/alphabetical-listing/asthma-download)

**American Association for Respiratory Care (AARC)**

Sichtung der Leitlinien unter [www.rcjournal.com/cpgs/#expert](http://www.rcjournal.com/cpgs/#expert) nach „asthma“

**American Collage of Chest Physicians**

Leitliniensuche unter [www.chestnet.org](http://www.chestnet.org) nach „asthma“ mit Filter „clinical ressources“

**National Heart, Lung and Blood Institute**

Sichtung des NHLBI unter [www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current](http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current)

**Australian Clinical Practice Guidelines (ACPC)**

Leitliniensuche im “guideline portal search by guideline ID” unter [www.clinicalguidelines.gov.au](http://www.clinicalguidelines.gov.au) nach “asthma“

**Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA), AUS**

Sichtung der Leitlinien unter [www.allergy.org.au/health-professionals/papers](http://www.allergy.org.au/health-professionals/papers)

**Lung Foundation Australia**

Sichtung der Leitlinien unter [lungfoundation.com.au/health-professionals/guidelines](http://lungfoundation.com.au/health-professionals/guidelines)

**National Asthma Council Australia**

Sichtung der Leitlinien unter [www.nationalasthma.org.au/health-professionals](http://www.nationalasthma.org.au/health-professionals)

**Royal Australasian College of General Practitioners**

Sichtung der Leitlinien unter [www.racgp.org.au/your-practice/guidelines](http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines)

**Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**

Sichtung der Sektion Asthma nach Leitlinien unter [csaci.ca/asthma](http://csaci.ca/asthma)

**Canadian Thoracic Society**

Sichtung der Leitlinien unter [www.respiratoryguidelines.ca/guideline/asthma#guidelines-and-standards](http://www.respiratoryguidelines.ca/guideline/asthma#guidelines-and-standards)

## Identifizierte Leitlinien

### Eingeschlossenen Leitlinien

Titel Suchergebnis	Land	Kommentar	DELBI Domäne 3	DELBI Domäne 6
British guideline on the management of Asthma. revised 2016	UK	In damaliger Version: Quelleitlinie der 2. Auflage der NVL Asthma	0,62	0,83
Global strategy for Asthma management and prevention. 2017 update sowie Global strategy for Asthma management and prevention. 2018 update	US		0,48	0,33
Global strategy for Asthma management and prevention. 2019 update	US		0,48	0,67
S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma	DE	Referenzleitlinie	S2k	1
International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. 2014	US	Referenzleitlinie	0,52	0,67
Tabakrauch, schädlicher und abhängiger: Screening, Diagnostik und Behandlung. 2015	DE	Referenzleitlinie	0,81	0,83
(Allergen-) spezifische Immuntherapie bei IgE vermittelten allergischen Erkrankungen 2014	DE	Referenzleitlinie	S2k	0,83
Spirometrie 2015	DE	Referenzleitlinie	S2k	1
Allergieprävention - Update 2014	DE	Referenzleitlinie	0,71	0,83
Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation 2013	DE	Referenzleitlinie	0,42	0,67
Exercise-induced bronchoconstriction. Update 2016	US	Referenzleitlinie	0,47	0,34

### Ausgeschlossene Leitlinien

Titel Suchergebnis	Land	A	Kommentar
Anaphylaxie, Akuttherapie und Management. 2013	DE	A3	Nicht asthmaspezifisch genug
Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults.	US	A4	Zitierte Quelleitlinie aktualisiert
Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults	CA	A4	Zitierte Quelleitlinie aktualisiert
Guidelines for the management of work-related asthma. 2012	EU	A4	Eingeschlossene Arbeiten nicht aktuell genug (2008-2010)
Asthma - diagnosis and monitoring (Interim findings Guideline) – NICE	UK	A4	Publikation erst nach Ende der Arbeit in Arbeitsgruppen (11/2017)
Management of acute loss of asthma control in the yellow zone: a practice parameter. 2014	US	A5	Practice Parameter
Spirometry in primary care. 2013	CA	A5	Positionspapier
Managing the paediatric patient with an acute asthma exacerbation. 2012	CA	A5	Positionspapier
Monitoring asthma in children. 2015	EU	A5	Statementpapier

Titel Suchergebnis	Land	A	Kommentar
Measuring fractional exhaled nitric oxide concentration in asthma: NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. 2014	EU	A5	LL beruht nur auf einem HTA-Bericht Zunächst zurückgestellt, in systematischer Recherche nach aggregierter Evidenz hochwertige systematische Reviews identifiziert, daher Ausschluss
Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. 2013	EU	A5	LL beruht nur auf einem HTA-Bericht Zunächst zurückgestellt, in systematischer Recherche nach aggregierter Evidenz hochwertige systematische Reviews identifiziert, daher Ausschluss
Bronchial thermoplastie for severe Asthma. 2012	EU	A5	NICE guidance Zunächst zurückgestellt, in systematischer Recherche nach aggregierter Evidenz hochwertige systematische Reviews identifiziert, daher Ausschluss
KSUMC Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Management of Acute Asthma Exacerbations in Children (KSUMC CPG 2 <sup>nd</sup> Ed. 2014): Adapted from BTS/SIGN Management of Asthma CPG 2012	SA	A6	Nicht erhältlich
KSUMC Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Management of Asthma in adults (KSUMC CPG 1 <sup>st</sup> Edition 2013): Adapted from source CPGs British Thoracic Society (BTS) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) British Guideline on the Management of Asthma; A national clinical guideline (SIGN/BTS 101 - 2008; revised 2011)	SA	A6	Nicht erhältlich
Asthma. In: Pulmonary (acute & chronic). 2013	CA	A6	Nicht erhältlich
Infants and children - acute management of asthma (third edition). 2012	AU	A7	Qualität in DELBI-Bewertung
Australian Asthma Handbook <a href="http://www.astmahandbook.org.au">www.astmahandbook.org.au</a>	AU	A7	Zwei Quelleitlinien mit besserer DELBI-Bewertung identifiziert
Legende der Ausschlussgründe: A1: Dopplung, A2: Sprache, A3: thematisch nicht passend, A4: Gültigkeit/ Veröffentlichungsdatum, A5: keine Leitlinie, A6: nicht erhältlich; A7: Qualität			

## Anhang 3.2 Aggregierte Evidenz

### PICO-Fragestellung

**Population:** Asthma

**Intervention:** keine Einschränkung

**Vergleich:** keine Einschränkung

**Endpunkte:** keine Einschränkung

**Studientyp:** systematische Übersichtsarbeiten

**Zeitraum:** 2011-26.02.2016

#### Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#5: Filters: Publication date from 2011/01/01	1404
#5	#3 AND #4	3572
#4	systematic [sb]	276428
#3	#1 OR #2	148777
#2	asthma* [tiab]	130771
#1	asthma [Mesh]	111140

Anzahl der Treffer: 1404

#### Datenbanken der Cochrane Library (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#3: Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews only), in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	295
#3	#1 OR #2	24728
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24728
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9975

Cochrane Reviews Review	111
Other Reviews	145
Technology Assessment	39

Anzahl der Treffer: 295

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	1404	295	1699

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 233

A2 (nicht englisch/deutsch): 35

Anzahl eingeschlossener Treffer: 1431

2016: 51

2015: 287

2014: 335

2013: 302

2012: 248

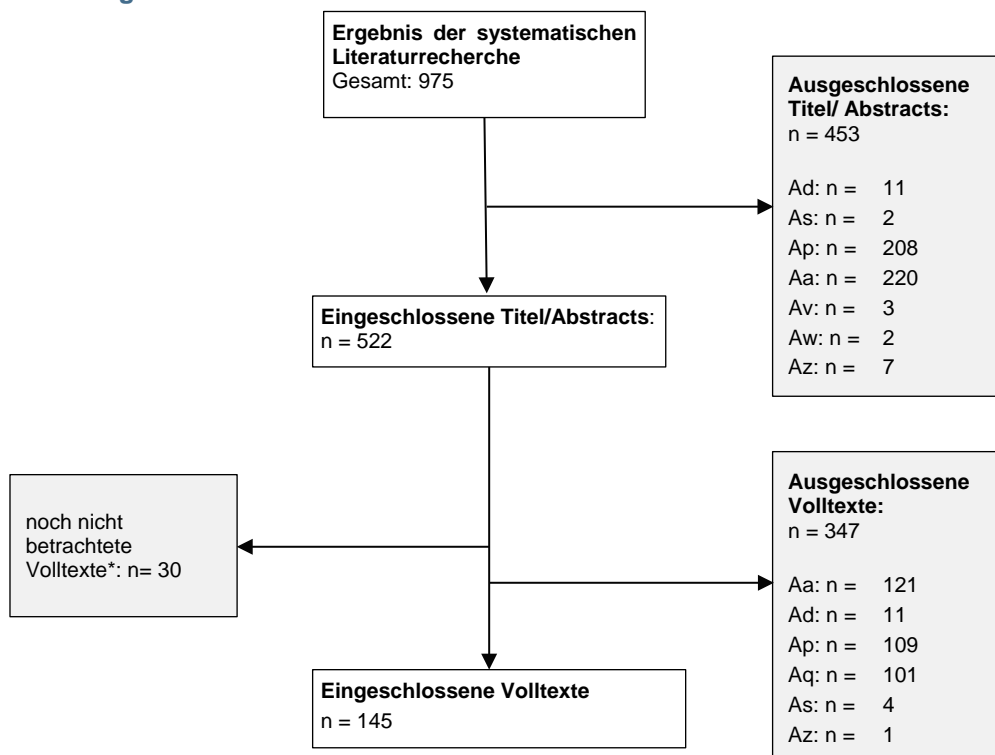
2011: 208

## Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Veröffentlichungszeitraum	<ul style="list-style-type: none"> <li>ab 01.01.2011 (Sichtung erfolgte iterativ von 2016 bis 01/2013)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veröffentlichung vor dem 01.01.2011</li> <li>Zeitraum der Veröffentlichung in Zukunft liegend</li> </ul>
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Asthma jeglicher Altersgruppe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>andere pneumologische Erkrankungen</li> </ul>
Intervention/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> <li>jegliche in der 2. Auflage adressierte Fragestellung/Intervention/Thematik</li> <li>neue Themenbereiche (mit Relevanz im Versorgungsalltag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Themen/Fragestellung ohne Relevanz für die NVL Asthma, 3. Auflage</li> <li>Studien, die nur Kosteneffektivität betrachten</li> </ul>
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>im Titel-Abstract-Screening: jegliche Endpunkte</li> <li>im Volltextscreening: die von Experten für klinisch relevant/kritisch graduierten Endpunkte (siehe Kapitel 6)</li> </ul>	
Studientypen	<p>Je nach Kapitel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Systematische Reviews von RCTs</li> <li>Systematische Reviews von prospektiven Kohortenstudien</li> <li>HTA-Berichte</li> </ul> </li> <li>Nicht-interventionelle Bereiche/ Fragestellungen zu Sicherheit und UAW: <ul style="list-style-type: none"> <li>Systematische Reviews von Interventions- und/oder Beobachtungsstudien</li> <li>HTA-Berichte</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unsystematische Reviews</li> <li>Reviews von Systematischen Reviews/ Overviews/Umbrella Reviews</li> <li>Integrative Reviews, Reviews von qualitativen Studien</li> <li>Netzwerkmetaanalyse</li> <li>Leitlinien</li> <li>Fallberichte, Editorials</li> <li>Studienprotokolle</li> <li>Primärstudien (RCT, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Konferenzabstracts, qualitative Studien etc.)</li> </ul>
Sprache	<ul style="list-style-type: none"> <li>deutsch, englisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jegliche andere Sprachen</li> </ul>
Qualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>AMSTAR <math>\geq</math> 6</li> <li>Kriterium 7 in AMSTAR erfüllt (Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AMSTAR <math>&lt;</math> 6</li> <li>Kriterium 7 in AMSTAR nicht erfüllt</li> </ul>



### Flussdiagramm:



#### Legende:

- Aa thematisch nicht passend
- Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
- Aw zurückgezogen
- Az anderer Veröffentlichungs-, Recherchezeitraum
- As andere Sprache als Englisch oder Deutsch
- Aq schwache methodische Qualität
- Av Systematische Übersichtsarbeit mit gleicher Fragestellung und aktuellerem Suchzeitraum vorhanden

\* Die Bewertung und Extraktion von 30 Volltexten steht noch aus, da sie Themen der Kapitel adressieren, die für die 3. Auflage der NVL Asthma nicht aktualisiert wurden.

## Anhang 3.3 Cochrane-Reviews der Jahre 2012-2009

### PICO-Fragestellung

**Population:** Asthma

**Intervention:** keine Einschränkung

**Vergleich:** keine Einschränkung

**Endpunkte:** keine Einschränkung

**Studientyp:** systematische Übersichtsarbeiten

**Zeitraum:** 2009-2012

## Begründung für die Recherche

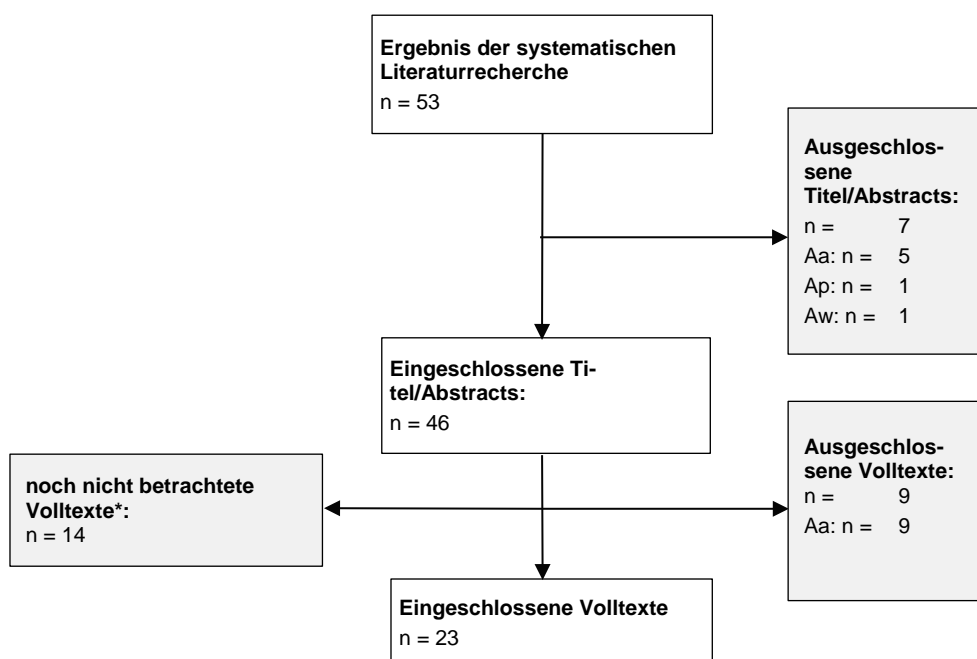
Die Ergebnisse der systematischen Recherche (siehe Anhang 3.2) wurden stufenweise in zeitlich absteigender Reihenfolge von 2016 bis 2013 gescreent. Dabei wurde eine Häufung von systematischen Reviews zu bestimmten Themenbereichen festgestellt, während zu anderen Themenbereichen keine systematischen Übersichtsarbeiten gefunden wurden. Es wurde daher darauf verzichtet, die Treffer der Jahre 2012 und 2011 zu sichten und stattdessen eine Recherche nach Cochrane-Reviews der Jahre 2012 bis 2009 zum Thema Asthma durchgeführt. Ziel war es, qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeiten zu noch ausstehenden Fragestellungen/ Empfehlungen zu identifizieren.

### Datenbanken der Cochrane Library (18.08.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	(#1 OR #2), Publication Year from 2009 to 2012, in Cochrane Reviews (Reviews only)	53
#3	#1 OR #2	23774
#2	asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23767
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9802

Anzahl der Treffer: 53

### Flussdiagramm:



Legende:

- Aa thematisch nicht passend
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
- Aw zurückgezogen

\* Die Bewertung und Extraktion von 14 Volltexten steht noch aus, da sie Themen der Kapitel adressieren, die für die 3. Auflage der NVL Asthma nicht aktualisiert wurden.

## Anhang 3.4 FeNO in der Diagnostik und im Monitoring des Asthmas

### Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche des ÄZQ (durchgeführt am 26.02.2016) wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte zur Anwendung von FeNO in Diagnostik und Management identifiziert. Diese wiesen jedoch weit zurückliegende Suchzeiträume auf.

Dies war der Anlass eine Update-Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten durchzuführen, in denen aktuellere Primärstudien betrachtet werden.

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** FeNO in Diagnostik und/oder Management

**Vergleich:** Referenztest

**Endpunkt:** patientenrelevante Outcomes

**Studientyp:** systematische Reviews

**Zeitraum:** 01/2016 bis Suchzeitpunkt

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (08.06.217)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	Search (#5 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/01/01	31
#6	Search (#5 AND systematic[sb])	158
#5	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4)	13238
#4	Search eNO	1443
#3	Search exhaled NO	12062
#2	Search exhaled nitric oxide	4088
#1	Search FeNO	1458

Anzahl der Treffer: 31

Datenbanken der Cochrane Library (08.06.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	19
#5	MeSH descriptor: [Nitric Oxide] explode all trees	1735
#4	eNO:ti,ab,kw	132
#3	(exhaled NO):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	756
#2	exhaled nitric oxide (Word variations have been searched)	931
#1	FeNO:ti,ab,kw	301

Cochrane Reviews	
Review	19
Protocol	0
Other Reviews	0
Trials	Nicht gesucht
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 19

## Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	31	19	50

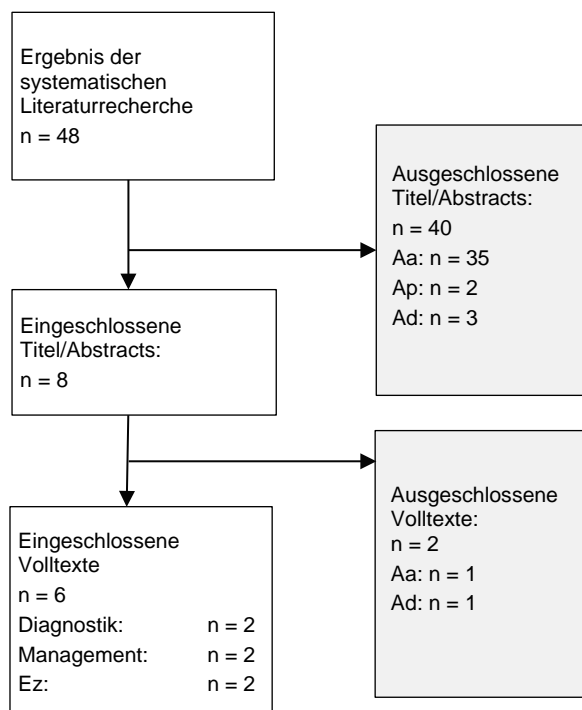
## Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 2

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

Eingeschlossene Treffer insgesamt: 48

## Flussdiagramm:



### Legende:

- Aa thematisch nicht passend
- Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
- Ez zurückgestellt: Systematische Übersichtsarbeit mit gleicher Fragestellung und aktuellerem Suchzeitraum vorhanden

## Anhang 3.5 Interventionen gegen Hausstaubmilben bei Patienten mit Asthma

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma und Allergie gegen Hausstaubmilben

**Intervention:** Matratzen- oder Bettschutz

**Vergleich:** kein Schutz

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** systematische Übersichtsarbeiten (ab 02/2016), RCTs (ab 07/2013)

## Vorgehen:

Zunächst wurde geprüft, ob nach dem Rechercheende des ÄZQ (Februar 2016) weitere systematische Übersichtsarbeiten zu der Fragestellung veröffentlicht wurden. Da dies nicht der Fall war, wurde zusätzlich recherchiert, ob nach dem Rechercheende des in der ursprünglichen systematischen Recherche gefundenen systematischen Reviews neue RCTs zu der Fragestellung publiziert wurden.

## Recherchestrategien

### Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (14.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	Search (#8 AND (((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))) Filters: Publication date from 2013/07/01	2
#10	Search (#8 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/02/01	0
#9	Search (#8 AND systematic[sb])	8
#8	Search ((#7 AND #6) AND #1)	250
#7	Search dust mite	7059
#6	Search (((#2 OR #3) OR #4) OR #5)	90680
#5	Search cover	54843
#4	Search impermeable	5450
#3	Search mattress	26996
#2	Search encas*	3900
#1	Search asthma	169098

### Anzahl der Treffer: keine aggregierte Evidenz, 2 RCTs

### Datenbanken der Cochrane Library (14.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	#3 and #8 and #9 Publication Year from 2013, in Trials	3
#10	#3 and #8 and #9 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	2
#9	dust mite	1170
#8	#4 or #5 or #6 or #7	3479
#7	mattress	571
#6	impermeable	136
#5	cover	2798
#4	encas*	131
#3	#1 or #2	27390
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10196
#1	asthma*:ti,ab,kw	27390

Cochrane Reviews	
Review	2
Protocol	0
Other Reviews	0
Trials	3
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

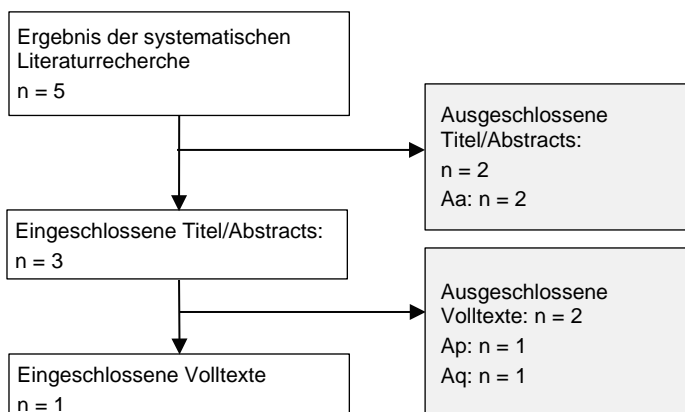
	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	0	2	2
RCTs	2	3	5
<b>Gesamt</b>			<b>7</b>

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 2

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 5**

### Flussdiagramm:



Legende:

- Aa anderes Thema
- Ap anderer Publikationstyp
- Aq schwache methodische Qualität

## Anhang 3.6 Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken bei Patienten mit Asthma

### Begründung für die Recherche

Nach Kenntnis der Leitliniengruppe wurden nach dem Rechercheende (02/2016) weitere relevante systematische Reviews zum Thema Influenzaimpfung publiziert.

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** Impfung gegen Influenza oder Pneumokokken

**Vergleich:** keine Impfung

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** systematische Übersichtsarbeiten

**Zeitraum:** ab 02/2016

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (13.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search (#3 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/02/01	6
#4	Search (#3 AND systematic[sb])	55
#3	Search (#1 AND #2)	1509
#2	Search (pneumococcal vaccine) OR influenza	104332
#1	Search asthma	169078

Anzahl der Treffer: 6

Datenbanken der Cochrane Library (13.12.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	#3 and #6 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	0
#6	#4 or #5	5861
#5	pneumococcal:ti,ab,kw and vaccine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1232
#4	Influenza:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4790
#3	#1 or #2	27390
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10196
#1	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27390

Anzahl der Treffer: 0

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	6	0	6

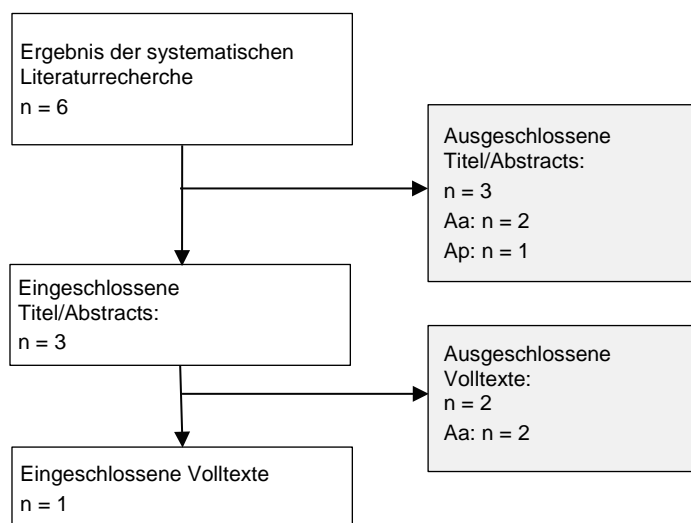
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 6**

### Flussdiagramm (Stand: 14.02.2018):



Legende:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp

## Anhang 3.7 Instruktionen in Inhalationssysteme bei Patienten mit Asthma

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** Instruktion/ Schulung/ Training in Inhalationssystem

**Vergleich:** keine Instruktion

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** systematische Übersichtsarbeit

**Zeitraum:** ab 02/2016

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (8.11.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search (#4 AND systematic[sb]) Filters: Publication date from 2016/02/01	14
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	1748
#3	Search (((technique*[tiab] or train*[tiab] or instruct*[tiab] or educat*[tiab] or teach*[tiab] or skill*[tiab])))	2347457
#2	Search (("Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR Vaporizer*[tiab] OR Vaporiser*[tiab] OR Nebuliser*[tiab] OR Nebulizer*[tiab] OR Atomizer*[tiab] OR Atomiser*[tiab] OR Inhaler*[tiab] OR Inhalator*[tiab] OR Device*[tiab]))	344253
#1	Search (Asthma*[tiab] OR Asthma[Mesh])	159864

Anzahl der Treffer: 14



#### Datenbanken der Cochrane Library (8.11. 2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	<b>#3 and #11 and #12 Publication Year from 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments</b>	<b>5</b>
#12	technique*:ti,ab,kw or train*:ti,ab,kw or instruct*:ti,ab,kw or educat*:ti,ab,kw or teach*:ti,ab,kw or skill*:ti,ab,kw	168254
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	37142
#10	device*:ti,ab,kw	31472
#9	inhalator*:ti,ab,kw	109
#8	inhaler*:ti,ab,kw	4789
#7	atomizer*:ti,ab,kw or atomiser*:ti,ab,kw	50
#6	nebulizer*:ti,ab,kw or nebuliser*:ti,ab,kw	2831
#5	vaporizer*:ti,ab,kw or vaporiser*:ti,ab,kw	1986
#4	MeSH descriptor: [Nebulizers and Vaporizers] explode all trees	2179
#3	#1 or #2	27269
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10187
#1	asthma*:ti,ab,kw	27269

Cochrane Reviews	
Review	5
Protocol	Nicht gesucht
Other Reviews	0
Trials	Nicht gesucht
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

#### Anzahl der Treffer: 5

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	14	5	<b>19</b>

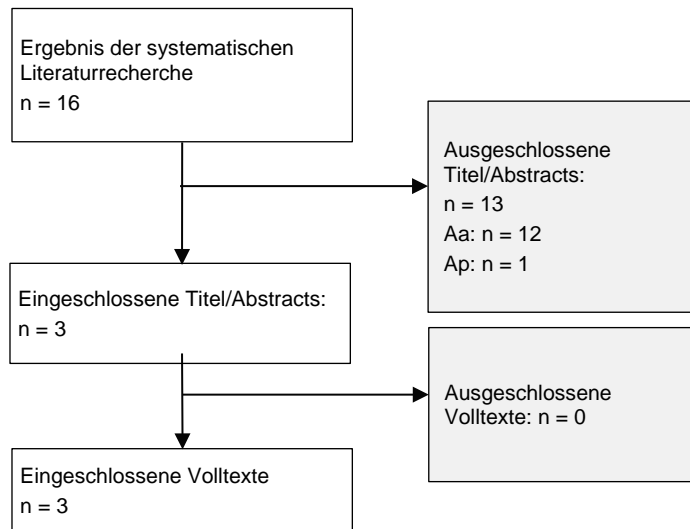
#### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 3

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 16**

## Flussdiagramm



Ausschlussgründe:

- Aa thematisch nicht passend
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

## Anhang 3.8 Einbeziehen von Apothekern in Versorgung von Patienten mit Asthma

### PICO-Fragestellung

**Patienten:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** Einbindung von Apothekern in die Versorgung von Patienten mit Asthma (Instruktion, Selbstmanagement etc.)

**Vergleich:** jegliche Vergleichsintervention

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientypen:** zweiseitig

1. Aggregierte Evidenz
2. RCTs (2009-2017)

## Recherchestrategien

### Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (14.09.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#11	Search ((#7 AND #9) NOT #10)	301
#10	Search (#7 AND #8)	145
#9	Search (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])	1112091
#8	Search systematic[sb]	335192
#7	Search (#3 AND #6)	2328
#6	Search (#4 OR #5)	193117
#5	Search "Pharmaceutical Services"[Mesh] OR "Pharmacists"[Mesh] OR "pharmacies"[Mesh]	69820
#4	Search pharmaceutic*[tiab] OR pharmacist*[tiab] OR pharmacy[tiab] OR pharmacies[tiab]	152713
#3	Search #1 OR #2	158810
#2	Search "asthma"[Mesh]	116580
#1	Search Asthma*[tiab]	140379

Anzahl der Treffer: 446

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

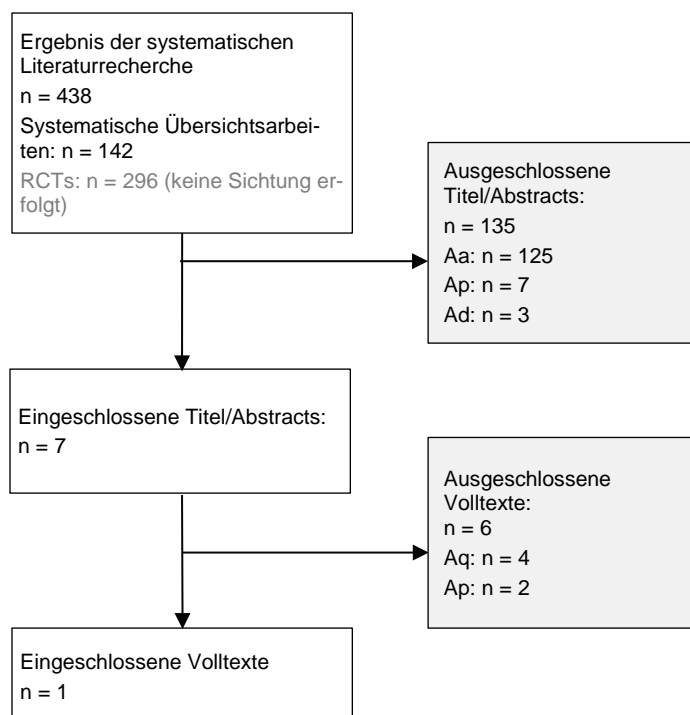
	Medline
Aggregierte Evidenz	145
RCTs	301
<b>Gesamt</b>	<b>446</b>

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A2 (nicht englisch/deutsch): 8

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 438

### Flussdiagramm (Stand: 14.02.2018)



Legende:

- Aa thematisch nicht passend
- Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
- Aq schwache methodische Qualität

## Anhang 3.9 Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL-5-Antikörpern bei Patienten mit Asthma

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab, weitere Anti-IL-5-Antikörper

**Vergleich:** jegliche Intervention

**Endpunkt:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** Randomisiert kontrollierte Studien

### Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche nach systematischen Reviews wurde ein Cochrane Review zur Therapie mit Mepolizumab identifiziert [51]. Dieser umfasst den Recherchezeitraum bis November 2014. Der Einschluss von Primärstudien zum Medikament Mepolizumab erfolgt daher erst ab November 2014.

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (28.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#9</b>	<b>Search (#7 AND #8) - RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN</b>	<b>115</b>
#8	Search (#1 AND #6)	718
#7	Search (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti])	1083333
#6	Search (#2 or #3 or #4 or #5)	1904
#5	Search Benralizumab OR "benralizumab" [Supplementary Concept]	46
#4	Search Reslizumab OR "reslizumab" [Supplementary Concept]	78
#3	Search Mepolizumab OR "mepolizumab" [Supplementary Concept]	276
#2	Search anti interleukin 5	1684
#1	Search Asthma[mesh] or asthma*[tiab]	155866

Anzahl der Treffer: 115

Datenbanken der Cochrane Library (28.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#9</b>	<b>#3 and #8 in Trials</b>	<b>216</b>
#8	#4 or #5 or #6 or #7	1518
#7	(anti interleukin 5):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1394
#6	benralizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#5	mepolizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#4	reslizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38
#3	#1 or #2	26232
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26232

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9972
	Cochrane Reviews Review Protocol	Nicht gesucht Nicht gesucht
	Other Reviews	Nicht gesucht
	Trials	216
	Methods Studies	Nicht gesucht
	Technology Assessment	Nicht gesucht
	Economic Evaluations	Nicht gesucht
	Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 216

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	115	216	331

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dublekken): 79

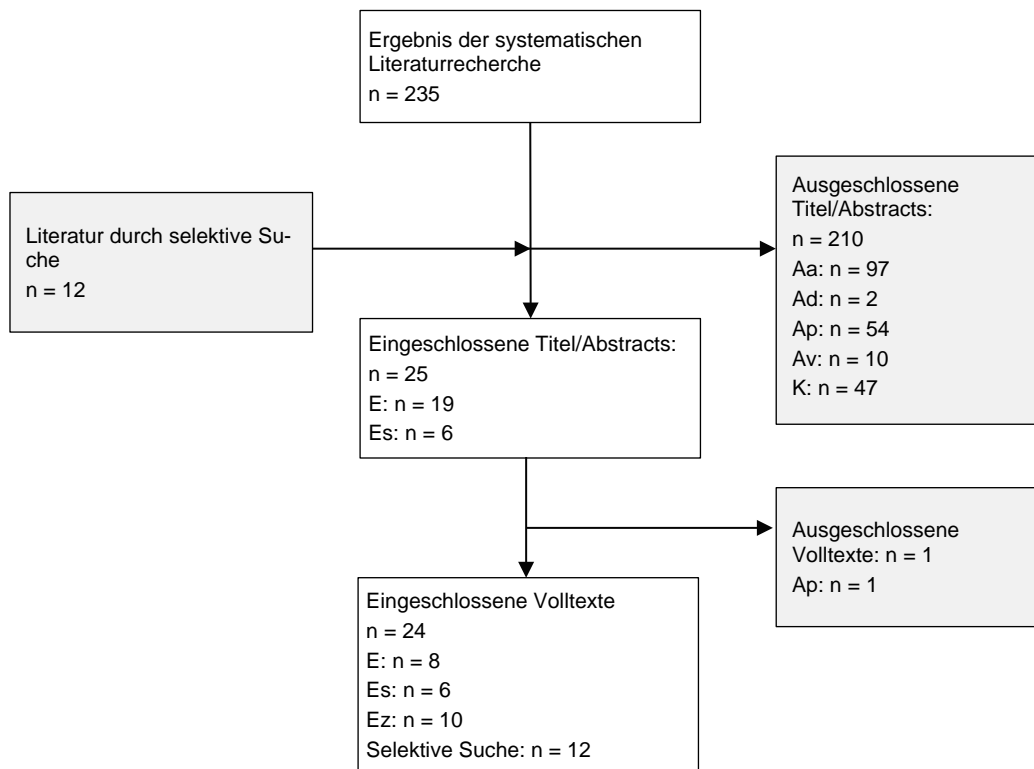
A2 (nicht englisch/deutsch): 17

**Treffer gesamt nach Ausschlüssen: 235**

#### Handsuche (08.03.2017)

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
EMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR Product Information</li> <li>EPAR Public Assessment Report</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR Product Information</li> <li>EPAR Public Assessment Report</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMA decision of 12 August 2016 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for benralizumab (EMA- 001214-PIP01-11-M05)</li> </ul>
IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutzenbewertung</li> <li>Addendum zur Nutzenbewertung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Ergebnisse identifiziert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Ergebnisse identifiziert</li> </ul>
G-BA	<a href="http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2653/">www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2653/</a> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nutzenbewertung</li> <li>Beschlusstext</li> </ul>	<a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/274/">www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/274/</a> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veröffentlichung der Nutzenbewertung am 18.04.2017 geplant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Ergebnisse identifiziert</li> </ul>

## Flussdiagramm



Einschlüsse:

- Es Subgruppenanalyse
- Ez zurückgestellt, da aktuellere Studien mit größeren Fallzahlen vorliegen

Ausschlussgründe:

- Aa thematisch nicht passend
- Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich
- Ap anderer Publikationstyp
- Av Primärstudie bereits in vorhandenen SR eingeschlossen
- K Konferenzabstract

## Anhang 3.10 Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab – Aktualisierung

### Vorüberlegungen

Nach der EU-Zulassung von Benralizumab durch die EMA im März 2018 erfolgte eine Rechercheaktualisierung zur erneuten Diskussion der Empfehlung.

### PICO-Fragestellung

- Population:** Patienten mit Asthma
- Intervention:** Benralizumab
- Vergleich:** jegliche Intervention
- Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
- Studientyp:** RCT seit 03/2017

## Recherchestrategien

### Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (26.04.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	Search (#1 and #2) Filters: Publication date from 2017/03/01	15
#3	Search (#1 and #2)	32
#2	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1062152
#1	Search benralizumab	94

### Datenbanken der Cochrane Library (26.04.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#3	#1 not #2	9
#2	"conference Abstract":pt	104459
#1	Benralizumab Publication Year from 2017	18

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	-	-	
RCTs	15	9	24
Sonstige Primär	-	-	

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

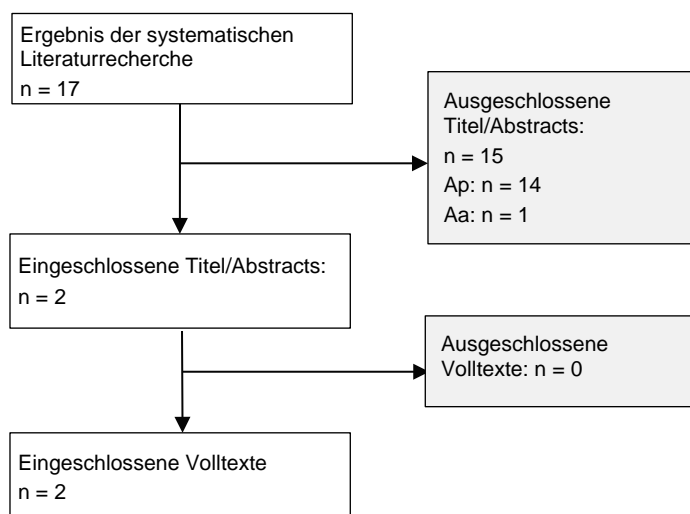
A1 (Dubletten): 7

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 17**

### Handsuche (26.04.2018)

	Benralizumab
EMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>EPAR Product Information</li> <li>EPAR Public Assessment Report</li> </ul>
IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutzenbewertung in Auftrag gegebenm (bis 15.05.2018)</li> </ul>
G-BA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beschlussfassung: Anfang August 2018 erwartet</li> </ul>

## Flussdiagramm



Ausschlussgründe:

- Aa thematisch nicht passend
- Ap anderer Publikationstyp

## Anhang 3.11 Wirksamkeit und Sicherheit von langwirkenden Anticholinergika bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma

### PICO-Fragestellung

**Population:** Kinder und Jugendliche mit Asthma

**Intervention:** langwirksame Anticholinergika

**Vergleich:** jegliche Vergleichstherapie

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** randomisiert kontrollierte Studien

### Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche nach systematischen Reviews wurde eine Publikation zur Therapie mit Tiotropium bei Jugendlichen identifiziert [52]. Diese umfasst den Recherchezeitraum bis März 2015. Die in den systematischen Review eingeschlossenen Primärstudien sollen im Detail betrachtet werden.

Wenn Phase-III-Studien zu einer Studienpopulation vorliegen, wird auf die Bewertung und Extraktion von Phase-II-Studien verzichtet.

Da den Autoren bekannt war, dass wichtige RCTs zum Recherchezeitpunkt noch nicht publiziert waren, erfolgte zusätzlich eine Suche in der Datenbank ClinicalTrials.gov.



## Recherchestrategien

### Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (24.05.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#12</b>	<b>Search (#10 AND #11)</b>	<b>25</b>
#11	Search ("Child"[Mesh] OR child*[tiab] OR "Adolescent"[Mesh] OR teen*[tiab] or youth*[tiab] or adolescen*[tiab])	3064944
#10	Search (#8 AND #9)	117
#9	Search (#1 AND #7)	490
#8	Search ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))	1093125
#7	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)	10258
#6	Search (Long-acting[tiab] OR longacting[tiab]) AND (anticholinergic*[tiab] OR anti-cholinergic*[tiab] OR antimuscarinic*[tiab] OR (Muscarinic*[tiab] AND Antagonist*[tiab]))	1067
#5	Search LAMA[tiab]	980
#4	Search „Muscarinic Antagonists“[Mesh]	7761
#3	Search tiotropium[tiab]	1276
#2	Search „Tiotropium Bromide“[Mesh]	903
#1	Search ((Asthma[Mesh] or asthma*[tiab]))	156916

Anzahl der Treffer: 25

### Datenbanken der Cochrane Library (24.05.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#17</b>	<b>#15 not #16</b>	<b>32</b>
#16	conference Abstract:pt	74239
#15	#3 and #10 and #14 in Trials	39
#14	#11 or #12 or #13	177655
#13	child*:ti,ab,kw or adolescen*:ti,ab,kw or teen*:ti,ab,kw or youth*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	177655
#12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	90130
#11	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	217
#10	#4 or #5 or #6 or #9	2316
#9	#7 and #8	550
#8	anticholinergic*:ti,ab,kw or anti-cholinergic*:ti,ab,kw or antimuscarinic*:ti,ab,kw or (muscarinic*:ti,ab,kw and Antagonist*:ti,ab,kw) (Word variations have been searched)	3875
#7	Long-acting:ti,ab,kw or longacting:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6228
#6	MeSH descriptor: [Muscarinic Antagonists] explode all trees	743
#5	tiotropium:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1342
#4	MeSH descriptor: [Tiotropium Bromide] explode all trees	284
#3	#1 or #2	25012
#2	Asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25004
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10008

Cochrane Reviews	
Review	Nicht gesucht
Protocol	Nicht gesucht
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	32
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

**Anzahl der Treffer: 32**

**ClinicalTrial.gov (14.06.2017)**

Suche in Advanced Search: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>

Suchfelder	Suchbegriff
Search term	Tiotropium
Eligibility Criteria	Age, Group: Child (birth–17)
Targeted search	Conditions: asthma
<b>Trefferzahl</b>	<b>12</b>

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	ClinicalTrial.gov	Summe
Primärpublikationen	25	32	12	<b>69</b>

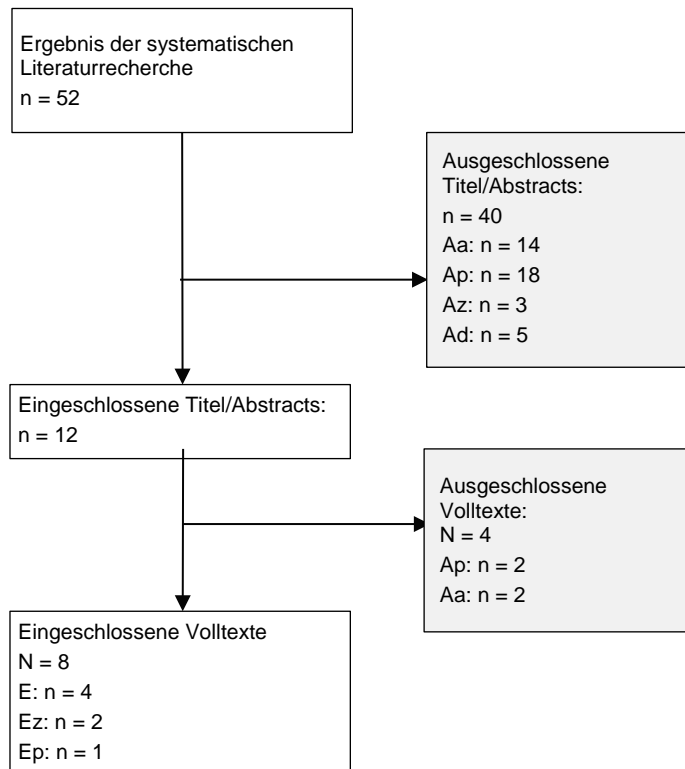
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dublekken): 17

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

**Eingeschlossene Treffer insgesamt: 52**

## Flussdiagramm



### Einschlüsse:

- Es Subgruppenanalyse
- Ez zurückgestellt, da Phase-III-Studien mit größeren Fallzahlen vorliegen
- Ep Ergebnisse bei ClinicalTrial.gov publiziert

### Ausschlussgründe:

- Aa thematisch nicht passend
- Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp
- Az Rekrutierung noch nicht abgeschlossen, keine Resultatae vorliegend

## Anhang 3.12 Anwendung des Reversibilitätstests mit Hilfe von ICS oder OCS bei Patienten mit Asthma

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale, alle Altersgruppen

**Intervention:** ICS im Reversibilitätstest, OCS im Reversibilitätstest

**Vergleich:** Referenztest

**Endpunkte:** Sensitivität, Spezifität, diagnostische Odds Ratio, patientenrelevante Endpunkte

## Vorüberlegungen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>Studien, die die diagnostische Genauigkeit des BDR bei Anwendung von ICS und/ oder ICS betrachten</li> <li>Studien, die die diagnostische Genauigkeit des BDR bei Anwendung von ICS und OCS vergleichen</li> <li>Asthma und COPD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostische Genauigkeit des BDR bei Anwendung von SABA</li> <li>Wirksamkeitsstudien: SR, RCTs oder prospektive Kohortenstudien, die Einfluss von ICS oder OCS auf FEV1 betrachten</li> </ul>

Eingrenzung der Studientypen auf: aggregierte Evidenz, diagnostische Primärstudien

keine Einschränkung des Suchzeitraumes

Suchfilter diagnostische Studien - McMaster (Best balance of sensitivity and specificity): [http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU\\_Hedges\\_MEDLINE\\_Strategies.aspx](http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_MEDLINE_Strategies.aspx)

## Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) (08.12.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	#13 NOT #12 (DIAGNOSTISCHE PRIMÄRSTUDIEN)	114
#13	#1 AND #11	117
#12	#11 AND systematic[sb] (AGGREGIERTE EVIDENZ)	54
#11	#6 AND #10	1212
#10	#7 OR #8 OR #9	208086
#9	(inhal*[tiab] OR oral[tiab]) AND (corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR glucocorticosteroid*[tiab])	34334
#8	ICS[Title/Abstract] OR OCS[Title/Abstract]	12421
#7	glucocorticoids[MeSH Terms] OR glucocorticoids[Pharmacological Action]	173824
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	7823
#5	bronchoreversibility[Title/Abstract]	8
#4	BDR[tiab] or BDT[tiab]	713
#3	(bronchodilator*[tiab] or bronchial dilat*[tiab] or broncholytic*[tiab]) AND (test[tiab] or tests[tiab] or testing[tiab] or revers*[tiab] or respon*[tiab])	5736
#2	reversibility[tiab] AND (test[tiab] or testing[tiab] or tests[tiab])	1722
#1	sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR (predictive[Title/Abstract] AND value*[Title/Abstract]) OR predictive value of tests[MeSH Term] OR accuracy*[Title/Abstract]	1670845

Anzahl der Treffer: 168

#### Datenbanken der Cochrane Library (08.12.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#18	#6 and #11 and #16 in Trials (DIAGNOSTISCHE STUDIEN)	82
#17	#11 and #16 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews, Technology Assessments (AGGREGIERTE EVIDENZ)	35
#16	#12 or #13 or #14 or #15	14586
#15	OCS:ti,ab,kw	295
#14	ICS:ti,ab,kw	1288
#13	((inhal* or oral) and (corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid* or glucocorticosteroid*)):ti,ab,kw	11365
#12	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	3910
#11	#7 or #8 or #9 or #10	3854
#10	BDT:ti,ab,kw or BDR:ti,ab,kw	40
#9	Bronchoreversibility:ti,ab,kw	2
#8	((bronchodilator* or bronchial dilat* or broncholytic*) and (test or tests or testing or revers* or respon*)):ti,ab,kw	3647
#7	(reversibility and (test or testing or tests)):ti,ab,kw	294
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	67733
#5	accuracy*:ti,ab,kw	15297
#4	(predictive and value*):ti,ab,kw	13320
#3	MeSH descriptor: [Predictive Value of Tests] explode all trees	7224
#2	sensitiv*:ti,ab,kw	50219
#1	MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees	18202

Cochrane Reviews	
Review	32
Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	3
Trials	82
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	0
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

#### Anzahl der Treffer: 117

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	54	35	89
Primärstudien (diagnostisch)	114	82	196

#### Treffer gesamt: 285

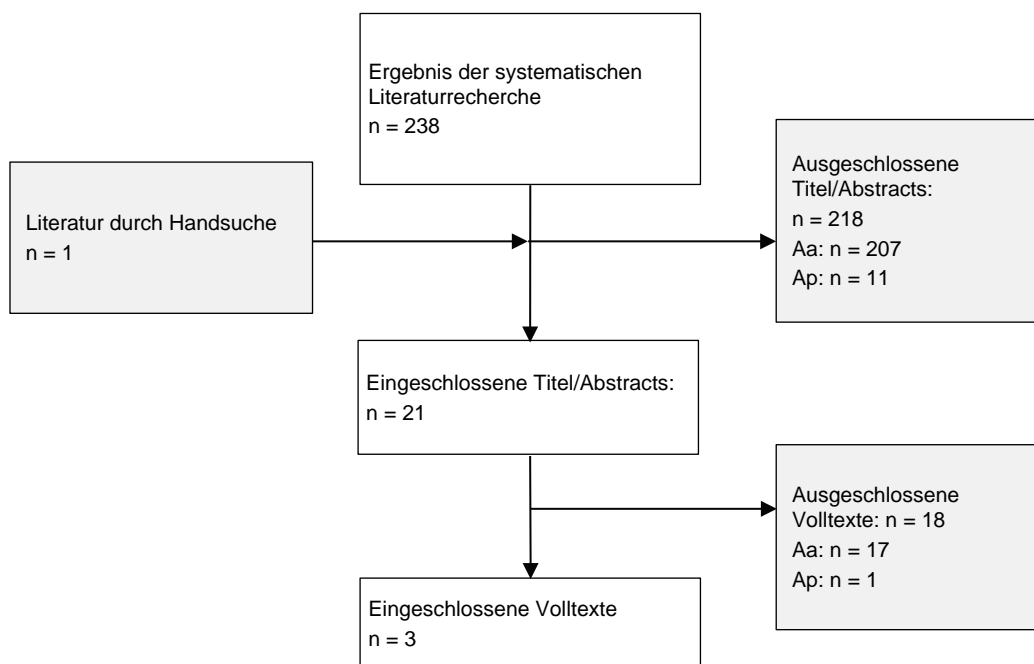
Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 35 (6 aggregierte Evidenz, 29 Primärstudien)

A2 (nicht englisch/deutsch): 12 (4 aggregierte Evidenz, 8 Primärstudien)

#### Treffer gesamt nach Ausschlüssen: 238

## Flussdiagramm



Legende:

- Aa thematisch nicht passend
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

## Anhang 3.13 Unerwünschte Effekte des Wechsels eines Inhalationssystems ohne erneute Instruktion

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** Wechsel des Inhalationssystems ohne erneute Instruktion

**Vergleich:** Wechsel des Inhalationssystems mit erneuter Instruktion

**Endpunkte:** Schaden

**Studientyp:** Primärstudien

**Zeit:** ab 01/01/2007

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (22.09.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search (#1 AND #2 AND #3) Filters: Publication date from 2007/01/01	559
#4	Search (#1 AND #2 AND #3)	1494
#3	Search change*[tiab] OR changing*[tiab] OR switch*[tiab] OR replac*[tiab]	3056743
#2	Search "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR Vaporizer*[tiab] OR Vaporiser*[tiab] OR Nebuliser*[tiab] OR Nebulizer*[tiab] OR Atomizer*[tiab] OR Atomiser*[tiab] OR Inhaler*[tiab] OR Inhalator*[tiab] OR Device*[tiab]	339859
#1	Search Asthma*[tiab] OR Asthma[Mesh]	158973

#### Datenbanken der Cochrane Library (22.09.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	#13 not "conference abstract":pt Publication Year from 2007	286
#13	#3 and #11 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Trials	1009
#12	change*:ti,ab,kw or changing*:ti,ab,kw or switch*:ti,ab,kw or replace*:ti,ab,kw	213151
#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	35063
#10	device*:ti,ab,kw	29567
#9	inhalator*:ti,ab,kw	106
#8	inhaler*:ti,ab,kw	4587
#7	atomizer*:ti,ab,kw or atomiser*:ti,ab,kw	49
#6	nebulizer*:ti,ab,kw or nebuliser*:ti,ab,kw	2759
#5	vaporizer*:ti,ab,kw or vaporiser*:ti,ab,kw	1966
#4	MeSH descriptor: [Nebulizers and Vaporizers] explode all trees	2146
#3	#1 or #2	26781
#2	asthma*:ti,ab,kw	26781
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10077

Cochrane Reviews	
Review	22
Protocol	nicht gesucht
Other Reviews	0
Trials	264
Methods Studies	nicht gesucht
Technology Assessment	nicht gesucht
Economic Evaluations	nicht gesucht
Cochrane Groups	nicht gesucht

#### Anzahl der Treffer: 286

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	559	22	
RCTs		264	
Sonstige Primär			
<b>Gesamt</b>			<b>845</b>

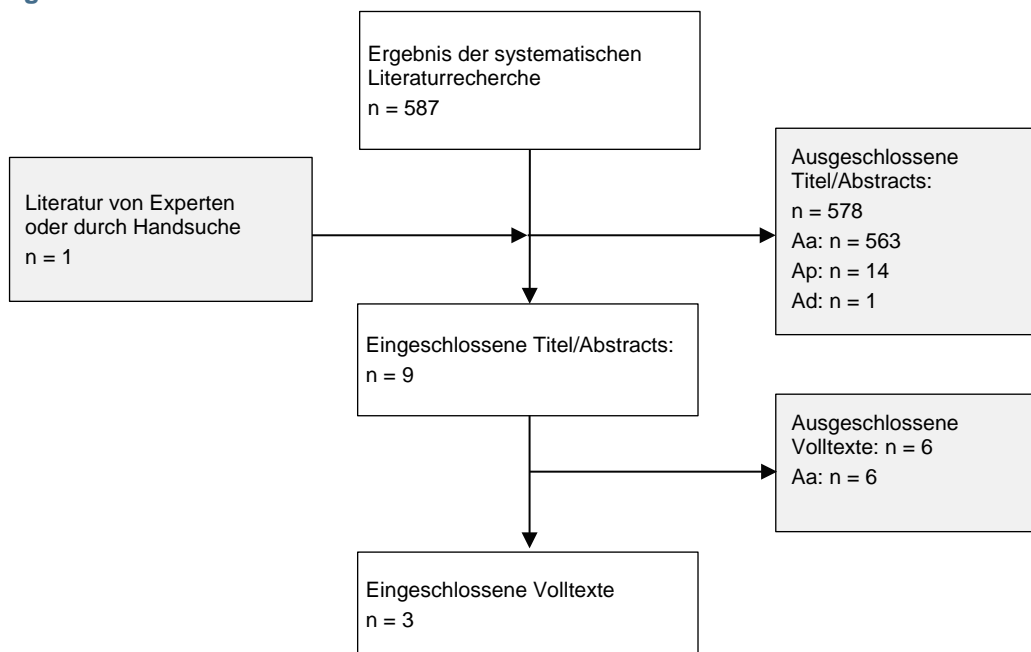
#### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 238

A2 (nicht englisch/deutsch): 20

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 587**

## Flussdiagramm



Legende:

- Aa thematisch nicht passend
- Ad Doppelpublikation, nicht erhältlich
- Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

## Anhang 3.14 Wirksamkeit und Sicherheit von spezifischen Immuntherapie bei Patienten mit Asthma und Allergie (nach TiAb-Sichtung beendet)

### PICO-Fragestellung

**Population:** Patienten mit Asthma

**Intervention:** Immuntherapie

**Vergleich:** Placebo

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** Randomisiert kontrollierte Studien

**Suchzeitraum:** ab 01.01.2012

### Vorüberlegungen

In der systematischen Recherche nach systematischen Reviews wurde ein Cochrane Review zur sublingualen Immuntherapie (SLIT) identifiziert [53]. Dieser umfasst den Recherchezeitraum bis März 2015. Der Einschluss von Primärstudien zum Thema SLIT erfolgt daher erst ab März 2015.

Synonyme zum Begriff "Immunotherapy":

desensitization/ desensitisation

hyposensitization/ hyposensitisation

SLIT

SCIT

SIT

AIT (Abkürzung für allergen immunotherapy)



## Einschlusskriterien

Anteil der Asthmapatienten an Studienpopulation  $\geq 80\%$

jegliche Altersgruppe

jegliche Applikationsform

## Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (29.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#16</b>	<b>Search #15 Filters: Publication date from 2012/01/01</b>	<b>208</b>
#15	Search #13 AND #14 - RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIEN	992
#14	Search randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR "clinical trials as topic" [MeSH Terms:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]	1083333
#13	Search #1 AND #12	6923
#12	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	313066
#11	Search AIT[tiab]	1774
#10	Search SIT[tiab]	7813
#9	Search SCIT[tiab]	446
#8	Search SLIT[tiab]	15255
#7	Search hyposensitizat*[tiab]	991
#6	Search hyposensitizat*[tiab]	83
#5	Search desensitizat*[tiab]	20745
#4	Search desensitizat*[tiab]	1045
#3	Search immunotherap*[tiab]	60419
#2	Search Immunotherapy[mesh]	239245
#1	Search Asthma[mesh] OR asthma*[tiab]	155866

Anzahl der Treffer: 208

Datenbanken der Cochrane Library (29.03.2017)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#15</b>	<b>#3 and #14 Publication Year from 2012, in Trials</b>	<b>440</b>
#14	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	15722
#13	AIT:ti,ab,kw	611
#12	SIT:ti,ab,kw	1358
#11	SCIT:ti,ab,kw	176
#10	SLIT:ti,ab,kw	1357
#9	hyposensitizat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	158
#8	hyposensitizat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26
#7	desensitizat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2219
#6	desensitizat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	92
#5	immunotherap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5904
#4	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7799
#3	#1 or #2	26232
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26232
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9972

Cochrane Reviews Review Protocol	Nicht gesucht
Other Reviews	Nicht gesucht
Trials	440
Methods Studies	Nicht gesucht
Technology Assessment	Nicht gesucht
Economic Evaluations	Nicht gesucht
Cochrane Groups	Nicht gesucht

Anzahl der Treffer: 440

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane-Datenbanken	Summe
RCTs	208	440	648

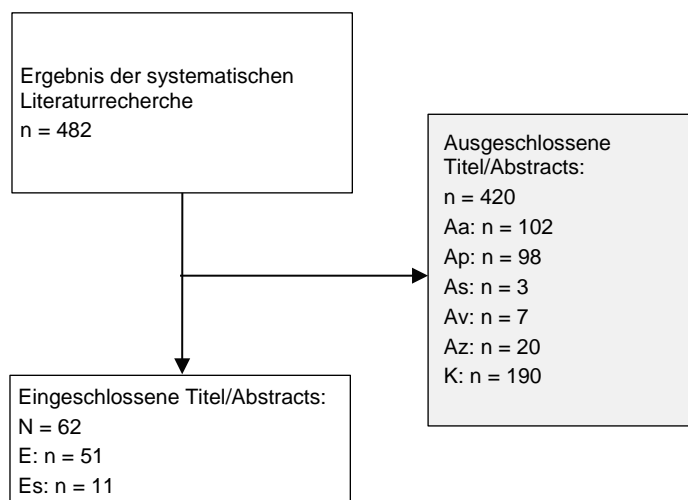
#### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 136

A2 (nicht englisch/deutsch): 30

**Trefferanzahl gesamt nach Ausschlüssen: 482**

#### Flowchart



Nach Abschluss des TiAb-Screenings wurde in der Leitliniengruppe entschieden, die Volltexte nicht zu sichten und zu extrahieren. Es wurde beschlossen, dass für die Anwendung von SIT auf die vorhandene Leitlinie der DGAKI verwiesen wird.

Einschlüsse:

Es Subgruppenanalyse

Ausschlussgründe:

Aa thematisch nicht passend

Ap anderer Publikationstyp, anderer Studientyp

Az Rekrutierung noch nicht abgeschlossen, keine Resultatae vorliegend

As andere Sprache als Englisch oder Deutsch

Aq schwache methodische Qualität

Av RCT bereits in Systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen

K Konferenzabstract

## Anhang 4 Recherchestrategien: 4. Auflage

### Anhang 4.1 Strukturierte Recherche

#### PICO-Fragestellung

**Population:** Asthma

**Intervention:** in den Themenbereichen akutes Asthma bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen, Asthma in der Schwangerschaft, komplementäre und alternative Therapien, Rehabilitation, Asthma mit Arbeitsplatzbezug

**Vergleich:** keine Einschränkung

**Endpunkte:** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp:** systematische Übersichtsarbeiten

#### Recherchestrategien

##### Cochrane Library (16.11.2018)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#3: Publication Jahr: ab Februar 2016, in Cochrane Reviews und Protokolle	61
#3	#1 OR #2	27849
#2	Asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27849
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10830

Anzahl der Treffer: 49 Reviews / 12 Protokolle

##### IQWiG (13.11.2018)

Nr.	Suchfrage
Suchbegriffe	asthma
Filter	Projekte, Abschlussberichte, Dossierbewertungen, Rapid Reports
Suchzeitraum	Nicht begrenzt
Treffer	39
Eingeschlossene Treffer	0

##### NICE (13.11.2018)

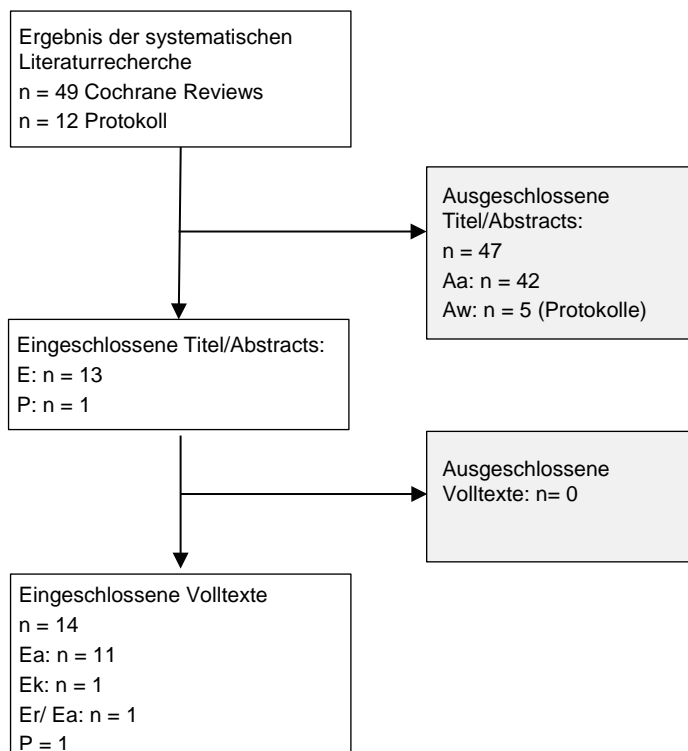
Nr.	Suchfrage
Suchbegriffe	Asthma auf Startseite
Filter	keine
Suchzeitraum	Nicht begrenzt
Treffer	194
Eingeschlossene Treffer	2 (27677; 27676)

##### AHRQ (13.11.2018)

Nr.	Suchfrage
Suchbegriffe	Asthma in EPC Evidence-based reports
Suchzeitraum	Nicht begrenzt
Filter	Lung conditions
Treffer	13
Eingeschlossene Treffer	0 (1x work related asthma: 2005)

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 49 Reviews / 12 Protokolle, 1 NICE-Guideline mit Appendix und diversen Evidenzberichten**

**Flowchart**



Legende: Aa: Thema/ Fragestellung nicht relevant, Aw: zurückgezogen, P: Protokoll zu noch nicht fertiggestelltem Cochrane-Review, Ea: Einschluss für Kapitel Asthmaanfall, Ek: Einschluss für Kapitel Komplementäre Therapiemodalitäten, Er/Ea: Einschluss für Kapitel Rehabilitation/ Asthmaanfall

**Anhang 4.2 Cochrane-Reviews der Jahre 2016-2013**

**Recherchestrategien**

**Medline via Pubmed (www.pubmed.org) (26.02.2016)**

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	#5: Filters: Publication date from 2011/01/01	1404
#5	#3 AND #4	3572
#4	systematic [sb]	276428
#3	#1 OR #2	148777
#2	asthma* [tiab]	130771
#1	asthma [Mesh]	111140

**Anzahl der Treffer: 1404**

#### Datenbanken der Cochrane Library (26.02.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	#3: Publication Year from 2011, in Cochrane Reviews (Reviews only), in Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	295
#3	#1 OR #2	24728
#2	asthma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24728
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9975

Cochrane Reviews	
• Review	111
Other Reviews	145
Technology Assessment	39

Anzahl der Treffer: 295

#### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	1404	295	1699
RCTs			
Sonstige Primär			

#### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 233

A2 (nicht englisch/deutsch): 35

Anzahl eingeschlossener Treffer: 1431

2016: 51

2015: 287

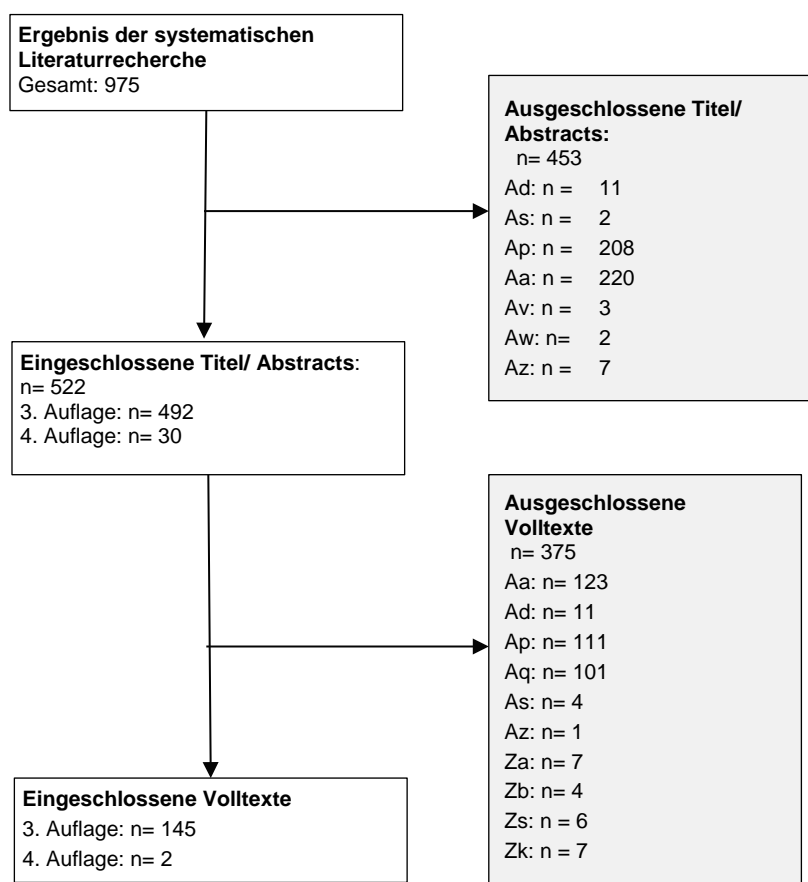
2014: 335

2013: 302

2012: 248

2011: 208

### Flowchart (Stand: 15.03.2019)



Legende für Ausschlussgründe:

Ad: Duplikat/ nicht erhältlich; As: Sprache; Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Az: Zeitraum, Av: aktuellerer Review mit gleicher Fragestellung bereits vorhanden

Z: Zurückgestellt (kein Cochrane Review)

## Anhang 4.3 Cochrane-Reviews der Jahre 2012-2009

### Recherchestrategien

#### Datenbanken der Cochrane Library (18.08.2016)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#4	(#1 OR #2), Publication Year from 2009 to 2012, in Cochrane Reviews (Reviews only)	53
#3	#1 OR #2	23774
#2	asthma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23767
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9802

Cochrane Reviews	
• Review	53

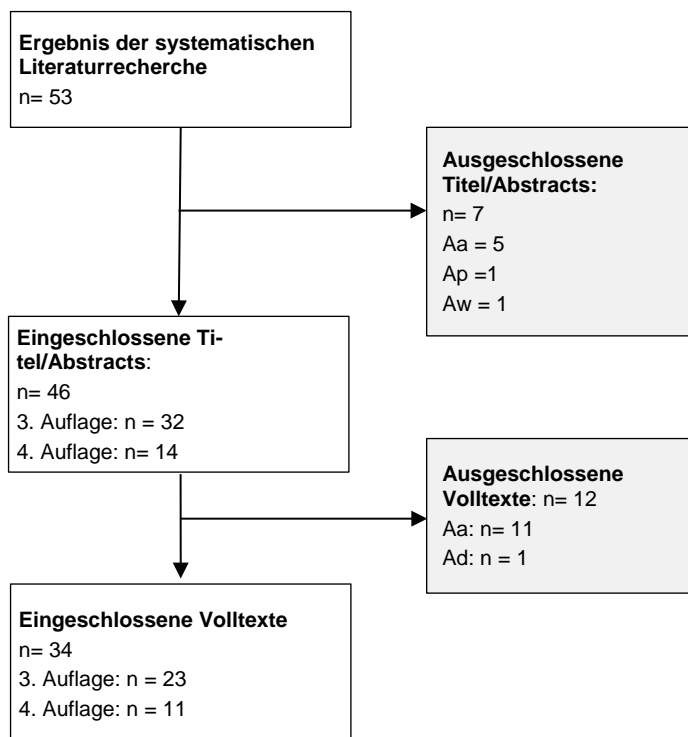
### Anzahl der Treffer: 53

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 0

A2 (nicht englisch/deutsch): 0

## Flowchart



Legende: Ad: Duplikat/ nicht erhältlich; As: Sprache; Ap: Studententyp; Aa: Fragestellung; Az: Zeitraum

## Anhang 4.4 Cochrane-Reviews der Jahre 2008 rückwirkend: akutes Asthma

### Recherchestrategie:

#### Datenbanken der Cochrane Library (15.02.2019)

In den Arbeitsgruppen haben sich Fragestellungen ergeben, die ggf. auch durch Cochrane-Reviews beantwortet werden können, die älter sind als die bisher gesuchten. Die AG-Mitglieder gehen davon aus, dass die für die Fragestellungen relevanten Primärstudien bereits älter sind, sodass auch keine neueren Reviews dazu erstellt wurden.

In der Cochrane-Datenbank wurde gezielt über die Such- und Filtermaske nach Cochrane-Reviews zum Thema akutes Asthma von Beginn bis 31.12.2008 gesucht: [www.cochranelibrary.com/search](http://www.cochranelibrary.com/search)

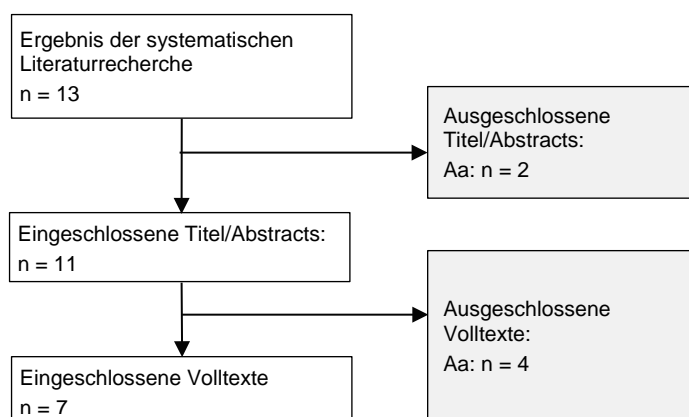
### Filter

Date: Custom date range 01.01.1944-31.12.2008

Topics: Lungs & airways; Asthma (acute)

Anzahl der Treffer: 13

## Flowchart



Legende: Aa: Fragenstellung/Thema nicht passend

## Anhang 4.5 Anwendung von Sedativa im Asthmaanfall

### PICO-Frage

- P: Patienten im Asthmaanfall und Angst  
I: Sedativa, Hypnotika, Tranquilanzien  
C: jegliche  
O: Sicherheit  
S: keine Einschränkung des Studientyps

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (25. Februar 2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	Search (#3 AND #11)	182
#11	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #9 OR #10)	185505
#10	Search (benzodiazepin*[Text Word] OR Bromazepam[Text Word] OR Diazepam[Text Word] OR Flunitrazepam[Text Word] OR Lorazepam[Text Word] OR Midazolam[Text Word] OR Nitrazepam[Text Word] OR Oxazepam[Text Word] OR Zaleplon[Text Word] OR Zolpidem[Text Word] OR Zopiclone[Text Word])	81500
#9	Search (#7 AND #8)	38454
#8	Search (drug*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR agent*[Title/Abstract])	7642153
#7	Search (Sedative*[Title/Abstract] OR Hypnotic*[Title/Abstract] OR Tranquiliz*[Title/Abstract] OR Tranquillis*[Title/Abstract] OR Tranquilliz*[Title/Abstract] OR Anti-Anxiet*[Title/Abstract] OR Anxiolyt*[Title/Abstract] OR Antianxiet*[Title/Abstract])	49161
#6	Search "Hypnotics and Sedatives"[Mesh]	28211
#5	Search "Tranquilizing Agents"[Mesh]	82431
#4	Search "Benzodiazepines"[Mesh]	63534
#3	Search #1 AND #2	38250
#2	Search (emergenc*[tiab] OR acute*[tiab] OR status[tiab] OR attack*[tiab] OR crisis[tiab] OR exacerbat*[tiab] OR critical*[tiab])	2968464
#1	Search "Asthma"[Mesh] OR asthma*[Title/Abstract]	168570

Datenbanken der Cochrane Library (25. Februar 2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#14	#3 AND #13	129
#13	#4 OR #5 OR #6 OR #11 OR #12	33137



Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	(benzodiazepin* OR Bromazepam OR Diazepam OR Flunitrazepam OR Lorazepam OR Midazolam OR Nitrazepam OR Oxazepam OR Zaleplon OR Zolpidem OR Zopiclone):ti,ab,kw	16454
#11	#9 AND #10	19193
#10	(drug OR effect OR Agent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	851744
#9	#7 OR #8	21612
#8	(Sedativ* OR Hypnotic* OR Tranquiliz* OR Tranquilliz* OR Tranquillis* OR Anti-anxiet* OR Antianxiet* OR Antianxiolyt*):ti,ab,kw	10992
#7	(Sedative OR Hypnotic OR Tranquilizer OR Anti-anxiety OR Antianxiety OR Antianxiolytic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21602
#6	MeSH descriptor: [Hypnotics and Sedatives] explode all trees	3403
#5	MeSH descriptor: [Tranquilizing Agents] explode all trees	7150
#4	MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all trees	8837
#3	#1 OR #2	25804
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10818
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25799

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

Medline	Cochrane Datenbanken	Gesamt
182	129	311

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

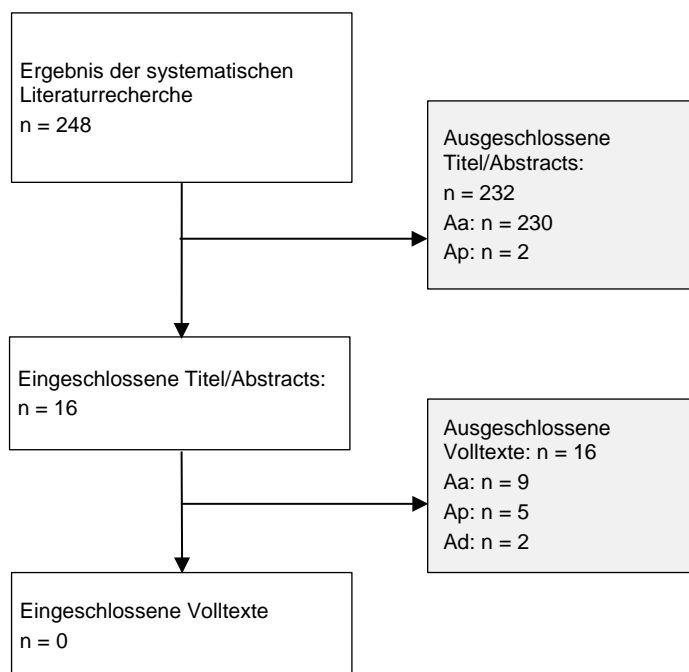
A1 (Dubletten): 10

A2 (nicht englisch/deutsch): 43

A3 (Conference Abstracts): 10

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 248**

### Flowchart



Legende: Ad: Duplikat/ nicht erhältlich; Ap: Studientyp nicht passend; Aa: Fragestellung, Thema nicht passend

## Anhang 4.6 Wirksamkeit und Sicherheit von Terbutalin s.c. und Reprterol i.v.

### PICO-Frage

- P Patienten mit akutem Asthma, Asthmaanfall oder Exazerbation nach Initialtherapie  
I Terbutalin s.c. oder Reprterol i.v  
C jegliche  
O Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen  
S RCTs, systematische Übersichtsarbeiten

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (19.02.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	<b>(#9 AND #10) NOT #12</b>	<b>83</b>
#12	<b>#9 AND #11</b>	<b>2</b>
#11	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	394923
#10	(((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1111304
#9	<b>#7 AND #8</b>	182
#8	asthma	178212
#7	<b>#3 OR #6</b>	717
#6	<b>#4 AND #5</b>	16
#5	intraven* OR IV OR I.V. OR bolus OR infus* OR inject*	1641899
#4	reproterol	88
#3	<b>#1 AND #2</b>	703
#2	Subcutan* OR sc OR s.c. OR bolus OR inject*	1865968
#1	Terbutaline OR bricanyl	4070

Anzahl der Treffer: 2 x SR, 83 x RCT

## Datenbanken der Cochrane Library (21.02.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#13	#12 AND #1 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials	110
#12	#6 OR #11	279
#11	#7 AND #10	16
#10	#8 OR #9	181695
#9	intravenous OR bolus OR infusion OR injection (Word variations have been searched)	152207
#8	intraven* OR IV OR I.V. OR bolus OR infus* OR inject*	181695
#7	reproterol (Word variations have been searched)	90
#6	#2 AND #5	271
#5	#3 OR #4	133128
#4	subcutan* OR sc OR s.c. OR bolus OR inject*	103253
#3	subcutaneous OR Bolus OR Infusion OR injection (Word variations have been searched)	127938
#2	terbutaline OR bricanyl (Word variations have been searched)	1464
#1	asthma (Word variations have been searched)	27955

Cochrane Reviews	
• Review	15
• Protocol	1
Trials	94

## Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
Aggregierte Evidenz	2	16	18
RCTs	83	94	177
<b>Gesamt</b>			<b>195</b>

## Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

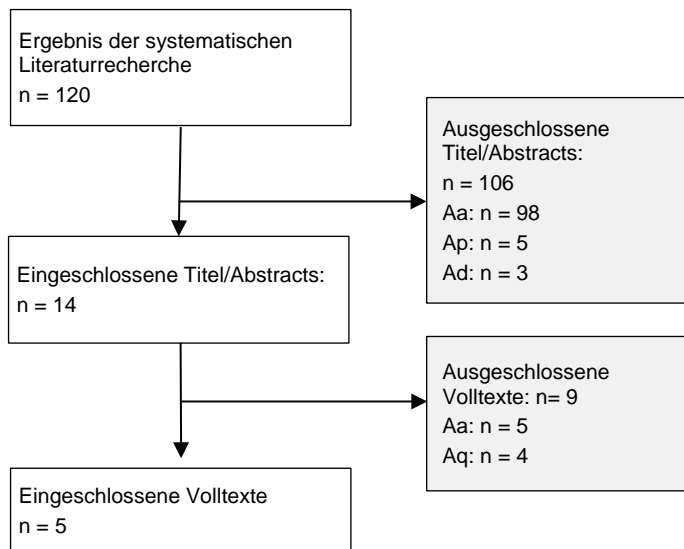
A1 (Dubletten): 58

A2 (nicht englisch/deutsch): 14

A3 (Conference Abstracts): 3

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 120**

## Flowchart



Legende: Aa: Fragestellung/ Thema, Ap: Studientyp, Aq: Studienqualität

## Anhang 4.7 Wirksamkeit der Rehabilitation als Gesamtmaßnahme

### PICO-Frage

- P Asthma, alle Altersgruppen
- I Rehabilitation als Gesamtmaßnahme, ambulant oder stationär
- C jegliche
- O Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Un-erwünschte Wirkungen
- S systematische Übersichtsarbeiten ab 2016 oder randomisiert, kontrollierte Studien ab 2008 (Rechercheende 2. Auflage)

## Recherchestrategien

### Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (01.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	<b>Search ((#3 AND #6) NOT #5) Filters: Publication date from 2008/01/01</b>	<b>236</b>
#6	Search (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1118586
#5	<b>Search #3 AND #4 Filters: Publication date from 2016/02/01</b>	<b>36</b>
#4	Search (((((((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])))	400082
#3	Search (#1 AND #2)	3333
#2	Search ("Rehabilitation"[Mesh]) OR Rehabilitat*[tiab]	394636
#1	Search asthma[mesh] OR asthma[tiab]	166299

Anzahl der Treffer: 36 SR, 236 RCT

### Datenbanken der Cochrane Library (01.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	<b>(#1 AND #5) NOT "conference abstract":pt with Publication Date from 01/02/2016 to present, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols</b>	<b>33</b>
#6	<b>(#1 AND #5) NOT "conference abstract":pt with Publication Year from 2008 to present, in Trials</b>	<b>250</b>
#5	#2 OR #3 OR #4	63626
#4	(rehabilitation):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42769
#3	(rehabilitat*):ti,ab,kw	42769
#2	MeSH descriptor: [Rehabilitation] explode all trees	31552
#1	asthma (Word variations have been searched)	32198

Cochrane Reviews	
• Review	29
• Protocol	4
Trials	250

### Epistemonikos (01.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#2	#1 Publication year: 2016-2020	4
#1	(title:(asthma* AND rehabilitat*) OR abstract:(asthma* AND rehabilitat*))	62

Anzahl der Treffer: 4

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Epistemonikos	Summe
Aggregierte Evidenz	36	33	4	73
RCTs	236	250		486
<b>Gesamt</b>				<b>559</b>

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 184

A2 (nicht englisch/deutsch): 24

A2 (Conference Abstracts): 2

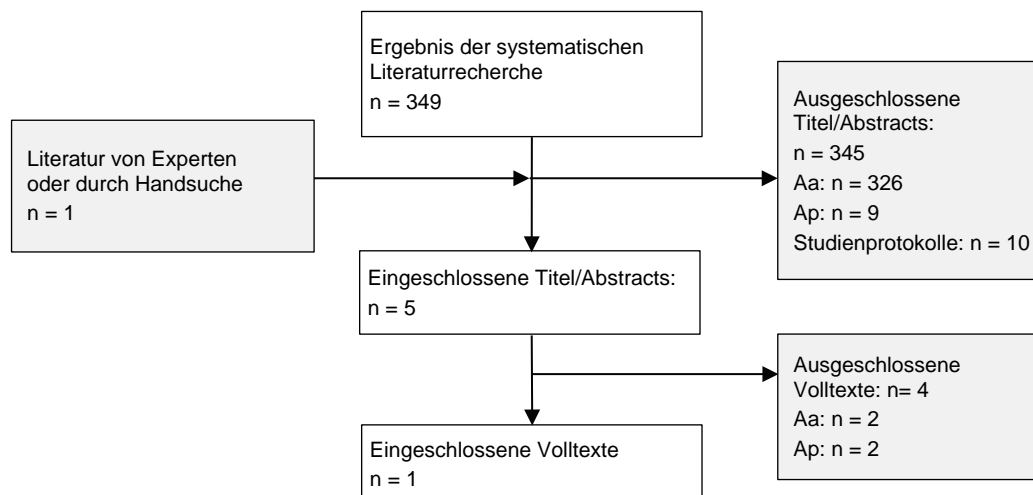
**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 349**

### Handsuche

Nachdem die systematische Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierten Studien keine Ergebnisse erbrachte, wurde in einer gezielten Suche nach Evaluationen von Rehabilitationsprogrammen im deutschen Versorgungskontext recherchiert.

Programm	Datenbank	Treffer
ProKAR	Pubmed	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494552">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494552</a> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29705355">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29705355</a>
ESTAR	Pubmed	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281332">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281332</a>
DOS	Google	<a href="http://www.gfqg.de/publikationen/publikationen-2011-2015.html">www.gfqg.de/publikationen/publikationen-2011-2015.html</a>
EPRA	Pubmed	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EPRA+AND+Asthma">www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EPRA+AND+Asthma</a>

### Flowchart



Legende: Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung;

## Anhang 4.8 Wirksamkeit und Sicherheit von komplementären und alternativen Therapien

### PICO-Frage

- P** Patienten mit Asthma
- I** Akupunktur, Homöopathie, Phytotherapie, Hypnose
- C** mindestens Placebo der Scheinintervention
- O** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
- S** systematische Übersichtsarbeiten
- Z** Akupunktur ab 2008; Homöopathie ab 2007, Phytotherapie ab 2008, Hypnose unbegrenzt

### Recherchestrategien

#### Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (29.03.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#6	<b>Search (#1 AND #4 AND #5)</b>	<b>86</b>
#5	Search ((((((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab] AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])))	399844
#4	Search (#2 OR #3)	91294
#3	Search (((acupunct*[tiab] OR phytotherap*[tiab] OR homeopath*[tiab] OR homoeopath*[tiab])) OR (hypnos*[tiab] OR hypnot*[tiab]))	49308
#2	Search (“Homeopathy”[Mesh] OR “Phytotherapy”[Mesh] OR “Acupuncture”[Mesh] OR “Hypnosis”[Mesh])	55645
#1	Search ((asthma*[tiab]) OR asthma[MeSH Terms])	169178

Anzahl der Treffer: 86 SR

### Datenbanken der Cochrane Library (29.03.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#7	#6 AND #1 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols from 01/10/2018	4
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	18283
#5	Hypnosis (Word variations have been searched)	1378
#4	acupuncture (Word variations have been searched)	12479
#3	phytotherapy (Word variations have been searched)	4284
#2	homeopathy (Word variations have been searched)	550
#1	asthma (Word variations have been searched)	28026

Anzahl der Treffer: 4 SR

### Datenbank Epistemonikos (26.03.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#1	(title:((asthma*)) OR abstract:((asthma*))) AND (title:((hypnos*) OR (hypnot*) OR (homoeopath*) OR (homeopath*) OR (phytotherap*) OR (acupunct*)) OR abstract:((hypnos*) OR (hypnot*) OR (homoeopath*) OR (homeopath*) OR (phytotherap*) OR (acupunct*)))	80

Anzahl der Treffer: 80

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Epistemonikos	Summe
Aggregierte Evidenz	86	4	80	170

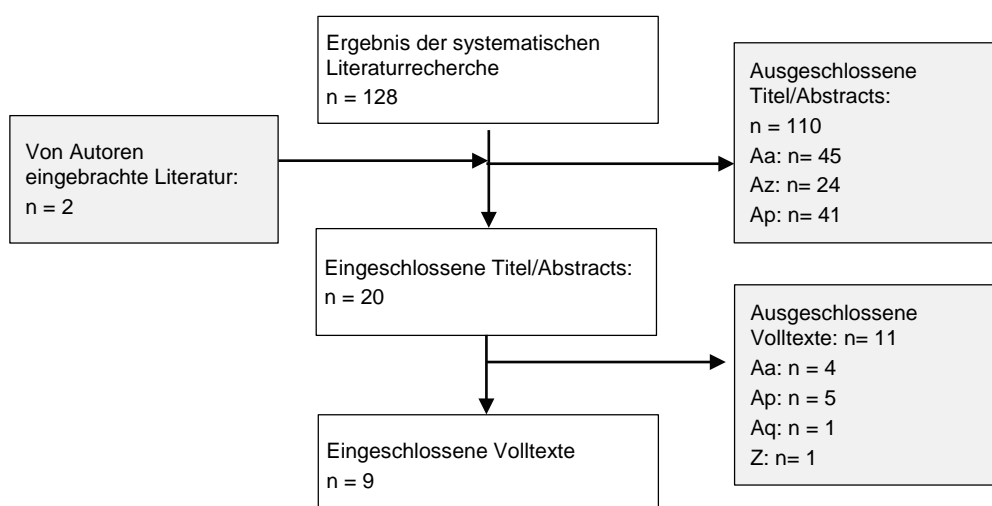
### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 33

A2 (nicht englisch/deutsch): 9

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 128

### Flowchart



Legende: Aa: Fragestellung/Thema nicht passend, Ap: Studien- oder Publikationstyp nicht passend, Aq: Qualität nicht ausreichend; Az: Publikationszeitraum zu weit zurückliegend, Z: zurückgestellt (weil zu gleicher Frage SR aus gleicher Arbeitsgruppe mit aktuellerem Suchzeitraum vorlag)



## Anhang 4.9 Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit Asthma

### Vorüberlegungen

Ein Protokoll zu einem Cochrane-Review identifiziert:

Edwards M. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for children and adults with asthma. 22 January 2018

Vor Konsensuskonferenz: nicht veröffentlicht

21.10.2019: nicht veröffentlicht

### PICO-Frage

**Population** Patienten mit Asthma; alle Altersgruppen

**Intervention** Dupilumab

**Comparison** jegliche Intervention

**Outcome** Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

**Studientyp** RCT: iteratives Vorgehen: Phase-III-Studien abwärts

### Recherchestrategien

Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (29.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#8</b>	<b>Search (#6 and #7)</b>	<b>32</b>
#7	Search ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])))	1123329
#6	Search (#1 and #5)	149
#5	Search (#2 or #3 or #4)	1175
#4	Search anti-interleukin 4[TiAb] OR anti-IL-4[TiAb] OR anti-IL4[TiAb]	867
#3	Search dupilumab [tiab]	308
#2	Search „SAR231893“ [Supplementary Concept]	119
#1	Search ((asthma*[tiab]) OR “Asthma”[Mesh])	169782

Anzahl der Treffer: 32 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (29.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#9</b>	<b>(#3 AND #8) not “conference abstract”:pt in Trials</b>	<b>57</b>
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	206
#7	„anti-IL 4“	19
#6	„anti IL4“	0
#5	„anti-interleukin 4“	16
#4	(dupilumab):ti,ab,kw	190
#3	#1 OR #2	29982
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10895
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29976

Anzahl der Treffer: 57 RCTs

## Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	32	57	89

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 20

A2 (nicht englisch/deutsch): -

A3 (Conference Abstracts): 10

**Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 59**

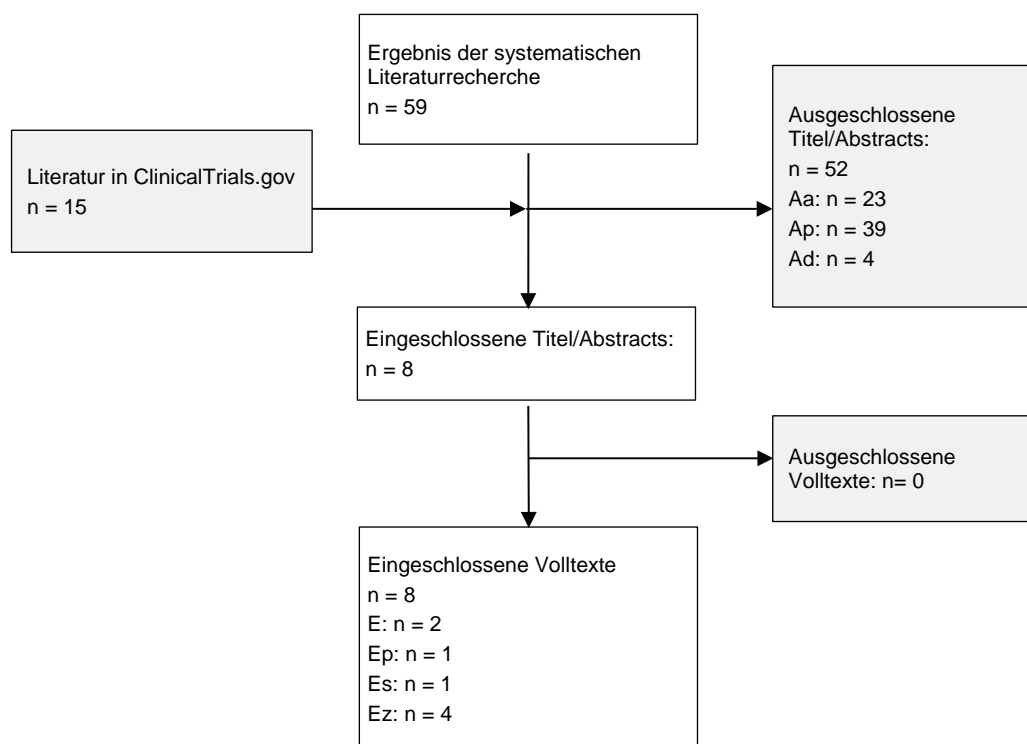
### Gezielte Recherche: Sicherheitsaspekte

	24.04.2019; Suchbegriff: Dupilumab	21.10.2019; Suchbegriff: Dupilumab
Arzneimittelbrief	Keine Treffer	Keine Treffer
Arznei-Telegramm	Keine asthmaspezifischen Treffer	1 Treffer
BfArM	Keine Treffer	Keine Treffer
IQWiG	Keine asthmaspezifischen Treffer	Keine asthmaspezifischen Treffer
EMA	Keine asthmaspezifischen Treffer	2 Treffer
G-BA	Keine asthmaspezifischen Treffer	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma) beauftragt, Beschluss Februar 2020 erwartet

### Clinicaltrials.gov (02.05.2019)

Suchfelder	Suchbegriff
Condition or disease	Asthma
Targeted search	Dupilumab
Trefferzahl	15

## Flussdiagramm



Legende: E: eingeschlossen, Ep: Protokoll bei ClinicalTrials.gov inkl. Ergebnissen eingestellt (Publikation steht aus). Es: eigentlich Ap, aber ggf. relevanter Sicherheitsaspekt, Ez: zurückgestellt, weil post-hoc Subgruppenanalyse oder Phase-II-Studie, Ap: Studientyp nicht passend, Ad: Dopplung oder nicht erhältlich

## Anhang 4.10 Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5®-Antikörpern

### PICO-Frage

Population Kinder und Jugendliche mit Asthma

Intervention Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab

Comparison jegliche Intervention

Outcome Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen

Studientyp RCT, iteratives Vorgehen, Phase-II-Studien abwärts

### Recherchestrategien

#### Vorbemerkungen

Für die Erstellung der 3. Auflage der NVL Asthma wurde eine systematische Recherche auf Primärstudienniveau mit dem Suchzeitraum bis 28.03.2017 durchgeführt (siehe LL-Report Anhang 3.9). Für Benralizumab wurde diese Recherche nach der Konsultationsphase aktualisiert (Rechercheende: 26.04.2018, siehe LL-Report Anhang 3.10). Die Ergebnisse der Recherche wurden für die Therapie der erwachsenen Patienten diskutiert, weil zum damaligen Zeitpunkt keine Zulassung für Kinder und Jugendliche vorlag.

#### Medline via Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (15.05.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#9	Search (#8) Filters: Publication date from 2017/03/01	63
#8	Search (#6 AND #7)	148
#7	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1125895
#6	Search (#1 AND #5)	661

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#5	Search ((#2 OR #3 OR #4))	1090
#4	Search ((benralizumab[Title/Abstract]) OR reslizumab[Title/Abstract] OR mepolizumab[Title/Abstract])	551
#3	Search ((“benralizumab” [Supplementary Concept]) OR “reslizumab” [Supplementary Concept]) OR “mepolizumab” [Supplementary Concept])	291
#2	Search (anti-interleukin 5[TiAb] OR anti-IL-5[TiAb] OR anti-IL5[TiAb])	663
#1	Search (asthma*[tiab]) OR “Asthma”[Mesh]	170053

Anzahl der Treffer: 63 RCTs

Datenbanken der Cochrane Library (15.05.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#12	#11 not “conference Abstract”:pt in Trials, Year first published: from 2017	59
#11	#3 AND #10	332
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	458
#9	„anti-IL 5“	70
#8	„anti IL5“	22
#7	„anti-interleukin 5“	68
#6	(mepolizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	231
#5	(benralizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125
#4	(reslizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	90
#3	#1 OR #2	30153
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10931
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30147

Anzahl der Treffer: 59 RCTs

Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	63	59	122

Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dublekken): 32

A2 (nicht englisch/deutsch): 1

A3 (Conference Abstract): 1

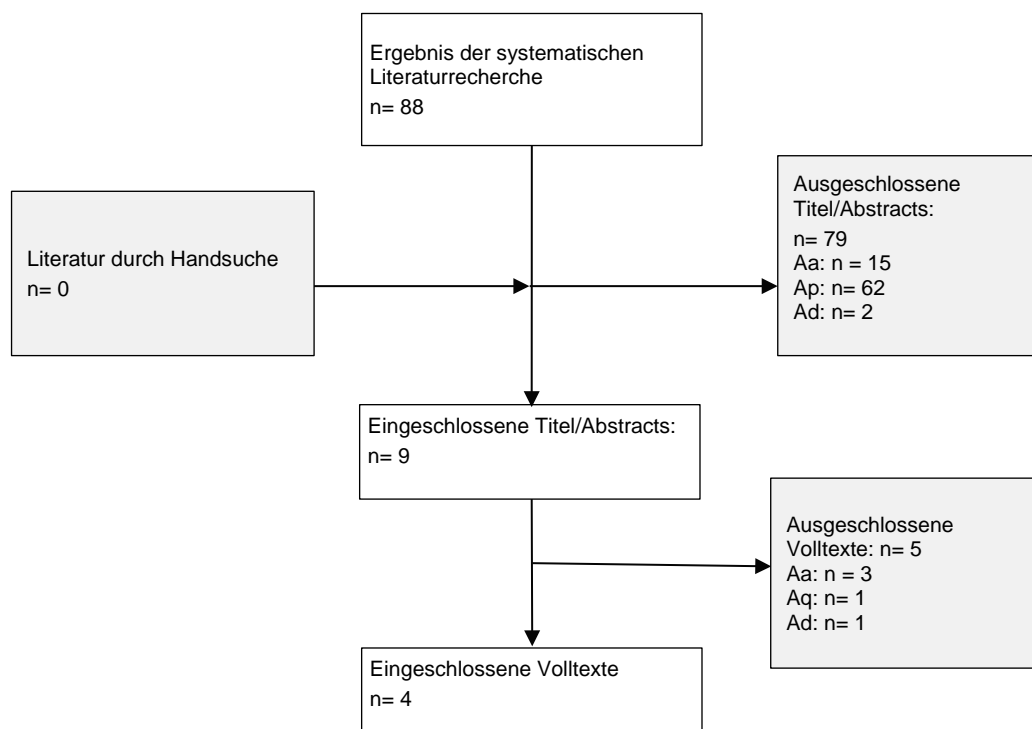
Treffer gesamt nach Ausschlüssen: 88

Gezielte Suche: Sicherheitsaspekt (24.04.2019)

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
EMA	EPAR – Product information: EPAR - Public assessment report: Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report. 2018 [cited: 2019-10-22]. <a href="http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf">www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> .	EPAR – Product information: <a href="http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_de.pdf">www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_de.pdf</a> EPAR - Public assessment report: <a href="http://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cinquaero-h-c-003912-p46-008-epar-assessment-report_en.pdf">www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cinquaero-h-c-003912-p46-008-epar-assessment-report_en.pdf</a>	

	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab
IQWiG	Nutzenbewertung A18-58: <a href="https://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2018/a18-58-mepolizumab-asthma-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.10618.html">https://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2018/a18-58-mepolizumab-asthma-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.10618.html</a>	Keine	keine
G-BA	Beschluss für Patienten ≥ 6 Jahre: <a href="http://www.g-ba.de/beschluesse/3722/">www.g-ba.de/beschluesse/3722/</a>	Beschluss für Erwachsene	Beschluss für Erwachsene
BfArM	Laufende Signalverfahren: Hypertonie	keine	Laufende Signalverfahren: anaphylaktische Reaktionen
Arzneimittelbrief	Keine Ergebnisse	Keine Ergebnisse	Keine Ergebnisse
Arzneitelegramm	Keine neuen Artikel seit 3. Auflage	<a href="http://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=018_01&amp;artikel=1702018_01">www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=018_01&amp;artikel=1702018_01</a>	<a href="http://www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=043_01&amp;artikel=1805043_01k">www.arznei-telegramm.de/html/htmlcontainer.php3?produktid=043_01&amp;artikel=1805043_01k</a>

#### Flowchart



Legende: Ad: Duplikat/ nicht erhältlich, Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Aq: methodische Qualität unzureichend

## Anhang 4.11 Wirksamkeit und Sicherheit der bedarfweisen Anwendung der Fixkombination aus ICS und Formoterol in Stufe 1 und 2

### PICO-Frage

Population	Patienten mit Asthma (mild: Stufe 1 oder 2)
Intervention	ausschließlich bedarfswise Fixkombination aus ICS und Formoterol in Stufe 1 und 2
Comparison	Standardtherapie
Outcome	Mortalität, Lebensqualität, Erwerbs(un-)fähigkeit, Asthmakontrolle (Symptome, Asthmaexazerbationen), Unerwünschte Wirkungen
Studientyp	RCT: iteratives Vorgehen: Phase-III-Studien abwärts

### Recherchestrategien

#### Medline via Pubmed (www.pubmed.gov) (30.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#14</b>	<b>Search #12 AND #13</b>	<b>197</b>
#13	Search (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))	1123636
#12	Search #3 AND #11	292
#11	Search #9 OR #10	1167
#10	Search (“fluticasone-formoterol” [Supplementary Concept]) OR “Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination”[Mesh]) OR “Mometasone Furoate, Formoterol Fumarate Drug Combination”[Mesh]	164
#9	Search #7 AND #8	1147
#8	Search formoterol[tiab] OR “Formoterol Fumarate”[Mesh]	2380
#7	Search (#4 OR #5 OR #6)	201877
#6	Search ICS[tiab]	8037
#5	Search glucocorticoids[MeSH Terms] OR glucocorticoids[Pharmacological Action]	185858
#4	Search inhal*[tiab] AND (corticosteroid*[tiab] OR steroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR glucocorticosteroid*[tiab])	15604
#3	Search #1 AND #2	12242
#2	Search (asthma[mesh] OR asthma*[tiab])	169807
#1	Search mild [tiab] OR moderate [tiab] OR Step 1[tiab] OR Step one[tiab] OR Step 2[tiab] OR Step two[tiab]	654809

#### Anzahl der Treffer: 197 RCTs

#### Datenbanken der Cochrane Library (30.04.2019)

Nr.	Suchfrage	Anzahl
<b>#17</b>	<b>(#5 AND #16) not “conference abstract”:pt in Trials</b>	<b>268</b>
#16	#13 OR #14 OR #15	1032
#15	MeSH descriptor: [Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination] explode all trees	140
#14	MeSH descriptor: [Mometasone Furoate, Formoterol Fumarate Drug Combination] explode all trees	7
#13	#9 AND #12	938
#12	#10 OR #11	2953
#11	(formoterol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2953
#10	MeSH descriptor: [Formoterol Fumarate] explode all trees	962
#9	#6 OR #7 OR #8	12220

Nr.	Suchfrage	Anzahl
#8	(ICS):ti,ab,kw	2660
#7	((inhal* and (corticosteroid* or steroid* or glucocorticoid* or glucocorticosteroid*)):ti,ab,kw	7719
#6	MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees	4256
#5	#3 AND #4	6948
#4	((mild OR moderate OR Step 1 OR Step one OR Step 2 OR Step two)):ti,ab,kw	121564
#3	#1 OR #2	29982
#2	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10895
#1	(Asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29976

Anzahl der Treffer: 268 RCTs

### Übersicht der eingeschlossenen Treffer

	Medline	Cochrane Datenbanken	Summe
RCTs	197	268	465

### Anzahl der ausgeschlossenen Publikationen nach Ausschlussgrund:

A1 (Dubletten): 145

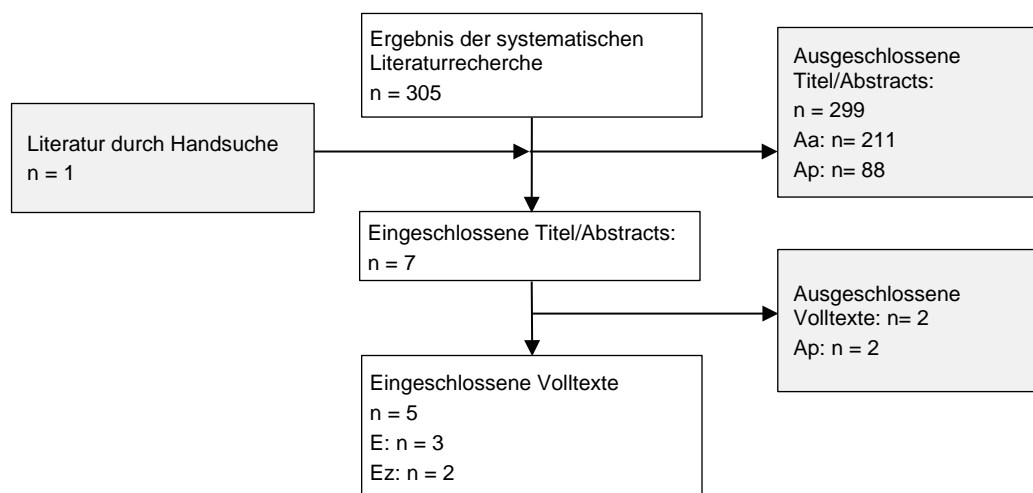
A2 (nicht englisch/deutsch): 4

A3 (Conference Abstracts): 11

Eingeschlossene Treffer insgesamt nach Ausschlüssen: 305

### Screening

#### Flowchart



Legende: Ap: Studientyp; Aa: Fragestellung; Ez: zurückgestellt

## Anhang 5 Evidenztabellen Epidemiologie und Diagnostik

### Gezielte Suche: Epidemiologische Daten

Zitat
Robert Koch Institut (RKI). Asthma bronchiale. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. 2012 [cited: 2017 Mar 03].
Robert Koch-Institut. KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. Journal of health monitoring 2018(1). DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-003.
Robert Koch Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI; 2015.
Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013;56(5-6):698-706. DOI: 10.1007/s00103-012-1652-7.
Robert Koch Institut (RKI). Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“. Berlin: RKI; 2014.

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Pinart M. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. Int Arch Allergy Immunol 2015;168(2):110-21.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26657241">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26657241</a></p>	3	Keine der als klinisch relevant klassifizierten Endpunkte betrachtet	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität	<p>- Suchzeitraum: 2012/12</p> <p>- Ziel: identify clinically expressed, population-based phenotypes of allergic diseases and their interrelationships</p> <p>- to explore disease heterogeneity</p> <p>- to evaluate the measurements employed in disease diagnosis</p>	<p>Klassifikationen des Asthma nach</p> <p><u>1. Symptomen mit/ohne zeitl. Aspekt:</u> transient early/ late-onset / persistent wheeze, acute/ stable/ chronic persistent/ intermittent asthma/wheeze</p> <p><u>2. Triggerfaktoren:</u> multitrigger / episodic (viral)/ RSV-induced wheeze, RSV-induced bronchiolitis, Alternaria-positive / Alternaria-negative asthma, solitary exercise-induced bronchoconstriction</p> <p><u>3. IgE-Sensibilisierung:</u> atopic / nonatopic / mono-sensitized / polysensitized asthma</p> <p><u>4. Entzündung:</u> eosinophilic / neutrophilic / mixed granulocytic/ paucigranulocytic asthma</p> <p><u>5. Schweregrad</u></p> <p><u>6. Ansprechen auf Behandlung:</u> steroidsensitive / steroid-insensitive/ difficult-to-treat/ well-controlled asthma</p> <p>&gt;&gt;The existence of a broad variety of reported asthma phenotypes raises a number of issues</p> <p>- lack of standardized classification that has been reached by consensus</p> <p>- large degree of variability in research and clinical practice</p> <p>- insufficient validation of asthma phenotypes</p> <p>- substantial overlap among phenotypes</p>	<p>Zurückgestellt</p> <p>Review erfüllt AM-STAR-Kriterien formal nicht</p> <p>- Diskussion mit Autoren ist erfolgt</p>
Tan DJ. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in	6	<p><u>Adult asthma, general population</u></p> <p><b>1. Geschlecht</b></p> <p><b>2. Atopy</b></p>	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität	<p>- Suchzeitraum: 2014/08</p> <p>- Ziel:</p>	<p><u>general population:</u></p> <p>1. Der Anteil von Frauen ist in Patientengruppen mit einem späten Krankheitsbeginn (58-75%) höher als bei denen mit einem frühen Beginn (38-60%); (n = 4025; OR: 0.52; 95% CI: 0.38-0.72;</p>	Vergleich der Charakteristika von Patienten mit: - frühem oder spätem



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. Expert Rev Respir Med 2015;9(1):109-23.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584929">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584929</a></p>		<p><b>3. Allergien</b>  <b>4. Raucher</b>  <b>5. BMI</b>  <b>6. Asthmasymptome und -Schweregrad</b>            7. Medikamentennutzung            8. LuFu  <u>Adult asthma, severe asthma only</u>  <b>1. Geschlecht: 6 BS</b>  <b>2. Atopy</b>            3. Allergien            4. Raucher  <b>5. BMI</b>  <b>6. Asthmasymptome und -Schweregrad</b>            7. Medikamentennutzung            8. LuFu</p>			<p>p &lt; 0.001; I<sup>2</sup> = 70%).            2. Die Prävalenz von atopischen Erkrankungen (diagnostiziert mit Prick-Test) war in der Gruppe mit frühem Krankheitsbeginn größer (n = 1324; OR: 3.29; 95% CI: 2.45 to 4.42; p &lt; 0.001; I<sup>2</sup>= 40%).            3. narrative Synthese von zwei Studien zu allergischen Komorbiditäten: eine Studie zeigt Auftreten von allergischen Komorbiditäten unabhängig vom Alter bei Krankheitsbeginn. In einer anderen Arbeit waren allergische Erkrankungen bei frühem Krankheitsbeginn häufiger.            4. kein Pooling erfolgt, narrativ:            - 1 Studie: keine signifikanten Unterschiede ermittelt            - 3 Studien: bei spätem Krankheitsbeginn eher Raucher (höhere Anzahl Pack years)            5. BMI            - keine Unterschiede des BMI in Gruppen mit frühem oder spätem Krankheitsbeginn            6. kein Pooling erfolgt, narrativ:            - uneinheitliche Ergebnisse, Anzahl der Exazerbationen bei frühem Beginn höher, nächtliche Symptome und Asthmaschweregrad zeigen keine Unterschiede zwischen Patientengruppen  <u>severe asthma</u>            1. Four studies found that both early- and late-onset severe asthma phenotypes were characterized by a high prevalence of females (59-83%), with no heterogeneity (n = 405; OR: 1.03; 95% CI: 0.68-1.57; p 0.88; I<sup>2</sup>= 0%).            2. Atopy was assessed in 3 studies and was again associated with early-onset asthma at this far end of the severity spectrum, there was moderate heterogeneity between studies (n = 304; OR: 2.62; 95% CI: 1.39 to 4.95; p = 0.003; I<sup>2</sup>= 40%).            4. As for the more general asthma population, BMI was similar in both severe groups (30.0 and 30.3, respectively)</p>	<p>Krankheitsbeginn            - Unterscheidung bei der Auswertung, ob schwere Asthma vorliegt, oder nicht</p> <p>- wenn empfehlungsrelevante Themen vorliegen, kann GRADE im Nachhinein durchgeführt werden</p>
<p>Pols DH. Interrelationships between Atopic Disorders in Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. PLoS One 2015;10(7):e0131869. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135565">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26135565</a></p>	6	<p>1. Overall and regional difference in prevalence of atopic manifestations            2. Interrelationship between the atopic manifestations</p>	<p>- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität</p>	<p>Suchzeitraum: 1991-2015/02</p>	<p>1. The calculated worldwide prevalence for asthma, eczema and allergic rhinitis for children in the open population is 12.00% (95% CI: 11.99–12.00), 7.89% (95% CI: 7.88–7.89) and 12.66% (95% CI: 12.65–12.67), respectively.            - There were significant negative associations between age and prevalence of eczema and between study period and prevalence of asthma.            - In the present review, the observed prevalence is 9.8 times higher than could be expected by chance, suggesting a close relationship between these disorders in children. It is remarkable that the prevalence of 'all three expected' is relatively consistent between the six continents.</p>	<p>Prävalenz/ Komorbidität Atopische Erkrankungen</p> <p>zurückgestellt</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>2. The overall RR for patients having asthma to also suffer from eczema and rhinitis is 5.41 (95% CI: 4.76–6.16). For patients with eczema the RR is 4.24 (95% CI: 3.75–4.79) and for allergic rhinitis the RR is 6.20 (95% CI: 5.30–7.27).</p> <p>- Additional analyses to examine whether RRs were influenced by covariates (percentage of males, age, continent, official ISAAC/non-ISAAC study, number of participants, response rate, study period and the use of validated English questionnaires) showed no significant effect on the calculated RR.</p> <p>- There is substantial heterogeneity (I<sup>2</sup> = 97–98%) between these studies.</p>	
<p>Rajan JP. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2015;135(3):676-81. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25282015">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25282015</a></p>	4	<p>Prävalenz von AERD</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. in Fragebögen erfasst</li> <li>2. von Ärzten diagnostiziert</li> <li>3. Kombination von 1 und 2</li> <li>4. alle Methoden gemeinsam betrachtet</li> <li>5. Patienten mit schwerem Asthma</li> <li>6. Patienten mit Polypen und chron. Rhinosinusitis</li> </ol>	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Among studies in asthmatic patients in which a questionnaire format was used to determine prevalence, the calculated inverse variance-weighted prevalence rate was 7.3% (95% CI, 5.14% to 9.53%).</li> <li>2. The prevalence of AERD among studies of asthmatic patients in which a physician either reviewed the medical record or obtained a clinical history from the patient was 5.5% (95% CI, 2.36% to 8.66%).</li> <li>3. There were also studies in which combined methods were used to obtain a prevalence rate, and among these, the combined prevalence rate was 12.4% (95% CI, 4.04% to 20.67%).</li> <li>4. We then combined all studies evaluating asthmatic patients regardless of the method of AERD assessment and found the combined prevalence rate was 7.2% (95% CI, 5.26% to 9.03%).</li> <li>5. In evaluation of studies involving patients with severe asthma, the combined prevalence rate was 14.89% (95% CI, 6.48% to 23.29%).</li> <li>6. We then assessed prevalence rates among patients with nasal polyps and chronic rhinosinusitis, which were 9.7% (95% CI, 2.16% to 17.22%) and 8.7% (95% CI, 21.02% to 18.34%), respectively.</li> </ol>	- keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien > Review explizit von Experten gewünscht
<p>Morales DR. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. <i>Allergy</i> 2015;70(7):828-35.</p>	6	<p>Asthma morbidity</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. uncontrolled asthma</li> <li>2. severe asthma</li> <li>3. ED visits</li> <li>4. Hospitalisierung</li> <li>5. Asthmaanfalle</li> </ol>	- Aufbereitung der Inhalte für HG-Text, keine Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 2014/08	<p><u>Prevalence of NERD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 population-based studies involving 11344 people with asthma (mean age 47.0 years, 63.1 % female) measured the prevalence of NERD using self-reported history</li> <li>- overall prevalence of NERD: 9.9% (95%CI 9.4-10.5%).</li> <li>- prevalence of NERD from specialist centres was significantly larger than those from a general asthma population (10.6% (95%CI 10.0-11,3%) vs 8.1% (95%CI 7.2-9.1%), respectively, difference 2.5% (95% CI 0.9-4.1 %)).</li> </ul> <p><u>Mean provocative dose of aspirin (MPDA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adult: overall MPDA was 85.8 mg (95% CI 73.9–97.6) varies</li> </ul>	optc = oral provocation challenge test NTA = NSAID-tolerant asthma

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25855099">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25855099</a>					<p>according to the FEV1 threshold value used to define positive reactions in MPDA studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- children: 20.6 mg (95% CI 4.9-36.3 mg) but was based on a single small study only</li> </ul> <p><u>Asthma morbidity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- People with NERD had greater asthma morbidity compared to people with NTA</li> <li>- 18,9% (95% CI 14,6-24,2) of people with NERD had uncontrolled asthma compared to 10.4% (95% CI 9.4-11.6) of people with NTA (RR 1,96, 95% CI 1,25-3.07);</li> <li>- 59,4% (95% CI 55.5-63.2) of people with NERD had severe asthma compared to 38.7% (95% CI 37.3-40.1) of people with NTA (RR 1.58, 95% CI 1,15-2.16)</li> <li>- 25.9% (95% CI 22.9-29.1) of people with NERD had an emergency care visit in the preceding year compared to 19.7% (95% CI 18.7-20.6) of people with NTA (RR 1.79, 95% CI 1.29-2.49)</li> <li>- 11.5% (95% CI 9.5-14.0) of people with NERD had an asthma hospitalization in the preceding year compared to 10.8% (95% CI 10.0-11.5); (RR 1.37, 95% CI 1.12-1.67)</li> <li>- 42.5% (95% CI 33.8 - 51.7) of people with NERD had an asthma attack in the preceding year compared to 31.8% (95% CI 27.4 - 36.5) of people with NTA (RR 1.59, 95% CI 1.21-2.09).</li> </ul>	
<p>Aminoshariae A. Short-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: An updated systematic review. J Am Dent Assoc 2016;147(2):98-110.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26562732">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26562732</a></p>	6	<b>1. Respiratory risk with the short-term use of NSAIDs:</b> 4 RCTs, low	<ul style="list-style-type: none"> <li>- starke Heterogenität der Studien verhindert Metaanalyse</li> <li>- Ergebnisse narrativ dargestellt, Präzision gering</li> </ul>	Suchzeitraum: 2015/06	<p>1. [...] we also concur that acetaminophen and COX-2 specific inhibitors such as celecoxib pose only a minimum risk to patients with stable mild to moderate asthma. However, although traditional NSAIDs such as ASA should be avoided in patients with NERD in favor of acetaminophen or COX-2 specific inhibitors, despite the high level of evidence provided, clinicians should be aware that cross-reaction of COX-2 inhibitors, and even acetaminophen, has been reported in some patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nur Diskussion dargestellt</li> <li>- Einzelergebnisse aus Studien</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studie n=60: Cross-reactivity between ASA and celecoxib does not occur in patients with NERD</li> <li>2. Studie: n=33: Cyclooxygenase-2 inhibitor was tolerated well in patients with asthma</li> <li>3. Studie: n=21: 7.5 mg of meloxicam is a safe alternative treatment for ASA-hypersensitive asthma.</li> <li>4. Studie: n=21: Increase in cysteinyl leukotriene production in ASA-intolerant asthma.</li> </ol>	
Morales DR. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a	6	<u>Acute Selective Beta-Blockade</u> 1. FEV1 2. Symptome		Suchzeitraum: 2013/01	<u>Acute Selective Beta-Blockade</u> 1./2. Compared with placebo, acute selective b-blockade caused a mean absolute fall in FEV1 of -6.9% (95% CI, -8.5 to -5.2; P <.001). The risk difference for fall in FEV1 of ≥ 20% was 0.13	- keine RoB-Bewertung für jeweilige Studie sondern nur für body of evidence,

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 2014;145(4):779-86. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24202435">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24202435</a></p>		<p><u>Acute Nonselective Beta-Blockade</u> 3. FEV1 Beta2-Agonist Response Following Acute Beta-Blockade 4. FEV1</p>			<p>(95% CI, 0.01-0.24; P = .03), equating to a number needed to treat of eight. The risk difference for symptoms was 0.03 (95% CI, -0.01 to 0.06; P = .18) equating to a number needed to treat of 33, which was not statistically significant. <u>Acute Nonselective Beta-Blockade</u> 3. Compared with placebo, acute nonselective b-blockade caused a mean absolute fall in FEV 1 of -10.2% (95% CI, -14.7 to -5.6; P &lt; .001). The risk difference for fall in FEV 1 of 20% was 0.11 (95% CI, -0.04 to 0.26; P = .14), equating to a number needed to treat of nine, which was not statistically significant. The risk difference for symptoms was 0.08 (95% CI, 0.01-0.15; P = .02), equating to a number needed to treat of 13. <u>Beta-2-Agonist Response Following Acute Beta-Blockade</u> Of studies evaluating selective and nonselective b-blockers, 17 (74%) and nine (64%) included data on Beta-2-agonist response, respectively. Relative to original baseline values, the crude mean FEV 1 response to Beta-2-agonists was +22.7% for placebo, +16.0% for selective b-blockade, and -0.7% for nonselective b-blockade. Following meta-analysis, the absolute mean difference in FEV 1 response to Beta-2-agonists relative to placebo was -10.2% (95% CI, -14.0 to -6.4; P &lt; .001). for selective b-blockade and -20.0% (95% CI, -29.4 to -10.7; P &lt; .001) for nonselective b-blockade.</p>	<p>GRADE nur begrenzt anwendbar --&gt; wäre eigentlich ein Ausschlusskriterium - wegen Relevanz eingeschlossen</p>
<p>Lohia S. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 2013;68(5):569-79. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23590215">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23590215</a></p>	6	<p>1. FEV1 2. PEF 3. Bronchial Challenge 4. Asthma symptom score: moderate, 9 RCT 4.1. INCS vs. Placebo: moderate, 6 RCTs 4.2. INCS+OSC vs. OCS: moderate, 3 RCTs 4.3. nasal Inhalation vs. Placebo: low, 2 RCT 5. Lebensqualität: low, 4 RCTs (nur 2 gepoolt) 6. Notfallmedikation</p>	<p>EP 4: starke Heterogenität EP 4.1.: niedrige Fallzahl EP 4.2.: gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP 4.3.: kleine Fallzahl, starke Heterogenität EP 5: keine Heterogenität angeben, zu hoch, um 4 Studien zu poolen, niedrige Fallzahl (50)</p>	<p>- Ziel: impact of INCS medications upon asthma outcomes in patients with AR and comorbid asthma. - Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet - 3 subgroup analyses: - INCS sprays alone vs no treatment - INCS sprays plus asthma-specific medication vs asthma-specific medication alone - nasally inhaled corticosteroids alone vs no treatment</p>	<p>4.The pooled data analysis of these nine studies demonstrated a significant improvement in asthma symptom scores of 0.69 (95% CI, 0.04–1.35), n= 1137, I<sup>2</sup>=93% between patients receiving INCS (any form) vs placebo. <u>Subgroup analyses:</u> 4.1.INCS spray to intranasal placebo: an improvement in symptom scores of 0.42 (95% CI, 0.03–0.53, n=178, I<sup>2</sup>=0). 4.2. INCS spray + orally inhaled corticosteroids vs orally inhaled corticosteroids alone: showed no significant difference (SMD = -0.24; 95% CI, -1.31 to 0.82, n=911, I<sup>2</sup>=0) in asthma symptom scores. 4.3. nasally inhaled corticosteroids to placebo: nonsignificant improvement in asthma symptom scores with active treatment (WMD = 1.39; 95% CI, -0.17 to 2.94, n=48, I<sup>2</sup>=98%). 5. One study evaluated QOL using the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) for the comparison of INCS spray to intranasal placebo (mean difference = 0.20; 95% CI, -0.19 to 0.59). A second study used the Juniper Mini Asthma Quality of Life Questionnaire for the comparison of INCS spray plus orally inhaled corticosteroids to orally inhaled corticosteroids alone,</p>	<p>- diagnosis of AR: typical symptoms plus a positive skin prick test or serumspecific IgE to at least one inhalant allergen. - Diagnosis of asthma:clinical symptoms and physiologic features, GINA criteria, or ATS criteria</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>showing no difference (mean difference = -0.11; 95% CI, -0.56 to 0.34). The results of these two studies were combined for meta-analysis and revealed a nonsignificant overall improvement of 0.04 in QoL units (95% CI, -0.42 to 0.49, n=50).</p> <p>Of the two remaining studies assessing changes in QoL, neither reported values in a manner that allowed pooling of the data for meta-analysis. However, both Baiardini et al. and Scichilone et al. reported significant improvement in lower airway QOL with the use of INCS spray compared to placebo (P &lt; 0.001 and P = 0.006, respectively). Neither of the studies evaluating nasally inhaled corticosteroids assessed patients' quality of life.</p>	
<p>Korevaar DA. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Respir Med</i> 2015;3(4):290-300. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801413">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801413</a></p>	7			<p>Suchzeitraum: 2013/09</p> <p><u>adults:</u> - FeNO: 17 studies; 3216 patients; summary area under the receiver operator curve [AUC] 0.75 [95% CI 0.72–0.78]; - blood eosinophils: 14 studies; 2405 patients; 0.78 [0.74–0.82]; - total IgE: 7 studies; 942 patients; 0.65 [0.61–0.69]).</p> <p><u>children:</u> - FeNO: 6 studies; 349 patients; summary AUC 0.81 [0.72–0.89] - blood eosinophils: 3 studies; 192 patients; 0.78 [0.71–0.85]) had been investigated in more than one study. Induced sputum was most frequently used as the reference standard.</p> <p>Summary estimates of sensitivity and specificity in detecting sputum eosinophils of 3% or more in adults were: 0.66 (0.57–0.75) and 0.76 (0.65–0.85) for FeNO; 0.71 (0.65–0.76) and 0.77 (0.70–0.83) for blood eosinophils; and 0.64 (0.42–0.81) and 0.71 (0.42–0.89) for IgE</p>	<p>- Qualitätsbewertung nicht studienspezifisch dargestellt - eigentlich Ausschlusskriterium - da bessere Evidenz für FeNO vorhanden ist, hier nur Informationen zu Eosinophilen und IgE nutzen --&gt; GRADE wäre nur eingeschränkt möglich</p> <p>Conclusion: „FeNO, blood eosinophils, and IgE have moderate diagnostic accuracy. Their use as a single surrogate marker for airway eosinophilia in patients with asthma will lead to a substantial number of false positives or false negatives.“</p>	
<p>Karrasch S. Thorax Published Online First: [ please include Day Month Year] Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic</p>	8	<p>1. gepoolte Sensitivität: na, 26 BS 2. gepoolte Spezifität: na, 26 BS 3. gepoolte diagnostische OR: low, 26 BS 4. AUC: na, 26 BS</p>	<p>Ausgangspunkt der Datenqualität hoch, da Referenztests der Studien größtenteils dem Standard entsprechen für alle EP:</p>	<p>Suchzeitraum: 2015/11</p>	<p>1-3 Pooled sensitivity was 0.65 (95% CI 0.58 to 0.72), pooled specificity was 0.82 (0.76 to 0.86) and the pooled DOR was 9.23 (6.55 to 13.01; I<sup>2</sup>=75%). 4. The area under the curve according to Rutter–Gatsonis was 0.80 (0.77 to 0.85).</p>	<p>Recherche-Update</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
review. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27388487">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27388487</a>		5. Cut-off-Werte: na, 26 BS	- häufig unklares RoB EP 3: - starke Heterogenität - weites KI		5. In meta-regression analyses, higher cut-off values were associated with increasing specificity (OR 1.46 per 10 ppb increase in cut-off ) while there was no association with sensitivity. Neither prevalence, age, use of bronchial provocation in >90% of participants or as an exclusive reference standard test, nor risk of bias were significantly associated with diagnostic accuracy.	
Tang S. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: a Systematic Review and Meta-analysis. Clin Rev Allergy Immunol 2016;[Epub ahead of print]. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27444490">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27444490</a>	6	1. gepoolte Sensitivität: na, 2. gepoolte Spezifität: na, 3. gepoolte diagnostische OR: low, 4. Positive Likelihood Ratio 5. Negative Likelihood Ratio 6. AUC: na, 7. Cut-off-Werte: na,	Ausgangspunkt der Datenqualität hoch, da Referenztests der Studien größtenteils dem Standard entsprechen alle EP: starke Heterogenität EP 3: breites KI	Suchzeitraum: 2016/03	EP1-3: n=2933, 5 Beobachtungsstudien 1. sensitivity: 0.79 (95 % CI, 0.64–0.89), I <sup>2</sup> =93,1 2. specificity: 0.81 (95 % CI, 0.66–0.90), I <sup>2</sup> =97,62 3. DOR: 16.52 (95 % CI, 7.64–35.71), I <sup>2</sup> =100,0	Recherche-Update nur Kinder betrachtet 2 Überschneidungen in Einschlüssen mit Karrasch et al. - Einschlusskriterien weiter gefasst
Guo Z. <b>Diagnostic accuracy</b> of fractional exhaled nitric oxide in <b>asthma</b> : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Asthma 2016;1-9. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26796787">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26796787</a>	6	<u>Gesamtbetrachtung der Studien:</u> <b>1. Sensitivität:</b> moderate, 25 BS <b>2. Spezifität:</b> moderate, 25 BS <b>3. gepoolte diagnostische OR:</b> moderate, 25 BS <u>Subgruppenanalysen:</u> <b>4. Patienten, die ICS erhalten/ steroidnaive Patienten:</b> moderate, 6 BS/19 BS <b>5. Raucher/ Nichtraucher:</b> moderate 3 BS/14 BS <b>6. chronischer Husten:</b> moderate, 5 BS <b>7. allergische Rhinitis:</b> moderate, 2 BS	Ausgangspunkt: high, da nur Studien eingeschlossen sind, die als Vergleichsdiagnose verschiedene Tests nutzen oder sich an LL orientieren - EP 1-3: ausgeprägte Heterogenität, a.e. durch verschiedene Studiencharakteristika - EP 4: mäßig bis hohe Heterogenität in beiden Subgruppen - EP5 Heterogenität nur bei Rauchern, keine Abwertung der Konsistenz, Abwertung der Präzision wegen geringer Fallzahl - EP 6: keine Heterogenität - EP7: mäßige Heterogenität	Suchzeitraum: 2014/07	EP 1./2./3. (n=3983) - pooled sensitivity and specificity in this meta-analysis was 72% (95% CI, 70–74%, I <sup>2</sup> =88,9%) and 78% (95% CI, 76–80%, I <sup>2</sup> =85,7%), respectively. - The pooled diagnostic OR was 15.92 (95% CI, 10.70–23.68, I <sup>2</sup> =77.9%; p=0.05). - the sROC curve revealed an area under the curve for the receiver-operating characteristic (AUROC) of 0.88. 4. patients using corticosteroids: a low-pooled DOR of 4.47 (95% CI, 3.39– 5.90; I <sup>2</sup> =40,7%, n=950). The pooled DOR of other studies was 21.24 (95% CI, 15.38–29.76, I <sup>2</sup> =50,1%, n=3033) in steroid-naive patients. 5. 3 studies and 14 studies assessed FeNO for the diagnosis of asthma in smoking patients and non-smoking patients, respectively. The results of subgroup analysis for smoking status suggested that the pooled DOR in non-smoking patients and smoking patients was 19.84 (95% CI, 15.63–25.19, I <sup>2</sup> =49,1%, n=2134) and 5.41 (95% CI, 2.97– 9.86; I <sup>2</sup> =29,1%, n=228), respectively. 6. Five studies evaluated the levels of FeNO in CVA diagnosis in patients with chronic cough, and the pooled DOR was 35.36 (95% CI, 23.90–52.29, I <sup>2</sup> =0%, n=873). 7. We identified two studies with AR patients, and the results of pooled diagnostic odds ratio was 2.99 (95% CI, 0.85–10.45;	FeNO <b>- Diagnostik</b> - nur prospektive Studien - Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet - Diagnostikverfahren, mit denen verglichen wurde, unterscheiden sich zwischen eingeschlossenen Studien  zurückgestellt: mit Karrasch und Tang SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden (tlw. Auch bessere AMSTAR-Bewertung)

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			- EP 3/5/6/7: weite CI		I <sup>2</sup> =53,3%, n=167).	
Harnan SE. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Health Technol Assess 2015;19(82):1-330. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26484874">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26484874</a>	9	<p><b>Diagnostik Erwachsene</b></p> <p>1. <b>Adults presenting with symptoms of asthma:</b> low, 4 BS</p> <p>2. <b>Subset of patients at position A compared with airway reversibility or airway hyper-responsiveness:</b> low, 2 BS</p> <p>3. <b>Difficult-to-diagnose patients:</b> low, 4 BS</p> <p>4. Patients with chronic cough and difficult to diagnose: 3BS</p> <p>5. <b>Studies using FeNO in conjunction with another test as the index test:</b> low, 3 BS</p> <p>6. Pregnant women (siehe Kapitel Schwangerschaft)</p> <p>7. The elderly</p> <p>8. Adult smoker</p> <p><b>Diagnostik Kinder</b></p> <p>1. <b>Children with symptoms of asthma:</b> low, 4 BS</p> <p>2. Children exposed to tobacco smoke</p>	<p><b>Diagnostik Erwachsene</b></p> <p>Ausgangspunkt BS: hoch, da Referenztests leitliniengerecht</p> <p>EP1/2/3/5: starke Heterogenität in Studien, Präzision gemindert</p> <p><b>Diagnostik Kinder</b></p> <p>EP1: starke Heterogenität in Studien, Präzision gemindert</p>	Suchzeitraum: 2009-2013/09	<p><b>Diagnostik Erwachsene</b></p> <p>1. It is difficult to draw any conclusion about the optimal cut-off for sensitivity and specificity because of the heterogeneity in the results, study designs and devices used.</p> <p>- cut-off (highest sum of sensitivity and specificity): 20 ppb to 47 ppb (even results produced by the same authors in studies with high levels of homogeneity varied widely) -</p> <p>- Sensitivities: 32% to 88%; specificities: 75% to 93%.</p> <p>&gt;&gt; cut-off (highest sensitivity) : 9 ppb to 15 ppb (sensitivities: 85%-96%; specificities: 13%-48%)</p> <p>&gt;&gt; cut-off (highest specificity): 47 ppb-76 ppb (sensitivities: 55.6%-13%; specificities: 88.2%-100%)</p> <p>- FeNO may be a more reliable and useful parameter to base diagnostic decisions on as a rule-in test than as a rule-out test.</p> <p>2. Studies did not produce estimates of diagnostic accuracy that were noticeably different from those in the studies that recruited a broader spectrum of patients:</p> <p>- cut-off for the highest sum of sensitivity and specificity: 27-36 ppb.</p> <p>- Sensitivities from 77.8%-87% ; specificities from 60%- 92%</p> <p>&gt;&gt; cut-off (highest sensitivity): 25 ppb (sensitivity: 100%; specificity: 46.7%)</p> <p>&gt;&gt; cut-off( highest specificity): 100 ppb (sensitivity of 27.8%; specificity of 100%)</p> <p>3. Studies all used some form of airway hyper-responsiveness as the reference standard. Estimates of sensitivity and specificity seemed largely comparable to those in the studies recruiting patients presenting to primary care with symptoms of asthma, with a reference standard of airway reversibility, ICS responsiveness and airway hyper-responsiveness. A range of cut-offs was not reported in these studies.</p> <p>5. The improvements in diagnostic accuracy were modest (or negative when considering the sum of sensitivity and specificity) and necessitate the usual trade-off between sensitivity and specificity. [...] However, it would seem that using a combination of tests may have additional benefits to using FeNO on its own.</p> <p><b>Diagnostik Kinder</b></p> <p>1. The cut-offs derived are generally lower in studies in children but with similar ranges of estimates of sensitivity and specificity.</p> <p>&gt;&gt; cut-off (highest sum of sensitivity and specificity):19 ppb and 21 ppb (heterogeneity in devices and reference standards); sensitivity: 49–86%, specificity: 76%-89%.</p>	zurückgestellt: mit Karrasch und Tang SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					>> cut-off (highest sensitivity): 5 to 20 ppb,sensitivity: 89%-94%,specificity: 14.1%-70% >> cut-off (highest specificity): 30 to 50 ppb;Sensitivity:20%-50%; specificity:92%-100%	
Li Z. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. Int J Clin Exp Med 2015;8(6):8516-24. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26309503">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26309503</a>	6	<p><b>1. Sensitivität:</b> moderate, 21 BS</p> <p><b>2. Spezifität:</b> moderate, 21 BS</p> <p><b>3. diagnostische Odds ratio:</b> moderate, 21 BS</p> <p><b>4. positive Likelihood ratio:</b> moderate, 21 BS</p> <p><b>5. negative Likelihood ratio:</b> moderate, 21 BS</p>	Ausgangspunkt: high, da nur Studien eingeschlossen sind, die als Vergleichsdiagnose verschiedene Tests, drei Ausnahmen (von 21, kein hohes Gewicht) - für alle EP: ausgeprägte Heterogenität	Suchzeitraum: 2015/12 nicht plausibel (2014/12?)	<p>1-5. Sensitivity for eNO in asthma diagnosis ranged from 0.26 to 0.91 in the twenty-one studies, and meta-analysis of sensitivity and specificity indicated a pooled sensitivity of 0.78 (95% CI 0.76 to 0.80, I<sup>2</sup>=94.7). Specificity ranged from 0.52 to 0.97 and meta-analysis showed a pooled specificity of 0.74 (95% CI 0.72 to 0.76, I<sup>2</sup>=94.7%). Positive Likelihood ratio (PLR) was 3.70 (95% CI 2.84 to 4.81, I<sup>2</sup>=86.2%) and negative likelihood ratio (NLR) was 0.35 (95% CI 0.26 to 0.47, I<sup>2</sup>=93.6%). Diagnostic OR was 11.37 (95% CI 7.54 to 17.13, I<sup>2</sup>=79.6%).</p> <p>The curves did not lie near the desired upper left corner, and the maximum joint sensitivity and specificity was 0.82, with an area under the curve (AUC) of 0.8428 (SEM 0.0225).</p>	<p>Suchzeitraum unrealistisch, bis Dez 2015, Veröffentlichung jedoch schon Juni 2015</p> <p><b>- Diagnostik:</b> Standard unterscheidet sich in eingeschlossenen Studien - keine Altersangaben in Baseline-Charakteristika oder Einschlusskriterien</p> <p><b>Case:</b> trotz 6/11, Zweifel an der methodischen Qualität, Einschlusskriterium war „Case-Control-Studies“ trotzdem diverse Überschneidungen zu Guo et al.</p> <p>zurückgestellt: mit Karrasch et al. und Tang et al. SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden</p>
Rix I. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. Am J Rhinol Allergy 2015;29(3):193-201. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25975250">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25975250</a>	6	<p><b>1. Montelukast (2 CT):</b> <b>Asthmamedikation: low</b> <b>Symptome an/in der Lunge: low</b></p> <p><b>2. Omalizumab (1 RCT):</b> <b>Asthmamedikation: very low</b> <b>Symptome an/in der Lunge: low</b></p> <p><b>3. Erythromycin (1</b></p>	Bewertung der Qualität durch Studienautoren - insufficient durch very low ersetzt - hier nur Darstellung der Bewertung für Asthmamedikation und Symptome an/in der Lunge	Suchzeitraum: 2013/10	<p>1. Montelukast significantly improved nasal outcomes (symptoms and endoscopy and CT results), pulmonary symptoms, and asthma medication intake, whereas no effect was seen on pulmonary function tests.</p> <p>2. Omalizumab significantly improved nasal Outcomes (symptoms and endoscopy and CT results) and QoL but did not significantly improve pulmonary outcomes (symptoms and function test results).</p> <p>4. Erythromycin improved nasal symptoms and was superior to FESS in relation to pulmonary outcomes (symptoms and function test results).</p> <p>5. In FESS trials, all nasal outcomes (symptoms and endoscopy and function test results) and QoL improved significantly. Ambiguous results were reported for pulmonary outcomes (symptoms,</p>	<p>Komorbidität: chronische Rhinosinusitis und nasale Polypen</p> <p>&gt;&gt;Included studies indicate that both medical interventions with systemic anti-inflammatory treatment and FESS improve nasal outcomes, but their efficacy in relation to the lower airways re-</p>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		<p><b>RCT):</b>  <b>Asthmamedikation: very low</b>  <b>Symptome an/in der Lunge: low</b>  <b>4. FESS (3 prospektive Kohortenstudien):</b>  <b>Asthmamedikation: low</b>  <b>Symptome an/in der Lunge: low</b></p>			function test results, and asthma medication intake).	mains unclear. However, with this systematic approach, we have highlighted that only a few good-quality studies of the treatment for CRSwNP with coexisting asthma exist[...].
<p>Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. 2013, DOI: NBK153714 [bookaccession].  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23946962">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23946962</a></p>	10	<p><b>1. Oral Selective Antihistamine Versus Oral LTRA (Montelukast):</b>                      - asthma medication use: moderate, 1 RCT                      - asthma symptom/ Fev1: very low, 1 RCT  <b>2. Intranasal Corticosteroid Versus Oral LTRA (Montelukast):</b>                      - asthma outcomes: very low, 1 RCT</p>	- Bewertung der Datenqualität von Autoren des HTA durchgeführt insuffizient durch very low ersetzt	Suchzeitraum: 2012/07	<p>1.                      - Asthma rescue medication use at 2-4 weeks: Moderate strength evidence for superiority of oral leukotriene receptor antagonist over oral selective antihistamine based on one trial with low risk of bias and precise results.                      - Other asthma outcomes (individual asthma symptoms, TASS, and FEV1) at 2-4 weeks: Evidence was insufficient to support the use of one treatment over the other based on one trial with low risk of bias and imprecise results. (S.65-.68)                      2.                      Individual nasal symptoms (congestion, rhinorrhea, sneezing, and nasal itch) and asthma outcomes (symptom-free days, albuterol-free days, morning and evening PEF, and asthma exacerbations) at 4 weeks: Evidence was insufficient to support one treatment over the other based on one trial with low risk of bias and imprecise results. (S. 97-99)</p>	>> effectiveness and adverse events of medication classes used to treat seasonal allergic rhinitis (SAR) in adolescents and adults, in pregnant women, and in children.
<p>Alshabanat A. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. PLoS One 2015;10(9):e0136065</p>	5		nicht relevant für Empfehlung, daher keine Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 2015/02	<p>- gepoolte Prävalenz des ACOS bei COPD-Patienten: 27% in Populationsbasierten Studien (95% CI: 0.16–0.38, p&lt;0.0001) und 28% in Krankenhausbasierten Studien (95% CI: 0.09–0.47, p = 0.0032)                      - Alter: 7 studies; ACOS subjects were younger than patients with only COPD, significant in five studies. 2 studies reported that ACOS patients were significantly older than patients with asthma alone with a mean (SD) age (in years) of 60.4 (11.3) and 61 (7) Vs. 54.9 (10.9) and 53 (13) (p&lt;0.001).                      - Geschlecht von ACOS-Patienten: Difference in prevalence of ACOS among COPD patients for males versus females was - 0.085 (95% CI: -0.178–0.008, p = 0.073)                      - Inanspruchnahme: 5 studies reported that patients with ACOS had more frequent exacerbations, hospitalizations, and emergency department visits in comparison to patients with COPD alone</p>	nur 5/11 Punkten im AMSTAR - wegen Relevanz und Alleinstellung Einschluss - 12 Querschnitts-, 5 Kohortenstudien

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					-LQ: quality of life of ACOS subjects was lower than COPD -weitere EP: Medikationsbedarf, Raucherstatus, LuFu	
Jia CE. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2013;131(3):695-703. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23058645">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23058645</a>	7		- keine Metaanalysen für diagnostische OR dargestellt, nicht ersichtlich, welche Studien einbezogen - kein Ausmaß der Heterogenität dargestellt, nur ob signifikante Heterogenität vorhanden ist  >> GRADE nur eingeschränkt durchführbar	Suchzeitraum: 2011/12	<u>ACT (summary sensitivity and specificity values)</u> - controlled: 0.77 (95% CI, 0.68-0.84) and 0.84 (95% CI, 0.74-0.91), - not well-controlled: 0.75 (95% CI, 0.63-0.83) and 0.82 (95% CI, 0.76- 0.87), - uncontrolled asthma: 0.49 (95% CI, 0.42-0.56) and 0.92 (95% CI, 0.86- 0.96) <u>ACQ (summary sensitivity and specificity values)</u> - not well-controlled asthma - ACQ-7: 0.74 (95% CI, 0.61-0.83) and 0.81 (95% CI, 0.72-0.88) - not well-controlled asthma - ACQ-6: 0.65 (95% CI, 0.52-0.76) and 0.90 (95% CI, 0.86-0.92) - The positive and negative likelihood ratios were generally all in the range of a small to-moderate effect, whereas the negative likelihood ratios of the ACQ for not well-controlled asthma and of the ACT for uncontrolled asthma would have a "tiny" effect for influencing posttest probability. <u>summary DORs and HSROC AUC values</u> > for ACT-mediated assessments: - controlled: 17.78 (95% CI, 11.07-28.56) 0.87 ± 0.02, - not well-controlled: 13.51 (95% CI, 8.49-21.48) 0.86 ± 0.02 - uncontrolled asthma: 11.33 (95% CI, 6.50-19.73), 0.69 ± 0.09 f. > not well-controlled asthma ACQ-7: DORs 12.41 (95% CI, 8.14-18.92), HSROC AUC values: 0.85 ± 0.03 > not well-controlled asthma ACQ-6: DORs 15.78 (95% CI, 10.71-23.25), HSROC AUC values: 0.90 ± 0.03, - no statistically significant differences between the ACT and ACQ (ACQ-7 and ACQ-6) for assessments of not well-controlled asthma (P=0.359 and P=0.102).  >>The ACT is preferable to the ACQ in clinical practice because the ACQ requires further cross-validation. Moreover, neither the ACT nor the ACQ is useful for the assessment of uncontrolled asthma.	- relationship between current asthma control (assessed ACT or ACQ) and future risk of asthma outcomes - diagnostic performances of both questionnaires across different countries, care settings, and ethnicities - which questionnaire is better for assessing asthma control in real-world settings <b>Subgruppenanalysen:</b> Settings, Race, Age, Asthma severity, Whether lung function was evaluated, Risk of bias, Reference standards, Prespecified or not, Inclusion/exclusion criteria 1, Asthma definition, Real-world study, On-site interview, ACT or ACQ, Developmental or cross-validation
McCallister JW. Sex differences in asthma symptom profiles and control in the American Lung Association Asthma Clinical Re-			- kein Systematischer Review - GRADE nicht durchführbar - Auswertung von Baselinedaten		<u>poorly-controlled participants</u> - men: diagnosed at an earlier age (16.4 ± 16.9 vs. 19.4 ± 16.6 years; p<0.001), lower BMI (28.7 ± 6.1 vs. 31.4 ± 8.7 kg/m <sup>2</sup> ; p<0.001); more frequent use of SABA: a lower mean % predicted post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> (85.2 ± 15.5 vs. 89.1 ± 15.0; p<0.01), no difference in bronchial hyper-responsiveness as defined by methacholine challenge.	- kein Systematischer Review, - Methodik: review of baseline data from 4 trials published by the ALA-

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>search Centers. Respir Med 2013;107(10):1491-500. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23972381">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23972381</a></p>					<p>- häufiger bei Frauen: gastroesophageal reflux disease (GERD) (26% vs. 20%; p=0.03), eczema (17% vs. 12%; p=0.04), sinusitis (44% vs. 29%; p&lt;0.001), allergy-exacerbated asthma symptoms (83% vs. 77%; p=0.01), treatment for exacerbation in last year (46% vs. 36%; p&lt;0.001). <u>controlled subjects</u> - Men: lower mean % predicted pre-bronchodilator FEV1 (89.4 ± 9.4 vs. 92.4 ± 10.7; p&lt;0.01), Frauen häufiger: sinusitis (36% vs. 18%; p=0.001). <b>Item responses to asthma questionnaires</b> <u>poorly-controlled population in AQLQ or Mini-AQLQ:</u> - overall asthma control: Frauen vs. Männer (mean ACQ 1.9 vs. 1.8; p=0.54) - häufiger bei Frauen: nocturnal awakenings, limitations in activities, shortness of breath, worse QOL on the mini-AQLQ (mean 4.5 vs. 4.9; p&lt;0.001 respectively), bothered by coughing (72% vs. 60%; p&lt;0.001), environmental triggers as dust (85% vs. 73%; p&lt;0.001), cigarette smoke (81% vs. 68%; p&lt;0.001), weather, air pollution (66% vs. 47%; p&lt;0.0001), limitations with activities, difficulty sleeping (57% vs. 48%; p=0.01). - adjusting for co-morbid conditions in women: shortness of breath, interference with sleep or social activities no longer significant. - häufiger bei Frauen: asthma-related symptoms with a lower mean score on the ASUI (0.73 vs. 0.77; p=&lt;0.0001); ebenfalls symptomorientierte Auswertung dargestellt <u>controlled population:</u> - mean score on the ACQ was similar for men and women (0.7 vs. 0.7; p=0.53) - no significant differences on sex-specific analyses of the individual item responses - similar AQOL on the mini-AQLQ mean 5.9 and 5.7 (p=0.09) in men and woman - häufiger bei Frauen: bothered by cigarette smoke (69% vs. 49%; p&lt;0.01), weather/ air pollution (36% vs. 21%; p=0.02), - häufiger bei Frauen im ASUI: asthma-related symptoms with a lower mean score of 0.87 vs. 0.90 (p=0.04), bothered by cough (46% vs. 33%; p=0.04). - adjusted for co-morbid conditions: no effect on the differences noted for individual item responses noted on the AQLQ, no longer statistical difference coughing in the on the ASUI (p=0.06).</p>	<p>ACRC to evaluate individual item responses to three standardized asthma questionnaires: - the Juniper Asthma Control Questionnaire (ACQ), - the multi-attribute Asthma Symptom Utility Index (ASUI), - Juniper Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (mini-AQLQ). Datenauswertung: - stratified by control status (controlled vs. poorly-controlled) - analyses including covariate adjustments were performed with logistic regression models - Age: 17–85; 70% women, <u>Funding:</u> NHLBI, ALA, GSK, Merck, Astra-Zeneca</p>
Engelkes M. Medication adherence and	6		Adherence and exacerbations	Suchzeitraum: 2014/01	<u>Association between exacerbation and objective adherence in paediatric studies</u>	Assoziation zwischen Adhärenz und akuter

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review. Eur Respir J 2015;45(2):396-407. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25323234">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25323234</a></p>			<p>- kein Pooling wegen zu starker methodischer Heterogenität &gt;&gt; GRADE wird durchgeführt, wenn aus Inhalten Empfehlung entstehen soll</p>		<p>- N=4: using refill data: the risk of asthma exacerbation was 21–68% lower for children who were more adherent to their asthma controller medication compared with those who were less adherent. - N=1: protective effect only if adherence was measured as controller-to-total ratio. In contrast, if adherence was measured as proportion of prescribed days covered (PPDC), lower PPDC was associated with lower emergency department/ hospitalisation exacerbations. - N=1: no significant differences between fluticasone and montelukast users (who were more adherent) in the frequency of asthma attacks requiring hospital admissions, acute office visits or emergency department visits, but found a significant difference in the amount of OCS, which was higher for fluticasone than for montelukast. - N=1: risk of being prescribed OCS in the year after first prescription of controller therapy was 2–43% higher in children with adequate MPR than those with inadequate MPR, although this difference was not statistically significant. <u>Association between exacerbation and objective adherence in adult studies (refill data)</u> - N=6: showed that better adherence was associated with a reduced risk of severe asthma exacerbations. - N= 4: reporting MPRs concluded that 25% increased adherence was associated with approximately 10% reduction in severe exacerbations (adjusted hazard ratio 0.89 [28], relative rate 0.75 [29], adjusted odds ratios 0.90 [32] and 0.86 33). - N=1:forLTRA users but not for ICS users. Interestingly showed, in ICS users, a 40% decreased risk of an emergency department visit/hospitalisation in adherent versus nonadherent elderly patients with chronic pulmonary illnesses, including asthma. In contrast, five cohort studies (q range 5–9) reported that the risk of OCS use and/or hospitalisation and/or ED visits <u>Association between exacerbation and other measures of objective adherence</u> -N= 3 (counting/ weighing pills and canisters(: one of these reported that adherence was associated with a reduced risk of asthma exacerbation - N=3 (paediatric; electronic device monitoring): association between low adherence and increased risk of severe asthma exacerbations, hospitalisations/ emergency department visits or OCS increased with better adherence. <u>Conclusion:</u> “Despite the limitations, in this review the majority of</p>	<p>Exacerbation <u>Measures of medication adherence</u> - 11: medication possession rate (MPR): number of days of medication supplied /number of days between the first and the last refill - 2: calculated a controller-to-total ratio - 1 : calculating a moving 6-month average ICS adherence for each day of follow-up. - 6: number of (requested) refills in a certain period to assess adherence. - 3: canister weighing/counting - 3: electronic monitoring via a specific device <u>ggf. interessant: Association between OCS courses and objective adherence</u> - N=7,(relation to the need for an OCS course as a separate outcome): in 4 (adult and child) the need for OCS courses was inversely related to the controller adherence rate; In 3 studies: association was not significant in one paediatric study, and in one paediatric and one adult study an opposite, nonsignificant trend was observed</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					the papers of good quality indicated that higher levels of adherence were associated with a reduced risk of severe asthma exacerbations. Adherence to asthma controller therapy was generally very low."	
Foot H. The necessity-concerns framework predicts adherence to medication in multiple illness conditions: A meta-analysis. Patient Educ Couns 2015. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26613666">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26613666</a>	7	- andere Form der Qualitätsbewertung - nicht studienspezifisch dargestellt - erscheint schlüssig--> daher trotzdem Einschluss  GRADE: Durchführung wenn aus Inhalten Empfehlung entstehen soll		Suchzeitraum: 2015/03	Stratifying the analysis by condition showed that the effect of necessity and concern beliefs on adherence varied in some conditions. Non-overlapping confidence intervals were observed for necessity beliefs in asthma and [...]. Specifically, the correlation was higher in studies conducted in asthma (COR = 0.33) and [...]. necessity: Studien: 7, n=1280; COR= 0.33, 95%CI 0.26–0.41 concerns: Studien: 6; n=1216 COR= - 0.19, 95% CI -0.28-- -0.08 necessity-concerns Differential: Studien:2; n=268 COR: 0.39; 95%CI 0.28–0.48  In studies conducted in asthma, there was a stronger overall effect size between necessity beliefs and medication adherence. This suggests that for these individuals, having a high score on the necessity subscale is a stronger correlate of adherence than the overall population.  <u>Conclusion:</u> "Given the multifactorial nature of adherence, our research suggests that necessity and concern beliefs about medicines are an important factor to consider when understanding reasons for nonadherence. We suggest that the differences in necessity effect size observed in asthma and the cardiovascular group compared to the overall effect size should be further investigated as it may affect the content of future tailored interventions designed to improve medication adherence."	This meta-analysis investigated whether necessity beliefs, concern beliefs and the necessity–concerns differential are associated with medication adherence on a population level. - asthmaspezifische Auswertung vorhanden (Tab. 5)
Worth A. Patient-reported outcome measures for asthma: a systematic review. NPJ Prim Care Respir Med 2014;24:14020. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24964767">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24964767</a>	6		- Bewertung mit GRADE erst, wenn entschieden, ob Informationen relevant für Empfehlung sind	Suchzeitraum: 1990-2012	<u>Instruments for use in adults with asthma</u> - AQLQ, mini-AQLQ: sufficiently well validated for use in clinical settings - Asthma Questionnaire and Marks Asthma Quality of Life Questionnaire: adequately developed, but quality appraisal unsatisfactory - St George's Respiratory Questionnaire: insufficient published data to appraise (performed well in appraisal of its psychometric properties) - Airways Questionnaire(short form) further validation before they can be recommended - Rhinasthma: is promising as a combined asthma/rhinitis	Fragebögen zur Lebensqualität und Asthmakontrolle - PROM=patient reported outcome measure - keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, jedoch der evaluierten Instrumente

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>PROM.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACT / ACQ (focus mainly on symptoms and/or functional status rather than how these affect the patient's personal perceptions of the impact of asthma on their quality of life): promising measures <a href="#">Instruments for use in children with asthma</a></li> <li>- weniger Instrumente vorhanden</li> <li>- pAQLQ: limited validation work published, addresses asthma-related QOL comprehensively, performance adequate.</li> <li>- Childhood ACT: it requires further validation work as there has been some debate regarding whether it estimates poorly controlled asthma accurately.</li> <li>- Childhood AQ: poorly validated and cannot be recommended.</li> <li>- PedsQL: diseasespecific modules, including one for asthma. Quality appraisal indicated that the development of the Generic Core Scales was adequate, but the performance was variable and the development and performance of the asthma module was less well described</li> <li><a href="#">Instruments for use with caregivers of children with asthma</a></li> <li>- PACQLQ: associated tool of AQLQ, measures parental QOL related to their child's asthma, Quality appraisal broadly positive, based on a limited amount of validation work</li> <li><a href="#">Generic tools</a></li> <li>- 28 generic tools: evaluated for use in people with asthma</li> <li>- 36-item Short Form Health Survey/SF-12: most commonly used</li> <li>- the The EQ-5D: allows comparisons of performance between different conditions, across services and between providers, and also facilitates cost effectiveness,</li> <li>- quality appraisal identified the 36-item Short Form Health Survey and EQ-5D as the most suitable generic measures in asthma.</li> </ul>	--> RS mit Autoren ist erfolg, nicht NVL-relevant, da keine Instrument zur Erhebung der LQ empfohlen werden soll
Silva N. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2015;15(3):499-519. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25651982">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25651982</a>	7	<p><a href="#">QoL in children &amp; adolescents with asthma</a></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>overall:</b> very low, 10 BS</li> <li>2. <b>physical functioning:</b> very low, 11 BS</li> <li>3. <b>psychological functioning:</b> very low, 10 BS</li> <li>4. <b>social functioning:</b> very low, 9 BS</li> <li>5. <b>school functioning:</b> <a href="#">QoL in parents of pediatric asthma patients</a></li> </ol>	<p>EP1 bis EP5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ausgeprägte Heterogenität</li> <li>- keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt</li> </ul> <p>zusätzlich EP5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Präzision nicht abgewertet, Effektschätzer schneidet zwar Nullwert, aber sehr hohe Fallzahl</li> </ul>	Suchzeitraum: 2014/01	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. The meta-analyses for overall QoL showed that children and adolescents with asthma had significantly lower QoL than their peers, with an MD of -7.48 (95% CI: -10.67 to -4.29, <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2=96%</math>, <math>n=18986</math>).</li> <li>2.-5. Pooled estimates for each core domain of pediatric QoL confirmed a decreased physical (MD = -9.36, 95% CI: -11.85 to -6.86, <math>p &lt; 0.001</math>; <math>n=17316</math>, <math>I^2=94%</math>), psychological (MD= -5.00, 95% CI: -7.17 to -2.82, <math>p &lt; 0.001</math>; <math>n=17116</math>, <math>I^2=84%</math>) and social functioning (MD = -3.76, 95% CI: -5.80 to -1.72, <math>p &lt; 0.001</math>; <math>n=16912</math>, <math>I^2=82%</math>) for pediatric asthma patients when compared to community/ healthy controls. No significant differences were observed for school functioning (MD = -4.44, 95% CI: -9.23 to 0.35, <math>p=0.07</math>; <math>n=12579</math>, <math>I^2=93%</math>).</li> </ol>	<p>objective:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- estimate the differences in QoL overall score and core domains {physical, psychological, social and school functioning; the latter only for pediatric patients) between 7- to 18-year-old children and adolescents with asthma, or parents of children and adolescents with</li> </ul>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		<p>6. <b>physical functioning</b>: very low, 3 BS            7. <b>overall</b>: very low, 3 BS            8. <b>psychological functioning</b>: 3 BS            9. <b>social functioning</b>: 2 BS</p>	<p>EP7: keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt            EP8/ EP9:            - ausgeprägte Heterogenität            - keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt            - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert, breites KI trotz hoher Fallzahl            EP10:            - keine graue Literatur recherchiert, keinen Funnelplot erstellt            - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert            &gt;&gt; Ausgangspunkt derzeit low, weil hauptsächlich Querschnittsstudien eingeschlossen, ggf. auf moderate ändern weil höherwertige Studiendesigns nicht angezeigt wären</p>		<p>6. The results from the meta-analysis showed that parents of pediatric asthma patients had significantly impaired physical functioning when compared to parents of community/healthy children and adolescents (MD= -10.15, 95% CI: -12.21 to -8.08, p&lt;0.001, n=7378, I<sup>2</sup>= 32%).            7-9. Conversely, pooled estimates indicated no significant differences for parents' overall QoL (MD = -4.09, 95% CI: -9.35 to 1,17, p = 0.13, n=7496, I<sup>2</sup>=93%), psychological functioning (MD= -6.60, 95% CI: -14.10 to 0.91, p = 0.08, n=7378, I<sup>2</sup>=94%) or social functioning (MD -1.84, 95% CI: -4.37/0.69, p = 0.15, n=7139, I<sup>2</sup>=29%).</p>	<p>asthma, and community/healthy controls.            - hauptsächlich Querschnittsstudien (4 Längsschnitt, 1 Fall-Kontroll-Studie)            - LQ in eingeschlossenen Studien mit verschiedenen Instrumenten erfasst  <b>Subgruppenanalysen:</b>            - Alter (Kinder/Jugendliche)            - Studienqualität            - Kontrollgruppe (healthy controls/ community)            - self report/ proxy-report</p> <p>zurückgestellt</p>
<p>Harnan SE. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. Health Technol Assess 2015;19(82):1-330.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26484874">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26484874</a></p>	9	<p><b>Management Erwachsene:</b>            1. Nutzung des Gesundheitssystems  <b>2. schwere Exazerbationen:</b> low, 4 RCTs            3 moderate bis weniger schwere Exazerbationen            4. kombinierte EP Exazerbation+Misserfolge            5. ICS-Gebrauch  <b>6. gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b></p>	<p><b>Management Erwachsene:</b>            EP2:            - ausgeprägte Heterogenität            - gepoolter Effektschätzer scheidet Nullwert            EP6:            - Heterogenität nicht angegeben            - Effektschätzer schneidet Nullwert            - oft unklares oder hohes RoB</p>	<p>Suchzeitraum: 2009-2013/09</p>	<p><b>Management Erwachsene</b>            2. Despite the high level of heterogeneity in study characteristics, an exploratory meta-analysis of the rates of major/severe exacerbations was performed. The pooled estimate of the rate ratio using random effects methods, was 0.94 (95% CI 0.66 to 1.34, I<sup>2</sup>=52%), with a p-value of 0.73. This indicated no difference between the two intervention groups in major or severe exacerbations.            6. 3 studies reported quality of life data (mAQLQ, AQLQ). An exploratory meta-analysis of the overall scores showed no effect, with a standardised mean difference of 0.00 (95% CI -0.20 to 0.20, I<sup>2</sup>=0).            7. Four studies reported data for asthma control. 3 reported no change in asthma control, whereas 1 reported a statistically significant difference in change in ACQ score from visit 2 to visit 6</p>	<p><b>FeNO Management bei Erwachsenen</b>            gleiche Arbeitsgruppe wie Essat et al. (ID 25094)            gleiche Methodik, aktuellerer Suchzeitraum bei ID 25094: trotzdem gleiche Einschlüsse            --&gt; Entscheidung für diese Arbeit, weil ausführlichere Darstellung und bessere AMSTAR-Bewertung            - keine Einschränkung</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		<p>low, 3 RCTs</p> <p><b>7. Asthmakontrolle:</b> k.A., 4 RCTs</p> <p><b>8. unerwünschtes Ereignis/Mortalität</b></p> <p><b>Management Kinder:</b></p> <p>1. Exazerbationen</p> <p><b>2. Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> low, 3 RCT</p> <p>3. kombinierte EP Exazerbation+Misserfolge</p> <p>4. ICS-Gebrauch</p> <p><b>5. gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b> low, 1 RCT</p> <p><b>6. Asthmakontrolle:</b> low, 4 RCTs</p> <p>7. Medikamentennutzung</p> <p><b>8. unerwünschtes Ereignis/ Mortalität: 1 RCT, moderate</b></p>	<p>EP7: - keine Metaanalyse durchgeführt, nur narrative Darstellung</p> <p><b>Management Kinder:</b></p> <p>EP2: - häufig unklares oder hohes Biasrisiko - Heterogenität zu stark für Pooling</p> <p>EP5: - unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl</p> <p>EP6: - in ¼ Studien häufig unklares oder hohes RoB - zu starke Heterogenität für Pooling</p> <p>EP8: - nur eine Studie, niedrige Fallzahl (534)</p>		<p>between the two trial arms. This matches the change seen in the AQLQ symptoms domain previously mentioned.</p> <p>8. No data were reported in the four studies for adverse events or mortality, although Calhoun et al. reported one unrelated adverse event (hip surgery) in the control arm.</p> <p><b>Management Kinder</b></p> <p>2. Three studies reported data on exacerbations resulting in OCS use. Two reported fewer OCS courses in the FeNO arm, but the difference between groups was not statistically significant in one study whereas significance was unreported in another study. One study reported similar numbers of OCS courses in both arms.</p> <p>5. This outcome was reported in only one study in abstract form and using an unknown tool. No conclusions can be confidently drawn from these data.</p> <p>6. Four studies provided some data on asthma control, none of which demonstrated any statistically significant effects favouring either the intervention or the control. With respect to additional medication use, three studies provided data and there did not appear to be a clear direction of effect within the data.</p> <p>8. One study reported no difference in adverse events between groups and no mortality was observed. The adverse events listed were disorders of the eyes, ears, nose and throat; gastrointestinal disorders; haematology disorders; infections; musculoskeletal symptoms; and skin symptoms.</p> <p><b>FeNo bei Älteren:</b></p> <p>In the absence of RCTs, five observational studies were included to gather evidence for the use of FeNO in the management of asthma in the elderly. No significant difference was found in the mean FeNO values, suggesting that FeNO is not a good marker of eosinophilic airway inflammation in elderly patients. This indicates that FeNO is unlikely to act as a useful test for the diagnosis of asthma in the elderly.</p>	<p>des Asthmaschweregrad</p> <p>- Erwachsene ≥ 18 J</p> <p>- Anwendung von FeNO, wie in ATS 2005</p> <p><b>FeNO Management bei Kindern</b></p> <p>gleiche Arbeitsgruppe wie Gomersal et al. (ID 25108)</p> <p>gleiche Methodik, aktuellerer Suchzeitraum bei 25108: trotzdem gleiche Einschlüsse --&gt; Entscheidung für diese Arbeit, weil ausführlichere Darstellung und bessere AMSTAR-Bewertung</p> <p><b>zurückgestellt: SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden</b></p>
<p>Petsky HL. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10</a></p>	8	<p><b>Management Erwachsene</b></p> <p>1. Anzahl der Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen: moderate 2 RCTs</p> <p><b>2. Anzahl von Exazerbationen:</b> moderate, 2 RCTs</p> <p><b>3. Symptomscore:</b> moderate, 2RCTs</p>	<p>Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt</p> <p><b>Erwachsene:</b></p> <p>EP3/EP6: Effektschätzer schneidet Nullwert, teilweise zusätzlich niedrige Fall-/Eventzahl</p>	Suchzeitraum: 2009/02	<p><b>Management Erwachsene</b></p> <p>1. Combined data from the two studies showed that the number of participants experiencing any exacerbations was not significantly different (P=0.76) between the FeNO group (27/100 95%CI 12-51) and clinical symptom group(30/100). Pooled OR estimate effect (random model) was 0.85 (95% CI 0.30 to 2.43, I2 = 63.9%, n=197).</p> <p>2. There was also no significant difference between the groups for the outcome of occurrence of any exacerbation in adults (MD -0.14; 95%CI -0.41 to 0.12, n=197), and there was no significant heterogeneity between studies.</p>	<p>- FeNO Management</p> <p>- HTA mit aktuellerem Suchzeitraum (2013) bereits vorhanden</p> <p>- alle eingeschlossenen Studien, bis auf de Jongste 2009 auch in HTA (25115) betrachtet</p> <p>- HTA schließt auch aktuellere Arbeiten ein</p>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
.1002/14651858.CDO06340.pub3/abstract		<p>4. Medikation</p> <p>5. FEV1%predicted at final visit</p> <p><b>6. FeNO at final visit:</b> moderate, 2RCTs</p> <p><b>Management Kinder/Jugendliche</b></p> <p><b>1. Anzahl der Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p><b>2. Anzahl von Exazerbationen:</b> moderate, 1 RCT</p> <p><b>3. Symptomscore:</b> moderate, 2 RCTs</p> <p>4. Medikation</p> <p>5. FEV1%predicted at final visit</p> <p><b>6. FeNO at final visit</b> (nur Metaanalyse dargestellt)</p>	<p><u>Kinder:</u></p> <p>EP 3: Effektschätzer schneidet Nullwert</p>		<p>6. At final visit there was no significant difference between the group's FeNO level, (SMD 0.03; 95% CI -0.25 to 0.31). The statistical heterogeneity for this outcome was <math>I^2 = 44\%</math> (<math>P=0.18</math>), and a random effects analysis yielded a wider confidence interval (SMD 0.03; 95% CI -0.34 to 0.41, <math>n=197</math>).</p> <p>3. There was no significant difference between groups for symptom scores (SMD -0.14; 95% CI -0.42 to 0.14, <math>n=197</math>).</p> <p><b>Management Kinder/Jugendliche</b></p> <p>1. Combination of data from the 4 studies found no significant difference between the groups (OR 0.75; 95% CI 0.55 to 1.01, <math>p=0,06</math>, <math>I^2=0</math>, <math>n=782</math>). In the symptom control group 36 people out of 100 had one of more exacerbations over the study period (children) over 26-52 weeks, compared to 30 (95% CI 24 to 36) out of 100 for the FeNO treatment group.</p> <p>2. For this outcome, data was only available from one study with no difference between the groups (MD -0.18; 95% CI -0.42 to 0.06, <math>n=546</math>).</p> <p>3. Data from two studies resulted in no significant difference between the groups for respiratory symptoms (SMD 0.04; 95% CI -0.11 to 0.20, <math>n= 331</math>).</p> <p>6. Metaanalyse: SDM -0,02, 95%CI -0,18-0,13, <math>n=635</math></p>	<p>-Review trotzdem extrahiert, da weitere/andere Endpunkte betrachtet wurden</p> <p><b>Subgruppenanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder vs. Erwachsene</li> <li>- Einschlusskriterien</li> <li>- Medikation</li> <li>- random effects-Modell, ITT, „strategy received“</li> </ul> <p>zurückgestellt: SR mit aktuelleren Suchzeiträumen vorhanden</p>
<p>Petsky HL.</p> <p>Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD011440. DOI: 0.1002/14651858.CD011440.pub2.</p> <p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011440.pub2/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011440.pub2/full</a></p>	11	<p><b>1. Anzahl der Patienten, die eine oder mehr Exazerbationen während der Studiedauer hatten:</b> moderate, 5 RCTs</p> <p>2. Anzahl der Exazerbation in 52 Wochen</p> <p><b>3. Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> low, 3 RCTs</p> <p>4. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern</p> <p>5. Objektive Parameter der Asthmakontrolle (FEV1, PEF, AHR)</p> <p><b>6. FeNO level:</b> moderate, 5 RCTs</p> <p><b>7. Symptome erfasst mit ACT:</b> low, 4 RCTs</p> <p><b>8. Symptome erfasst</b></p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet</p> <p>EP3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effektschätzer schneidet Nullwert</li> <li>- RoB in einer eingeschlossenen Studie häufig unklar, in einer weiteren unklar bis hoch</li> </ul> <p>EP6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effektschätzer schneidet Nullwert</li> </ul> <p>EP7</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effektschätzer schneidet Nullwert</li> <li>- häufig unklares/hohes RoB in eingeschlossenen Studien</li> </ul> <p>EP8:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effektschätzer</li> </ul>	Suchzeitraum: 2016/06	<p>1. Combined data showed that the number of participants experiencing an exacerbation was significantly lower (<math>P = 0.003</math>) in the FeNO group compared to the control (clinical symptom) group over the study period; pooled odds ratio (OR) (fixed-effect model) was OR 0.60 (95% CI 0.43 to 0.84; <math>n = 1005</math>; studies = 5, <math>I^2=13\%</math>). In the control group 149 out of 529 participants had at least one exacerbation over the study period, compared to 116 out of 539 for the FeNO group. The number needed to treat to benefit (NNTB) over 52 weeks was 12 (95% CI 8 to 32).</p> <p>3. Three studies reporting the use of oral corticosteroids could be combined in a meta-analysis, showing no significant difference between the groups (OR 0.86, 95% CI 0.50 to 1.48; <math>n = 495</math>; studies = 3; <math>I^2 = 0\%</math>).</p> <p>6. The forest plot showed no significant difference between the groups (standardised mean difference (SMD) -0.00, 95%CI -0.16 to 0.15; <math>n = 668</math>; studies = 5; <math>I^2 = 0\%</math>).</p> <p>7. Meta-analysis showed no significant difference between groups (MD-0.08, 95% CI -0.18 to 0.01; participants = 707; <math>n = 4</math>; <math>I^2 = 0\%</math>).</p> <p>8. Combined data from only two studies found no significant difference between groups for the AsthmaQuality of Life Questionnaire (AQLQ) (MD 0.00, 95% CI -0.10 to 0.10; <math>n = 621</math>, <math>I^2=0\%</math>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Aktualisierung des SR von Petsky et al. 2009</li> <li>- dieser jedoch als Basis genutzt</li> <li>- FeNO-Monitoring für Kinder wird folgen</li> <li>- Subgruppenanalyse</li> <li>- ICS in Kontrollgruppe</li> <li>- Spirometrie und PEF als zusätzliches Monitoring</li> <li>- Baseline-ICS</li> <li>- FeNO Cut-off</li> <li>- Sensitivitätsanalyse</li> <li>- RoB</li> <li>- Einschlusskritrien</li> <li>- Mediaktionsunterschiede in Kontroll- und Interventionsgruppe</li> </ul>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		mit AQLQ: low, 2 RCTs 9. ICS-Dosis bei letzter Untersuchung	schneidet Nullwert - häufig unklares/hohes RoB in eingeschlossenen Studien			- Random-Effects-Modell - strategy received
Petsky HL. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27825189">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27825189</a> .	11	1. Asthma exacerbations during follow-up defined as: 1.1 number of participants who had one or more exacerbation over the study period: moderate, 8 RCTs 1.2. number of exacerbations per 52 weeks (exacerbation rate): very low, 4 RCTs 1.3 severe exacerbations requiring oral corticosteroids: 1.4 severe exacerbation requiring hospitalisations: moderate, 6 RCTs 2. Objective measurements of asthma control (forced expiratory volume in one second (FEV1), peak flow, airway hyper-responsiveness). 3. FeNO level. 4. Symptoms: low, 2 RCTs 5. PACQLQ: 6. ICS dose at final visit: moderate, 3 RCTs	,- teilweise von Autoren bewertet  EP 1.3 und EP 1.4: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP 4: - starke Heterogenität - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP5: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2016/06	1.1. Combined data from eight studies showed that the number of participants experiencing an exacerbation was significantly lower (P = 0.0002) in the FeNO group compared to the control (clinical symptom) group over the study period (OR 0.58, 95% CI 0.45 to 0.75; n=1279; 8 studies; I2 = 7%). 1.2. Combined data from four studies for the outcome of exacerbation rate (over 52 weeks) found no differences between the groups (P = 0.09) (MD -0.37, 95% CI -0.80 to 0.06; n=736, I <sup>2</sup> =67%). 1.3. The meta-analysis showed a significantly fewer children (P = 0.001) in the FeNO group required rescue oral corticosteroids compared to the control group (OR 0.63, 95% CI 0.48 to 0.83; n=1169; 7 studies; I2 = 0%). 1.4. In the meta-analysis, there was no significant difference (P = 0.37) between groups; 20 children in the FeNO group versus 26 in the control group required hospitalisation (OR 0.75, 95% CI 0.41 to 1.36; n=1110; 6 studies; I2 = 0%). 4. Two studies reported ACT results; the meta-analysis showed no significant difference between groups (MD 0.14, 95% CI -0.18 to 0.47; 724 participants; 2 studies; I2 = 62%). 5. Combined data from three studies found no significant difference between groups for the PACQLQ (MD 0.09, 95% CI -0.08 to 0.27; n=380 participants, I2 = 0%).  Kommentar: Subgroup analysis: • basis for adjustment of ICS in the control group (guideline driven monitoring versus non-guideline driven); • use of spirometry or peak flow as an adjunctive monitoring tool for adjustment of medications versus non-use of spirometry or peak flow >> nicht durchgeführt • baseline ICS dose at commencement of intervention (low-medium (< 800 ig/day of budesonide equivalent) versus high dose (800 ig/day or more of budesonide equivalent));	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• FeNO cut-offs for adjustment of medications (20 parts per billion (ppb) or less versus more than 20 ppb);</li> <li>• FeNO cut-offs, based on presence of atopy.</li> </ul> Sensitivity analysis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 'Risk of bias'</li> <li>• Variation in the inclusion criteria.</li> <li>• Differences in the medications used in the intervention and comparison group.</li> <li>• random-effects vs. fixedeffect model.</li> <li>• by 'strategy received'</li> </ul>	

### Primärstudien – Anwendung des Reversibilitätstestes

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität
Luisi F. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. J Bras Pneumol 2012;38(2):158-66.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576422">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576422</a>	n=96 Alter: Mittelwert: 10,6 +/-2,6 männlich: 54,1% atopische Erkrankung: 92,7% Diagnosekriterien: history of wheezing or recurrent cough in the last 12 months, asthma medication in the last 12 months and having previously been diagnosed with asthma Behandlung: All patients were currently using ICS or a combination of ICS and LABA Land: Brasilien <b>Ziele/ Fragestellung:</b> 1. to estimate the proportion of patients with impaired pulmonary function who were unresponsive to treatment 2. to describe the phenotypic characteristics of the sample, particularly the presence or absence of atopy. <b>Einschlusskriterien:</b> - 5-17 Jahre - Diagnose: "persistierendes" Asthma <b>Ausschlusskriterien</b> - intermittent asthma; other associated chronic lung diseases - experienced an exacerbation of asthma or allergic rhinitis in the last 15 days - acute airway infection in the last 15 days; - OCS in the last 2 weeks - SABA 4 h before the test - LABA 12 h before the test - born at a gestational age < 37 weeks - heart disease or neurological disease;	mild persistent asthma: 28.1% moderate persistent asthma:57.2% severe persistent asthma: 14.5%  <b>baseline spirometry:</b> - significant differences between the patients with moderate asthma and those with severe asthma in terms of FEV1 and FVC (p = 0.003 and p = 0.005, respectively). - no significant differences among the groups regarding the remaining pulmonary function indices (Table 1). <b>Ergebnisse im Reversibilitätstest:</b> - In 35% of the study participants revealed pulmonary function impairment. - In 8.3%, pulmonary function values did not return to the normal range even after the 10-day course of treatment (use of an OCS in combination with a β2 agonist). >> In this subgroup of patients (n = 8), the mean age was 12.0 ± 2.1 years, and there was a predominance of the following: moderate and severe cases (87.5% vs. 72.0% in the sample as a whole); history of hospitalization for AVB (87.5% vs. 66.0%); and atopy (100% vs. 92.0%). All of the patients with treatment-resistant impaired pulmonary function were atopic.	Studientyp: Querschnittstudie Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: n.a. Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: nein Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben: ja  Referenztest: n.a.  Interessenkonflikte beschrieben: nein Sponsoring beschrieben: ja

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- presenting with immunodeficiency</li> <li>- unable to perform the test properly.</li> </ul> <p><b>Messungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anthropometrische Messungen</li> <li>- klinische Untersuchung</li> <li>- Reversibilitätstest (mit SABA, bei Nichtansprechen mit SABA+OCS)</li> <li>- Prick-Test</li> <li>- ISAAC-Fragebogen</li> </ul> <p><b>Dosierungen in 2. Durchführung des Reversibilitätstests für 10d:</b></p> <p>SABA: albuterol aerosol, 2 puffs, 4 times a day OCS: prednisone, 2mg • kg<sup>-1</sup> • day<sup>-1</sup> maximum dose, 40 mg/day</p>		
<p>Broekhuizen BD. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. Ann Fam Med 2011;9(2):104-9. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403135">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403135</a></p>	<p>n= 233 Alter: &gt;50 Jahre</p> <p><b>Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- to quantify the added diagnostic value of this test treatment (OCS) in a large primary care population of patients with complaints of cough</li> </ul> <p><b>Untersuchungen:</b> history, physical examination, spirometry, whole body plethysmography</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b> cough lasting 14 d or longer Alter: &gt;50 Jahre</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> known COPD or asthma, physician-suspected pneumonia, terminal illness.</p> <p><b>Durchführung des Tests:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prednisolone 30 mg to take once/day for 14 d</li> <li>- spirometry on the day before the start of the 14-day prednisolone test, as well as 14 d later.</li> </ul> <p>- <b>Messungen:</b> FVC, FEV1, and the FEV1/FVC ratio after bronchodilation with 400 µg of salbutamol</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- instructed not to use inhaled medication on the days of spirometry</li> </ul> <p><b>Diagnose Asthma:</b> required recurrent episodes of wheezing, cough, or dyspnea, as well as an increase of FEV1 of more than 200 mL or more than 12% of baseline after bronchodilation. Primäres Outcome: postbronchodilator FEV1</p>	<p>The proportion of responders to the prednisolone test was 23% in patients with COPD, 4% in patients with asthma, 7% in patients with both asthma and COPD, and 11% in those without asthma or COPD (P = .04).</p> <p><b>COPD:</b> The positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the prednisolone test for COPD were 50% and 70%, respectively. Being a responder to the prednisolone test was associated with the presence of COPD (OR = 2.4; 95% CI, 1.1-5.2). After adjustment for age, sex and current smoking, OR = 2.0 (95% CI, 0.8-5.0) (Table 3). The ROC area of the model including age, sex, and current smoking was 0.78 (95% CI, 0.72-0.85), and the ROC area of the model also including the prednisolone test was 0.79 (95% CI, 0.72-0.85).</p>	<p>Studientyp: diagnostische Studie, prospektives Design Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben: ja Referenztest: expert panel determined the presence or absence of COPD and asthma based on an extensive diagnostic workup Interessenkonflikte beschrieben: ja Sponsoring beschrieben: ja</p>
<p>Riano Perez A. Clinical significance of the oral corticosteroid reversibility test in asthma with fixed airflow obstruction. Arch</p>	<p>n= 122 Alter: 57,51± 11,74 Jahre weiblich: 50% Land: Spanien</p>	<p><b>Baselinecharakteristika der Patienten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht allergisches Asthma: 66,7%</li> <li>- Eosinophile im Blut ≥ 3%: 90%</li> <li>- bestehende Medikation: ICS+LABA</li> <li>- Mean FEV1 was 52.14% predicted</li> </ul>	<p>in Handsuche identifiziert - Letter to the editor - preliminary study</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität
<p>Bronconeumol. 2017;53:40. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/?term=27484463">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/?term=27484463</a></p>	<p><b>Ziel:</b> Spanish Guidelines for the Management of Asthma (GEMA) include the oral corticosteroid test (OCT) in the diagnosis of asthma with bronchial obstruction and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), the most appropriate methodology for performing this test and its clinical utility remain unknown.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b> k.A <b>Ausschlusskriterien:</b> k.A <b>Durchführung des Tests:</b> - OCT deflazacort 30 mg/3–4 weeks - OCT was considered positive when response was at least partial.</p>	<p>- positive bronchodilator test (BDT): 58% - late-onset eosinophilic asthma: 77% - smoked &gt;10 pack-years: 36%</p> <p><b>Ergebnisse im Reversibilitätstest:</b> - complete response (normalization of FEV1) with OCT: 27% - partial response (improvement of FEV1 <math>\geq</math> 200 ml compared to previous post-bronchodilator FEV1): 36% - non-significant response: 37%</p> <p><b>Subgruppen:</b> - Of the 10 current or former smokers with eosinophilia, 3 did not respond to the test, suggesting a diagnosis of ACOS.</p> <p><b>Vergleich zu anderen Testverfahren:</b> - unrelated to the BDT (<math>p=0.96</math> (Fisher test)) - weak correlation with FENO values (<math>r=0.436</math>; <math>p=0.05</math>) and with the number of eosinophils in peripheral blood (<math>r=0.547</math>; <math>p=0.01</math>). - FEV1 improved by 487 ml and the asthma control test score rose from 17.38 to 21.29 after a follow-up of 32.55 (<math>\pm 12.67</math>) months and successive therapeutic modifications that did not include oral corticosteroids. - strong correlation between OCT and FEV1 improvement during follow-up (<math>r=0.794</math>; <math>p&lt;0.001</math>)</p> <p><b>Conclusion:</b> In short, this preliminary study suggests that the OCT measures a different type of bronchodilation than the BDT, and that responders show improvements in long-term lung function after therapeutic intensification.</p>	<p>- keine komplette Beschreibung der Studie</p>

## Gezielte Suche: AHRQ

Wang Z. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00013-I). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research>

AMSTAR-Bewertung	y-y-y-y-y-y-y-ca (10/11)
Suchzeitraum	04/2017
Fragestellungen	<p>KQ 1a-d: individuals ages 5 and older:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KQ 1a: diagnostic accuracy of FeNO measurement(s)</li> <li>• KQ 1b: clinical utility of FeNO measurements in monitoring disease activity</li> <li>• KQ 1c: clinical utility of FeNO measurements to select medication options</li> <li>• KQ 1d: clinical utility of FeNO measurements to monitor response to treatment</li> <li>• KQ 1e: how accurate is FeNO testing in predicting the future development of asthma at age 5 and above ( in children ages 0-4 years with recurrent wheezing)</li> </ul>

**Wang Z. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00013-I). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research>**

Charakteristika des systematischen Reviews

Population:

- KQ 1a:  $\geq 5$  years suspected to have asthma (experience wheezing with respiratory tract infections)
- KQ 1b-d:  $\geq 5$  years with asthma (all levels of severity)
- KQ 1 e: 0-4 years with recurrent wheezing episodes at the time of testing but outcome ascertained at  $\geq 5$

Intervention:

- FeNO measurement

Vergleich:

- KQ 1a: Standard diagnostic (by health care providers based on history, clinical course and the available tests)
- KQ 1b: Standard monitoring methods (by health care providers based on history, clinical course and the available tests)
- KQ 1c: Selection of medications by health care providers based on history, clinical course and the available tests
- KQ 1d: Response to treatment as determined by health care providers based on history, clinical course and the available tests
- KQ 1e: Diagnosis of asthma and Asthma Predictive Index

Studientyp:

- jeglicher Studientyp, jegliche Dauer

Ergebnisse

KQs1a:

- 43 studies (Non-RCTs)
- diagnostic accuracy varies with FeNO level used for diagnosis.
- Sensitivity and specificity per cutoff (SOE: Moderate):
  - $<20$  ppb (0.79, 0.72),
  - 20-30 ppb (0.64, 0.81),
  - 30-40 ppb (0.53, 0.84),
  - $\geq 40$  ppb (0.41, 0.94).
- Depending on the FeNO cutoff, posttest odds of having asthma given a positive FeNO test result increased by 2.80 to 7.00 fold. (SOE: Moderate).
- In steroid-naïve asthmatics, FeNO had the highest accuracy at cutoffs of  $<20$  ppb compared to all patients included in the main analysis (sensitivity 0.79; specificity 0.77; DOR 12.25).
- Diagnostic accuracy:
  - higher in nonsmokers (vs. smokers)
  - higher in children (vs. adults).

KQs1b:

- 58 studies (7 RCTs, 51 Non-RCTs)
- adults ( $>18$ y) and children (5 -18): FeNO levels weakly associated with asthma control (by ACQ and ACT). association can be further attenuated in those who smoke, pregnant or are on ICS. (SOE: Low)
- adults ( $>18$ y) and children (5 -18y): FeNO levels have a weak association with the risk of subsequent and prior exacerbations. (SOE: Low) The association between FeNO levels and exacerbation risk is likely increased in individuals (ages $>5$  years) with atopy. (SOE: Low)

**Wang Z. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. Comparative Effectiveness Review No. 197 (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00013-l). AHRQ Publication No.17(18)-EHC030-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2017. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nitric-oxide/research>**

- adults (>18y) and children (5 -18y) with acute asthma exacerbations: FeNO levels do not correlate with exacerbation severity and were poorly reproducible. (SOE: Low)
- children (5 – 12 y) and adolescents (13 – 18y): FeNO levels were inversely associated with adherence to asthma medications (mainly ICS). (SOE: Low)

**KQs1c:**

- 24 studies (14 RCTs, 10 Non-RCTs)
- adults (>18 y) and children (5-18 y), using asthma management algorithms that incorporate FeNO testing: reduced the risk of exacerbations (SOE: High), and possibly the risk of exacerbations requiring OCS (SOE: Moderate), but did not affect other outcomes such as hospitalization, quality of life, asthma control, or FEV1% predicted.
- Management algorithms that incorporate FeNO testing: may be associated with a modest reduction in medical expenses, compared to management approaches that do not include FeNO testing.
- FeNO testing can identify patients who are more likely to respond to ICS (SOE: Low).

**KQ1d:**

- 41 studies (20 RCTs, 21 Non-RCTs)
- FeNO levels are reduced when patients with asthma take ICS, LTRA or omalizumab.
- FeNO levels are not reduced when patients with asthma take LABA.
- FeNO predicts exacerbations in patients undergoing ICS reduction or withdrawal, but FeNO alone is likely insufficient and its ability to predict exacerbations can be substantially enhanced by clinical measures (e.g. ACT).

**KQ 1e:**

- 9 studies (9 Non-RCTs)
- unclear whether FeNO testing in children (0-4 y) with symptoms suggestive of asthma can predict a future asthma diagnosis (SOE: insufficient).
- results of FeNO testing in children ( 0-4 y) correlate well with the Asthma Predictive Index and wheezing (SOE: Low).
- FeNO levels are higher in patients with current or persistent wheezing (vs. those with no or transient wheezing; respectively). This association is also observed in infants with atopy or eczema.

**Von Autoren eingebrachte Studien**

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Hautmann H, Jorres RA. Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. Dtsch Arztebl Int 2015 Jun 12;112(24):405-	<p><b>Fragestellung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- determine the addeddiagnostic value of sRAW in bronchial challenge testing in patients who presented to a specialist chest physician for the first time for the purpose of routine diagnostic evaluation of suspected bronchial asthma</li> </ul> <p><b>Design:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prospective diagnostic study</li> <li>- Whole-body plethysmography (WBP) with bronchial challenge testing as well as a bronchodilation test in 400 patients with suspected asthma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prevalence of asthma in 302 patients: was 27.5%.</li> <li>- sensitivity of WBP with sRAW for asthma: 95.2% (95% CI 88.3%–98.1%)</li> <li>- its specificity 81.7% (95% CI 76.1%–86.3%).</li> <li>- sensitivity of FEV1 44.6% (95% CI 34.4%–55.3%)</li> <li>- its specificity 91.3% (95% CI 86.6%–94.4%).</li> <li>- NPV of WBP with sRAW: 97.8% (95% CI 94.5%–99.1%)</li> <li>- NPV of FEV1: 81.3% (95% CI 76.0%–85.7%).</li> <li>- PPV of WBP with sRAW: 66.4% (95% CI 57.5%–74.2%)</li> <li>- PPV of FEV1 66.1% (95% CI 53.0%–77.1%)</li> </ul>	<p>Kohortenstudie</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben: ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: nein</p> <p>Statistische Methoden beschrieben: ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja</p> <p>potentielle Confounder erhoben: nein</p> <p>Limitationen/Confounder diskutiert: ja</p>

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
11.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- from June 2010 to October 2011.</li> <li>- The bronchial provocation test was considered positive if the FEV1 fell by at least 20% and/or the airway resistance doubled, with an increase of the sRAW to at least 2.0 kPa x s and/or of the RAW to 0.5 kPa x s/L.</li> </ul>		<p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: nicht vorhanden</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben: ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen: nein</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja</p> <p>Statistische Methoden beschrieben: ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja</p> <p>potentielle Confounder erhoben: ja</p> <p>Limitationen/Confounder diskutiert: teilweise</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja</p> <p>Quadas-2: low-unclear-low-unclear</p>
<b>Eosinophile im Blut</b>			
<p>Price DB. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med 2015;3(11):849-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/?term=26493938">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/?term=26493938</a></p>	<p><b>Untersuchung des Zusammenhangs zwischen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der Eosinophilen im Blut und schweren Asthmaexazerbationen</li> <li>- Asthmakontrolle innerhalb des Folgejahrs</li> </ul> <p><b>Population:</b> Patienten mit Asthma, Alter: 12-80 J.</p> <p>retrospektive Kohortenstudie; Routine-/ Sekundärdatenanalyse (UK 1990-2013)</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12-80 Jahre</li> <li>- Diagnose Asthma</li> <li>- Datenerfassung ein Jahr vor und nach Eosinophilenbestimmung</li> <li>- eine valide Messung der Eosinophilen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COPD oder andere respiratorische Erkrankungen</li> <li>- Pat. mit Eosinophilenzahl &gt; 5000/μL</li> </ul> <p>Analysezeitraum pro Patient: 2 aufeinanderfolgende Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1. Jahr: Baseline-Erhebungszeitraum inkl. Indexdatum (Eosinophilenbestimmung)</li> <li>- 2. Jahr: Ergebnismessung</li> </ul> <p><b>Gruppeneinteilung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kohorte 1: ≤ 400 Eosinophile/μL</li> <li>Kohorte 2: &gt; 400 Eosinophile/μL</li> </ul> <p>primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwere Asthmaexazerbation &gt;&gt; definiert als:</li> </ul>	<p><b>relevante Baselinecharakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>n= 130248</li> <li>- 52% der Asthmapatienten ohne weitere respiratorische Erkrankung erhielten Messung der Eosinophilen im Blut in Anamnese</li> <li>- höhere Krankheitslast (häufiger schwere Exazerbationen)</li> <li>Eosinophile im Blut: 16% &gt; 400/μL; 84% ≤ 400/μL, Median: 200/μL (IQR 120-340)</li> <li>Charakteristika von Patienten mit Werten &gt;400/μL: häufiger Rhinitis, Ekzeme, erhielten mehr Asthmatherapie, höhere Exazerbationsraten im Baseline-Erhebungsjahr</li> <li>Outcomebetrachtung bei Eosinophilen &gt;400/μL: <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufiger Exazerbationen (nichtadjustiertes RR= 1,30; 95% CI 1,25-1,35)</li> <li>- häufiger akute respiratorische Ereignisse (nichtadjustiertes RR= 1,19; 95% CI 1,15-1,23)</li> <li>- Asthma seltener kontrolliert (nichtadjustiertes OR=0,84; 95%CI 0,82-0,87 für Risikodomäne; OR=0,79; 95%CI 0,76-0,81 für overall asthma control)</li> </ul> </li> <li>Adjustierungen (Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Charlson-Komorbidität-Score: <ul style="list-style-type: none"> <li>- höhere Raten für Exazerbationen (RR= 1,42; 95% CI 1,36-1,47) und akute respiratorische Ereignisse bei höherer Eosinophilenzahl</li> <li>- seltener kontrolliertes Asthma</li> </ul> </li> </ul>	<p>Patientencharakteristika beschrieben: ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen: häufig nicht</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja</p> <p>Statistische Methoden beschrieben: ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja</p> <p>potentielle Confounder erhoben: teilweise ja/ teilweise nicht möglich (Verwendung von Routinedaten)</p> <p>Limitationen/Confounder diskutiert: ja</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja</p> <p>Funding: Teva Pharmaceuticals</p>



Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- asthmabezogene Hospitalisierung, Inanspruchnahme von ER, oder OCS-Nutzung</li> <li>- Asthmakontrolle &gt;&gt; definiert als:</li> <li>- risk domain asthma control: Abwesenheit von akuten respiratorischen Ereignissen oder asthmabezogener ambulanter Inanspruchnahme</li> <li>- overall asthma control: zusätzlich zu eben genannten Verbrauch der Bedarfsmedikation ermittelt</li> <li>- Erfassung der Asthmakontrolle mit Befragung in ausgewählter Subgruppe (10,4%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kaum Effekt auf Ergebnisse durch zusätzliche Adjustierung für Komorbiditäten (Rhinitis, Exzeme) oder Infektionen des Respirationstraktes</li> <li>&gt;&gt; schwächere Assoziationen, wenn Cut-off niedriger angesetzt wird</li> <li>multivariate Analyse der Baselinecharakteristika, die mit Eosinophilenzahl &gt; 400/μL assoziiert sind:</li> <li>- junges Alter, männliches Geschlecht, niedriger BMI, Nichtraucher, allergische und nicht-allergische Rhinitis, nasale Polypen, Exzeme, schwere Exazerbationen in Vergangenheit, Stufe 1 und 4 analog BTS/SIGN</li> </ul>	
<p>Vedel-Krogh S. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. Clin Chem 2017;63(4):823-32. DOI: 10.1373/clinchem.2016.267450.</p>	<p>Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tested the hypothesis that high blood eosinophil and neutrophil counts are both associated with the risk of asthma exacerbations among individuals with asthma from the general population.</li> </ul> <p>Methodik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Copenhagen General Population Study : n = 81351</li> <li>- included 4838 with self-reported asthma.</li> <li>- recorded baseline blood eosinophil and neutrophil counts, and asthma exacerbations during follow-up in 2003-2011</li> <li>- defined as moderate (short-course treatment of prednisolone) or severe (hospitalization).</li> </ul>	<p>multivariable-adjusted incidence rate ratios (IRRs):</p> <p>for individuals with blood eosinophil counts &gt;0.29 × 10<sup>9</sup>/L (highest tertile) vs individuals with blood eosinophil counts &lt;0.18 × 10<sup>9</sup>/L (lowest tertile):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1.28 (95% CI, 1.06-1.55) for moderate exacerbations</li> <li>- 1.55 (1.20-2.00) for severe exacerbations</li> </ul> <p>For blood neutrophils, the multivariable-adjusted IRRs for individuals with blood neutrophil counts &gt;4.85 × 10<sup>9</sup>/L (highest tertile) vs individuals with blood neutrophil counts &lt;3.77 × 10<sup>9</sup>/L (lowest tertile):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2.14 (1.74-2.63) for moderate exacerbations</li> <li>- 1.18 (0.89-1.55) for severe exacerbations.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blood eosinophil and neutrophil counts interacted on moderate exacerbations (P = 3 × 10<sup>-4</sup>), but not on severe exacerbations.</li> </ul>	<p>Kohortenstudie</p> <p>Patientencharakteristika beschrieben: ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: nein</p> <p>Statistische Methoden beschrieben: ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja</p> <p>potentielle Confounder erhoben: nein</p> <p>Limitationen/Confounder diskutiert: ja</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: S. Vedel-Krogh, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen; B.G. Nordestgaard, Lundbeck Foundation</p>
<b>Diagnosesicherheit</b>			
<p>Shawn D. Aaron. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. Canadian Respiratory Research Network. JAMA. 2017 Jan 17;317(3):269-279. doi: 10.1001/jama.2016.19627.</p>	<p><b>Fragestellung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- whether diagnosis of current asthma could be ruled out and asthma medications safely stopped in randomly selected adults with physician-diagnosed asthma</li> </ul> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adult participants, history of physician-diagnosed asthma within the past 5 years</li> <li>- Exclusion: long-term OCS or unable to be tested using spirometry</li> </ul> <p><b>Design:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prospective, multicenter cohort study (10 Canadian cities) 01/ 2012-02/2016.</li> <li>- diagnosing physician: how diagnosis of asthma was originally made</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Of 701 participants (mean [SD] age, 51 [16] years; 467 women [67%]), 613 completed the study</li> <li>- Current asthma: ruled out in 203/613 participants (33.1%; 95%CI, 29.4%-36.8%).</li> <li>- 12 participants (2.0%) : serious cardiorespiratory conditions misdiagnosed as asthma</li> <li>- additional 12 months of follow-up, 181 (29.5%; 95%CI, 25.9%-33.1%) continued to exhibit no clinical or laboratory evidence of asthma.</li> <li>- Participants in whom current asthma was ruled out, compared with those in whom it was confirmed, were less likely to have undergone testing for airflow limitation in the community at the time of initial diagnosis (43.8% vs 55.6%, respectively; absolute difference, 11.8%; 95%CI,</li> </ul>	<p>Patientencharakteristika beschrieben: ja</p> <p>ausbalanciert zwischen den Gruppen: ja (Ausnahme: Raucher-Status)</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja</p> <p>Statistische Methoden beschrieben: ja</p> <p>angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja</p> <p>potentielle Confounder erhoben: ja</p> <p>Limitationen/Confounder diskutiert: teilweise</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja (supported by grant MOP-115073 from the Canadian Institutes of</p>

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 701 of 1026 potential participants (68.3%) enter study.</li> <li>- home PEF and symptom monitoring, spirometry, and serial bronchial challenge tests, and participants using daily asthma medications had their medications tapered off over 4 study visits.</li> <li>- Participants (diagnosis of current asthma was ultimately ruled out) followed up with repeated bronchial challenge tests over 1 year.</li> </ul> <p>EXPOSURE: Physician-diagnosed asthma established within the past 5 years.</p>	2.1%-21.5%.	Health Research. Methapharm Inc supplied provochole; Trudell Medical International Inc supplied peak flow meters; and ASDE Survey Sampler Inc organized the random digit dialing)
<b>FeNO</b>			
<p>Price DB. 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. Lancet Respir Med 2018; 6(1):29–39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29108938">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29108938</a>.</p>	<p><b>Studiencharakteristika:</b> n = 294 Baseline-Charakteristike ausgeglichen bis auch Geschlecht und Raucherstatus</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: 18-80 y</li> <li>- non-specific respiratory symptoms (Cough and/or wheeze and/or chronic dyspnoea for ≥ 6 weeks prior to visit 1)</li> <li>- visit 1: FEV1 &lt; 90% predicted; need to show a reversibility to SABA of &lt; 20% or within previous year.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patient has ever been diagnosed with asthma</li> <li>- received OCS, ICS, LTRA or LABA 4 weeks prior visit 1</li> <li>- significant chronic respiratory disorder other than asthma</li> </ul> <p>- visit 1: asymptomatic (ACQ7 &lt; 1) for patients with normal FeNO value (≤ 25 ppb) or ACQ7 &lt; 0.75 for patients with FeNO value &gt; 25 ppb</p> <p><b>Durchführung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- visit 1: Screening (Baseline-FeNO, Lungenfunktion, ACQ etc)</li> <li>- visit 2: eligibility confirmed; patients randomly assigned to ICS-group or the placebo group</li> <li>- visit 3: 4-week treatment period, final outcome measures assessed</li> </ul> <p><b>Statistik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- per-protocol set (n = 214)</li> <li>- main analysis population (n= 259)</li> <li>- multiple linear regression to evaluate the difference in gradients</li> </ul>	<p><b>Ergebnisse (primärer EP):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline to end of treatment period: ACQ7 improved by 0,29 points (0,08–0,49) in the ICS-group compared with that in the placebo group (models adjusted for baseline FENO and smoking status)</li> <li>- baselinehigh FENO category: adjusted treatment effect significant and clinically relevant (mean change in ACQ7 of 0,49 points (0,14–0,84))</li> <li>- normal and intermediate category: no significant treatment effects</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear (Drop out nicht ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unclear (Geschlecht und Raucher-Status unausgeglichen) Interessenkonflikte/ Sponsoring: Opri, Circassia, TEVA)</p> <p>Blockrandomisierung (nach Baseline-FeNO-Kategorien)</p>

Autor/Titel	Studiendesign	Ergebnisse	Methodische Qualität
<p>Murray C. Diagnosis of asthma in symptomatic children based on measures of lung function: An analysis of data from a population-based birth cohort study. The lancet child &amp; adolescent health 2017; 1(2):114–23. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30008-1. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29034296">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29034296</a>.</p>	<p><b>Studiencharakteristika:</b> - population-based birth cohort study - initial analysis: uses the whole population (n= 630) - NICE algorithm: follow-up at age 13–16y from participants who reported respiratory symptoms (not on ICS)</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b> - Alter: 13-16</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> - follow-up nicht vollständig durchgeführt - possible asthma</p> <p><b>Durchführung:</b> - validated questionnaire - spirometry (n=630; 82%), BD reversibility (n=624; 81%), FENO (n=485; 63%); all 3 measurements (481; 62%)</p> <p><b>Statistik:</b> - variables in algorithm assessed with sensitivities, specificities, PPV, NPV, AUC (Among participants, excluding possible asthma) - multivariable logistic regression: predictors, to investigate the importance of the considered variables</p>	<p><b>Ergebnisse (ausgewählt):</b> - FEV1:FVC was less than 70% in ten (2%), of whom two (20%) had current asthma. - reversibility was positive in 54/ 624 (9%) of whom 12 (22%) had current asthma. - FENO was <math>\geq</math> 35 ppb in 115/485 (24%), of whom 29 (25%) had current asthma. - 4/56 children with current asthma had positive results for all three tests - 24/56 (43%) of the children with current asthma were negative on all three tests. - multivariable logistic regression models: FEV1:FVC (p=0,0075) and FENO (p&lt;0,0001), but not reversibility (p=0,97), were independently associated with asthma - Among children who reported recent symptoms, the diagnostic accuracy of the algorithm was poor.</p>	<p>Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: unklar Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): teilweise potentielle Confounder erhoben: teilweise Limitationen/Confounder diskutiert: ja Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja QUADAS-2: low-unclear-high-low</p> <p>Charakteristika der Studienpopulation: Alter, Geschlecht ausgeglichen; Ergebnisse der diagnostischen Test können nicht ausgeglichen sein, da nach Erkrankungswahrscheinlichkeit kategorisiert --&gt; weitere ggf. interessante Baseline-Charakteristika nicht gruppenspezifisch aufgeführt (siehe Appendix)</p> <p><b>definition current asthma (3x ja):</b> - "Has the doctor ever told you that your child had asthma?"; - "Has your child had wheezing or whistling in the chest in the past 12 months?" - "Has your child had asthma treatment in the past 12 months?" &gt;&gt; (1-2x ja: possible Asthma, kein ja: non-asthmatic control)</p>

## Anhang 6 Evidenztabellen Medikamentöse Therapie/Inhalationssysteme

### Anhang 6.1 Therapiereduktion

#### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Ahmad S. <b>Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults</b> with asthma well controlled by	11	<b>1. Exazerbationen, die systemische GC erfordern:</b> moderate; 4 RCTs <b>2. Asthmakontrolle:</b> moderate; 3 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	Suchzeitraum: 2015/04 P: age 18 or older whose asthma is currently well controlled with any dose of	1. Eine Exazerbation des Asthmas, die systemische Glukokortikoide erforderte, trat bei 19 von 1000 Patienten, die die LABA-Therapie beibehielten und bei 32 von 1000 Patienten, die die LABA-	<b>Definition asthma control:</b> prespecified criteria (e.g. < 1.5 on the ACQ, or the criteria for control described in GINA 2014

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
LABA and inhaled corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD011306. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089258">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089258</a>		<p><b>3. Schwere UAW:</b> moderate; 5 RCTs</p> <p><b>4. Lebensqualität:</b> moderate; 2 RCTs</p> <p>5. Exazerbationen, die RST-Besuche oder Hospitalisierung erfordern</p> <p><b>6. UAW:</b> moderate; 5 RCTs</p> <p>7. Studienabbrüche</p>		<p>maintenance (LABA) and (ICS).</p> <p>I/C: 1. step-down therapy to ICS alone (continued at the same dose received before randomisation)</p> <p>2. continued use of ICS and LABA (any preparation at the same dose received before randomisation).</p>	<p>Therapie beendeten auf (OR= 1.74, 95% CI 0.83 to 3.65; n = 1257; studies = 4; I2 = 0%).</p> <p>2. Patienten, die die Therapie mit LABA beendeten, hatten einen schlechteren Wert im Asthma Control Questionnaire (ACQ) als solche, die die Therapie beibehielten (MD= 0.24, 95% CI 0.13 to 0.35; n = 645; studies = 3; I2 = 0%). Zu beachten ist, dass ein klinisch relevanter Effekt im ACQ erst ab 0,5 Einheiten gesehen wird.</p> <p>3. Bei einem Vorkommen von insgesamt 16 schweren UAW bei 1342 Teilnehmern bleibt unklar, ob das Beenden der Therapie mit LABA sicherer ist als die Fortführung der Therapie (OR 0.82, 95% CI 0.28 to 2.42; n = 1342; studies = 5; I2 = 0%).</p> <p>4. Die Lebensqualität (LQ) der Patienten, die die LABA-Therapie beendeten, sank im Vergleich zu der LQ der Patienten, die die LABA-Therapie fortführten (SMD= 0.36, 95% CI 0.15 to 0.57; n= 359; studies = 2; I2 = 0%). Aussagen zur klinischen Signifikanz dieses Ergebnisses können nicht getroffen werden, da in den gepoolten Studien verschiedene Erhebungsinstrumente für die LQ genutzt wurden.</p> <p>6. UAW traten bei Patienten, die die LABA-Therapie beendeten seltener auf als bei denen, die sie fortführten (OR= 1.95, 95% CI 1.47 to 2.58; n = 1352; studies = 5; I2 = 6%).</p>	<p>guidelines (i.e. daytime symptoms and need for rescue inhaler twice or less often per week, with no nocturnal symptoms or limitations in daily activities)</p> <p>&gt;&gt; Dauer der Asthmakontrolle vor Absetzen: kein Einschlusskriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in allen eingeschlossenen Studien wurden kombinierte Inhalationssysteme genutzt</li> </ul> <p>- in Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen RCTs: Angabe nur für 2 RCTs vorhanden&gt;&gt; jeweils 4 Wochen</p>
Kew KM. <b>Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for children</b> with asthma well controlled on LABA and inhaled corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD011316. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997166">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997166</a>	n.a.	<p>1. Lebensqualität</p> <p>2. Exazerbationen, die RST-Besuche oder Hospitalisierung erfordern</p> <p>3. UAW (all cause)</p> <p>4. Therapieabbrüche</p>	keine Studien eingeschlossen, SR nicht durchgeführt	Suchzeitraum: 2015/04	<p>Zum Zeitpunkt der Erstellung des systematischen Reviews konnten keine randomisiert kontrollierten Studien identifiziert werden, die sich mit der Frage beschäftigen, welche Auswirkungen das Absetzen einer LABA-Therapie bei kontrolliertem Asthma bei Kindern im Vergleich zum Beibehalten einer kombinierten ICS+LABA-Therapie hat.</p>	<p>Absetzen von LABA bei gut kontrolliertem Asthma bei Kindern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine RCTs zu der Fragestellung identifizierbar</li> <li>- Formal alle AMSTAR Kriterien beschrieben</li> </ul>

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Gionfriddo MR. Stepping down inhaled corticosteroids from scheduled to as needed in stable asthma: Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015;36(4):262-7. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26108083">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26108083</a>	10	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Exazerbationen</b> - low, 2 RCTs</li> <li><b>Asthmasymptome</b> - low, 2 RCT</li> <li>LuFu: LEV1 und Peak Flow</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EP1: Effektschätzer schneidet Nullwert</li> <li>- EP2: kleine Fallzahlen</li> <li>- für alle EP:</li> <li>- Einschlusskriterien nicht an Asthmakontrolle orientiert</li> <li>- keinen Funnel plot (zu wenig eingeschlossener Studien, Handsuche und graue Literatur erfolgt, daher keine Abwertung)</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2014/04</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- examining the effect of stepping down from scheduled ICS to as-needed ICS in patients with stable asthma</li> <li>- <b>Einschlusskriterium: vier Wochen ohne Exazerbation</b></li> </ul> <p>Eingeschlossene Studien: Papi et al. 2007 Martinez et al 2011</p>	<p>1. In einer Metaanalyse aus zwei Studien mit insgesamt 377 Patienten konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl von Asthmaexazerbationen in der Patientengruppe, deren ICS-Dosis verringert wurde im Vergleich zu der Gruppe, deren ICS-Dosis beibehalten wurde, festgestellt werden (RR = 1.32; 95% CI 0.81–2.16; p = 0.27, I2 = 0%).</p> <p>2. Der Anteil der Tage mit adäquater Asthmakontrolle war bei Patienten, die die ICS-Dosis beibehielten höher als bei den Patienten, deren Dosis verringert wurde (SDM= 0.26 ;95% CI 0.02– 0.49; p=0.03, I2=22%), wobei eine klinische Signifikanz des Unterschiedes unklar bleibt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geplante Auswertung von:</li> <li>1. RST-Besuche</li> <li>2. Hospitalisierung</li> <li>3. asthmbedingte Todesfälle</li> <li>4. Kosten</li> <li>5. asthmapbezogene Lebensqualität nicht erfolgt</li> <li>- Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet</li> </ul>
Hagan JB. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Allergy 2014;69(4):510-6. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24571355">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24571355</a>	8	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Asthmaexazerbation:</b> very low, 6 RCTs</li> <li>FEV1</li> <li>PEF am Morgen</li> <li><b>Asthmasymptome:</b> very low, 5 RCTs</li> <li><b>Asthmaspezifische Lebensqualität,</b> n.a.</li> </ol>	<p>alle EP: keinen Funnel plot erstellt, Publikationsbias nicht in Studie erwähnt oder diskutiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EP1, Nullwert geschnitten, wenige Events</li> <li>-EP4: hohes I<sup>2</sup>, Nullwert geschnitten</li> <li>- EP5: kein Forest Plot dargestellt, nicht ersichtliche, welche Studien in Analyse einbezogen</li> <li>für alle EP:</li> <li>- Einschlusskriterien nicht an Asthmakontrolle orientiert</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2013/05</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reducing ICS compared to maintaining a stable dose of ICS in individuals with stable asthma</li> <li>- RCTs</li> <li>- <b>Einschluss wenn 4 Wochen stabile ICS-Therapie</b></li> </ul> <p>Eingeschlossene Studien: Juniper 1991 ZuWallack 1997 Visser 2003 Papi 2007 Martinez 2011 &gt;&gt; 4 Studien mehr als Giofriddo 2015 (ID 25106); vermutet Ursache: Einschlusskriterien</p>	<p>1. Asthma exacerbations: statistically no more likely among individuals who reduced ICS compared to those who maintained their ICS dose 1.25 (95% CI 0.96, 1.62; P = 0.10; I2 = 0%). The pooled absolute risk difference for an asthma exacerbation was 0.02 (95% CI, 0.02, 0.07; P = 0.30; I2 = 0%), with an event rate of 0.17 for individuals continuing ICS and 0.21 for those who discontinued ICS based on an average study length of 22 weeks.</p> <p>4. The standardized mean increase in asthma symptoms among those who reduced ICS was 0.01 (95% CI, -0.26, 0.28; P = 0.93; I2 = 70%).</p> <p>5. The mean difference in asthma-specific quality of life was -0.05 (95% CI -0.30, 0.21; P = 0.73; I2 = 38%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet</li> <li>- GRADE für LQ nicht möglich: Forest Plot nicht dargestellt ist und nicht ersichtlich, welche Studien in Metaanalyse einbezogen</li> <li>- nicht klar, wie Asthmasymptome in Studien erhoben wurden</li> </ul>
Rank MA. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015;36(3):200-5.	7	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Behandlungsversagen</b> - Substitution von ICS durch LTRA vs ICS weiter - moderat, 1 RCT</li> <li><b>Asthmaexazerbation</b> - Vergleich von LTRA und Placebo bei Reduktion von ICS - moderat, 3 RCTs</li> </ol>	<p>Qualitätsbewertung von Autoren des SR durchgeführt</p>	<p>Suchzeitraum: Suchzeitraum: 04/2015</p> <p>S: RCTs</p> <p>P: stable on low-dose ICS</p> <p>I: stopping ICS and substituting LTRA (or lipoxigenase inhibitors)</p> <p>C: continuing ICS in individuals who were stable</p>	<p>1. Es wurde eine Studie identifiziert, in der eine Substitution von ICS durch LTRA bei Kindern und Erwachsenen stattgefunden hat. Das Risiko für Behandlungsversagen im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen ist bei Patienten, die mit LTRA substituiert wurden größer als bei denen, die weiter ICS erhielten (30,3 % vs. 20,2 %; HR 1.6; 95% CI 1.1–2.6).</p> <p>2. In einer Metaanalyse aus drei Studien zeigt sich, dass Patienten mit stabilem Asthma, die LTRA zum Ausschleichen der ICS erhielten ein</p>	<p>LTRA statt ICS bei Jugendlichen und Erwachsenen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- passt hier nur teilweise, da Fokus der Studie auf Substitution von ICS durch LTRA ist</li> <li>- bei 1. Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet</li> <li>- CAVE: Prozentangaben</li> </ul>

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25976437">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25976437</a>				<p>on low-dose ICS and for studies that involved tapering ICS along with LTRA or placebo.</p> <p><b>Zeitraum:</b> At least 4 weeks on a stable dose of ICS - 4 weeks is shorter than the 3 months of stability currently suggested by the most recent guidelines.</p>	mäßig geringeres Exazerbationsrisiko haben als Patienten, die zum Ausschleichen Placebo erhielten (RR=0.57, 95% CI, 0.36–0.90; I <sup>2</sup> =0%).	<p>für 1. (20,2 /30,3) im Text einmal vertauscht --&gt; Originalarbeit (Peters SP et al, bei Supp abgelegt) eingesehen: LTRA: 30,3%, ICS 20,2%</p> <p>- bei 2. Jugendliche und Erwachsene gemeinsam betrachtet - verschiedene Ausschleichregime in 2.</p>
<p>Rank MA. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;131(3):724-9.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23321206">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23321206</a></p>	8	<p>1. <b>Asthmaexazerbation: 7 RCTs, low</b></p> <p>2. FEV1</p> <p>3. PEF (morgens)</p> <p>4. <b>Asthmasymptome: 5 RCTs, low</b></p>	<p>- für alle EP: - keinen Funnel plot erstellt, Publikationsbias nicht in Studie erwähnt oder diskutiert - Einschlusskriterien nicht an Asthmakontrolle orientiert</p>	<p>Suchzeitraum: 2012/01</p> <p>- Einschluss: 4 Wochen stabile Therapie mit ICS vor Studienbeginn</p>	<p>1. Asthma exacerbations were more likely among patients who stopped ICSs (RR, 2.35; 95% CI, 1.88-2.92; P &lt;.001; I<sup>2</sup>= 0%;). The pooled absolute risk difference for an asthma exacerbation was 0.23 (95% CI, 0.16-0.30; P&lt;.001; I<sup>2</sup>=44%), with an event rate of 0.16 for patients continuing ICSs and 0.38 for those who discontinued ICSs. The number needed to harm (for &gt;1 exacerbation to occur) for stopping ICSs was 5 patients; therefore for every 5 patients who stopped ICSs, 1 would be expected to have an asthma exacerbation that could have been prevented if ICSs were continued.</p> <p><u>Subgruppe Kinder/Erwachsene:</u> For studies with children only (&lt;18 years old), the RR of an asthma exacerbation was 1.80, and for studies that included adults (adults only or mixed with children), the RR was 2.57 (P interaction 5.17).</p> <p>4. Patients who discontinued ICSs also had an increased mean standardized asthma symptom score of 0.43 SDs (95% CI, 0.28-0.58 SDs; P &lt;.001; I<sup>2</sup> = 0%).</p>	<p>Subgruppenanalysen - Alter (Grenze 18J.) - Follow up-Dauer (24 Wochen)</p> <p><b>eingeschlossene Studien:</b> Berger et al 2010 Condemi et al 1997 Haahtela et al 1994 Lazarus et al 2001 Martinez et al 2011 Papi et al 2007 Waalikens et al 1993</p>

## Anhang 6.2 Bedarfstherapie

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Jat KR. Levalbuterol versus albuterol for acute asthma: a systematic review and meta-analysis. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2013;26(2):239-48. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23207739">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23207739</a>	2011/05	10	1. Final/change in RR 2. Final/change in O2 saturation 3. Final/% change in PEFR 4. % Change in FEV1 5. % Change in CAS 6. Final/change in HR 7. Mean K <sup>+</sup> level <b>8. Nausea/vomiting:</b> low- 3 RCTs <b>9. Jitteriness/tremors:</b> low- 3 RCTs <b>10. Side effects related to heart rate:</b> very low- 4 RCTs <b>11. Headache/nervousness:</b> low- 4 RCTs 12. Hospital admission 13. Need for mechanical ventilation 14. Duration of hospital (ED) stay	- EP 8/9 von Studienautoren bewertet - EP 10/11/UAW gesamt: wenige Events, gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert - für alle EP: V.a. Publication Bias von Autoren geäußert	8./9./11. The data related to nausea/ vomiting (n= 787 OR 0.56; 95% CI 0.31, 1.02; I <sup>2</sup> =32%), tremors/ jitteriness (n=787; OR 0.94; 95% CI 0.59, 1.51, I <sup>2</sup> =0) and headache/ nervousness (n=1414, OR 1.16 95% CI 0.67, 2.00, I <sup>2</sup> =1%) reported no statistically significant difference in the side effects (n=3068, OR 0.88; 95% CI 0.65, 1.19, I <sup>2</sup> = 38,4%) between levalbuterol and albuterol group. 10. Side effects related to heart rate were not significantly different between the groups with an MD of -2.87 ( CI 95% -12.24, 6.50; I <sup>2</sup> =80%, n=847). <b>Subgruppenanalysen:</b> The results were not different after excluding adult trial from analysis for [...], tremors/jitteriness [odds ratio 0.93 (0.55, 1.58; I <sup>2</sup> 0%)], headache/ nervousness [odds ratio 2.01 (0.86, 4.71; I <sup>2</sup> 0%)] and [...].	Levosolbutamol vs. Salbutamol bei akutem Asthma <b>geplante Subgruppenanalysen:</b> - Alter (Grenze 18J.) - Dosierungen Levalbuterol - ISC ja oder nein <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - inadäquates Allocation concealment - ITT/Per Protocol - Verblindung - Pooling-Modelle (Fixed vs. Random)
Cates CJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009;1. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract</a>	2009/04	8	<u>Erwachsene:</u> 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation <b>1.2. requiring OCS:</b> moderate, 2 RCTs 1.3 not otherwise specified <b>3. Serious adverse events</b> (mortality and lifethreatening events), low, 2 RCTs 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day <b>7. nächtliches Erwachen:</b>	<u>Erwachsene:</u> gilt für alle EP: Fragestellung nur indirekt zur Empfehlung passend EP3: gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP7: mäßige Heterogenität EP8/9: nicht berichtet <u>Kinder:</u> EP3: niedrige Fallzahl EP1: nicht berichtet EP8/9: nicht berichtet	<b>Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever:</b> <u>Erwachsene:</u> 1.2. The combined results from these two studies show a reduction in the number of patients needing oral corticosteroids with single inhaler therapy, Odds Ratio 0.54 (95% CI 0.44 to 0.65; I <sup>2</sup> =0, n=3838). This translates into a number needed to treat over 12 months of 15 (95% CI 13 to 21) in order to prevent one patient being treated with oral corticosteroids. 3. The combined data on adults with all cause serious adverse events did not show a significant difference between budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, Odds Ratio 1.04 (95% CI 0.79 to 1.36; I <sup>2</sup> = 0, n=3854). There were four deaths in 1,940 patients on terbutaline from the two studies and one death in 1,914 patients on budesonide/formoterol, giving a pooled	- nur teilweise passend - Vergleich SABA vs. Formoterol+ICS(Fix-Kombi) <u>bei bestehender Langzeittherapie</u> <b>hier nur Darstellung von:</b> - Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever - weitere Vergleiche siehe Empfehlung 3-16 <b>Subgruppenanalysen:</b> - adults and children separately (Adult and adolescent studies were considered as those which recruit participants from 12 upwards We considered participants in studies where the upper age limit was 12

Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<p><b>low. 2 RCTs</b>  <b>8. Quality of life</b>  <b>9. Adverse events</b>            10. Study withdrawal  <u>Kinder:</u>            1. Exacerbations:            1.1. requiring hospitalisation  <b>1.2. requiring OCS:</b>            1.3 not otherwise specified  <b>3. Serious adverse events</b>            (mortality and lifethreatening events): low 1 RCT            4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1)            5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF)            6. Number of rescue medication puffs required per day  <b>7. nächtliches Erwachen:</b>  <b>low, 1 RCT</b>            8. Quality of life            9. Adverse events            10. Study withdrawal</p>		<p>Odds Ratio of 0.34 (0.05 to 2.14, I<sup>2</sup>=0, n=3854) for all cause fatal serious adverse events. There were no patients recorded as having an asthma-related fatal event on budesonide/formoterol and one patient on terbutaline.            7. Overall the pooled risk difference was -3.16% nights with awakenings (95% CI -4.64 to -1.69, I<sup>2</sup>=45%, n=4079).  <b>Kinder:</b>            1.2. The number of children with exacerbations requiring OCS were not reported in the paper.            3. Children with serious adverse events of any cause were significantly less with budesonide/formoterol as reliever, (two events in contrast to 16 events with fixed dose budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, odds ratio 0.11 (95% CI 0.02 to 0.48). No fatal events were reported in children.            7. Change in percentage nights with awakenings is reported as a significant reduction in the adjusted mean difference in favour of budesonide/formoterol. However this represents 2.4% nights with awakenings on budesonide/ formoterol and 4.4% on terbutaline, and the baseline difference between groups is the same size (12.8% and 10.8% respectively).</p>	<p>years as children, and in studies where the upper age limit was 18 years as children and adolescents.)  <b>Sensitivitätsanalyse:</b>            - RoB</p>
<p>Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for <b>children with acute asthma in hospital.</b>            Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126</a></p>	2013/11	9	<p><b>1. Liegedauer:</b> moderate, 3 RCTs            2. schwere UAW            3. Liegedauer auf Intensivstation  <b>4. Aufnahme auf Intensivstation:</b> moderate, 1 RCT  <b>5. Notwendigkeit zusätzlicher Therapie:</b> moderate, 4 RCTs            6. Dauer von Sauerstofftherapie            7. Änderung von:            7.1 Asthmaschweregrad            7.2 LuFu,            7.3 Symptomen  <b>7.4. klinischen Scores:</b> moderate, 2 RCTs</p>	<p>Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt            - alle EP: ggf. Abwertung für Direktheit, weil akute Exazerbation betrachtet            - EP: 7.4. gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert            - EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert, wenige Events, niedrige Fallzahl            - EP 9: keine Events aufgetreten</p>	<p>1. The difference in hours of length of hospitalisation between participants treated with the combination of anticholinergics and short-acting 2-agonists versus 2-agonists alone was not statistically significant, with an MD of -0.28 hours (95% CI -5.07 to 4.52; I<sup>2</sup> = 0%, n=327).            2. <i>No trials reported information on serious adverse events.</i>            4. No admission to the ICU was described by the one study reporting on this outcome.            5. No statistically significant impact of therapy on the need for supplemental therapy was described (RR 0.77, 95% CI 0.41 to 1.42; I<sup>2</sup>=0, n= 465).            7.4. Two trials reported on the change from baseline in the asthma clinical score eight to 36 hours after initial treatment (higher is worse). No statistically significant group difference was described (SMD 0.02, 95% CI -0.34 to 0.38).</p>	<p>im Krankenhaus: Anticholinergika + SABA vs. SABA allein bei akuter Exazerbation  <b>Subgruppenanalysen:</b>            - Alter (Grenze: Schulbeginn)            - Aufnahmemodus (Intensivstation vs. Normalstation)            - Intensität der Anticholinergen Therapie            - Cointerventionen mit systemen Corticosteroiden  <b>Sensitivitätsanalyse:</b>            - Publikationsstatus            - methodische Qualität            &gt;&gt; beide nicht durchgeführt</p>



Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			8. Rückfall innerhalb von 72h nach Entlassung <b>9. unerwünschte Ereignisse:</b> moderate, 2 RCTs 10. Therapieabbrüche <b>11. Zeit bis zur regulären Einnahme von SABA:</b> moderate, 2 RCTs (nicht prädefiniert)	keine Studien/Ergebnisse für folgende EP von SR identifiziert: - SAE, Dauer auf Intensivstation, Atemunterstützung	8. No relapse was reported in the one study reporting on these outcomes. 9. Two trials totaling 290 children reported that no adverse health events were observed. 11. No statistically significant group difference (MD -2.17, 95% CI -7.01 to 2.66, n=290) was reported in outcome "Time to short-acting 2-agonists spaced at four hours or longer".	
Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.	2012/04	9	1. <b>Krankenhausaufnahme:</b> high, 19 RCTs 2. Change from baseline in % predicted forced expiratory volume in one second (FEV1) 3. Percent change from baseline in FEV1 4. Change from baseline in respiratory resistance 5. <b>Änderung im klinischen Score nach 120 min:</b> moderate, 2 RCTs 6. <b>Sauerstoffsättigung</b> 6.1. <b>nach 60 min:</b> moderate, 2 RCTs 6.2. <b>nach 120 min:</b> moderate, 2 RCTs 7. Notwendigkeit wiederholter Bronchiodilatation 8. Notwendigkeit systemischer Corticosteroide 9. <b>Rückfallrate:</b> moderate, 10 RCTs 10. <b>AE</b> 10.1. <b>Tremor:</b> moderate, 9 RCTs 10.2. <b>Übelkeit:</b> moderate, 7 RCTs 10.3. <b>Erbrechen:</b> moderate, 8 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt - alle EP: ggf. Abwertung für Direktheit, weil akute Exazerbation betrachtet - EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert nur sehr knapp nicht -0,04, Fallzahl nicht sehr hoch, beide Studien von einem Autor durchgeführt - EP 6.1.: niedrige Fallzahl, niedrige Eventrate - EP 6.2.: niedrige Fallzahl, niedrige Eventrate, Nullwert von Effektschätzer geschnitten - EP 9: Effektschätzer schneidet Nullwert - EP 10.1.: niedrige Eventrate - EP 10.2.: niedrige Eventrate - EP 10.3.: niedrige Eventrate, Effektschätzer schneidet Nullwert	1. When anticholinergics were delivered in addition to SABAs, there was a significant decrease in the risk of hospital admission versus SABAs and placebo (RR 0.73; 95%CI 0.63 to 0.85, I <sup>2</sup> =0, n=2497). In the children receiving SABAs only, 23 people out of 100 were admitted to hospital compared with 17 (95% CI 15 to 20) out of 100 for children receiving SABAs plus anticholinergics. This represents an overall number needed to treat for an additional beneficial effect (NNTB) of 16 (95% CI 12 to 29). 5. Combining these two results showed that subjects treated with an anticholinergic had a greater improvement in clinical score at 120 minutes (SMD -0.23; 95% CI -0.42 to -0.04, I <sup>2</sup> =0, n=434). 6.1./6.2. In two trials reporting data for oxygen saturation there was a significant group difference at 60 minutes (RR 0.73; 95% CI 0.55 to 0.97; n=415), but not at 120 minutes (RR 1.10; 95% CI 0.76 to 1.59; n=185). 9. Ten studies on 1389 children reported the relapse rate of children initially discharged from the emergency department during the follow-up period. No statistically significant difference between groups was observed (RR 1.07; 95% CI 0.68 to 1.68, I <sup>2</sup> =0) 10.1. Analysis of nine studies on 524 children showed that children treated with the addition of an anticholinergic were significantly less likely to experience tremor than those treated with inhaled SABAs alone (RR 0.69; 95% CI 0.51 to 0.93; I <sup>2</sup> =24%). 10.2. Similarly, analysis of seven studies including 757 children showed that children treated with an anticholinergic were significantly less likely to suffer from nausea (RR 0.60; 95% CI 0.38 to 0.95; I <sup>2</sup> =0).	Anticholinergika + SABA vs. SABA allein bei akuter Exazerbation - Alter: 18 Monate bis 18 Jahre <b>Subgruppenanalyse:</b> 1. the intensity of anticholinergic treatment; 2. co-intervention with glucocorticoids 3. the severity of exacerbation 4. Fixed- oder Single-Inhaler <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - Publikationsstatus - methodische Qualität <b>&gt;&gt; beides berichtet</b>

Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					10.3. Analysis of eight studies on 1230 children observed no statistically significant group difference on vomiting (RR 0.88; 95% CI 0.49 to 1.56; I <sup>2</sup> =0)	
Teoh L. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	2011/04	10	<p><b>1. anticholinergic agents vs beta2- agonists:</b></p> <p><b>1.1. Behandlungsversagen:</b> low, 3 RCTs</p> <p><b>1.2. Krankenhausaufnahme:</b> 2 RCTs, low</p> <p><b>1.3. Änderungen der Symptome/ Symptomscores:</b> very low, 4 RCTs</p> <p>1.4. Notwendigkeit zusätzlicher Medikation</p> <p>1.5. LuFu (PEF, FEV1)</p> <p>1.6. Effekt auf Oxygenierung</p> <p><b>1.7. Side Effects:</b> very low, 6 RCTs</p> <p>1.8. Studienabbrüche</p> <p><b>2. anticholinergic agents vs combination of anticholinergic agents plus beta2- agonists:</b></p> <p><b>2.1. Behandlungsversagen:</b> 3 RCTs, low</p> <p><b>2.2. Krankenhausaufnahme:</b> low, 2 RCTs</p> <p><b>2.3. Änderungen der Symptome/ Symptomscores:</b> very low, 3 RCTs</p> <p>2.4. Notwendigkeit zusätzlicher Medikation</p> <p>2.5. LuFu (PEF, FEV1)</p> <p>2.6. Effekt auf Oxygenierung</p> <p><b>2.7. Side Effects:</b> very low, 6 RCTs</p> <p>2.8. Studienabbrüche</p>	<p>- Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt</p> <p>alle EP: ggf. Direktheit abwerten, weil Studie für akutes Asthma</p> <p>EP 1.1:</p> <p>- häufig unklares RoB</p> <p>- niedrige Fallzahl, wenige Events, recht breites CI</p> <p>EP 1.2:</p> <p>- häufig unklares RoB</p> <p>- niedrige Fallzahl, wenige Events, breites CI</p> <p>EP 1.3:</p> <p>- häufig unklares RoB</p> <p>- ausgeprägte Heterogenität in Methodik</p> <p>- keine präzise Darstellung der Ergebnisse</p> <p>EP 1.7. und 2.7:</p> <p>- häufig unklares RoB</p> <p>- k.A. zu Heterogenität oder warum kein Pooling erfolgte --&gt; Präzision der Ergebnisse nicht beurteilbar</p> <p>EP 2.1.:</p> <p>- häufig unklares RoB</p> <p>- niedrige Fallzahl, wenige Events, recht breites CI</p> <p>EP 2.2.:</p> <p>- häufig unklares RoB</p> <p>- niedrige Fallzahl, wenige Events, breites CI</p> <p>EP 2.3:</p> <p>- häufig unklares RoB</p>	<p><b>1. anticholinergic agents vs beta2- agonists:</b></p> <p>1.1. Pooled analysis revealed a (just) significant difference between the two groups with those who received ipratropium bromide more likely to have treatment failure compared to those on beta2-agonist (OR 2.36; 95% CI 1.02 to 5.47; n=143; I<sup>2</sup>=0).</p> <p>1.2. Pooled data from the two studies (hospital admission) that used similar medications (ipratropium versus beta2-agonist) showed no significant difference between groups (OR 5.34; 95% CI 0.24 to 121.0, n=111).</p> <p>1.3. kein Pooling erfolgt, Symptome wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben. Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war)</p> <p>1.7. All studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metaanalyse erfolgt)</p> <p><b>2. anticholinergic agents vs combination of anticholinergic agents plus beta2- agonists:</b></p> <p>2.1. A significant difference between anticholinergic and combination therapy was observed (OR 3.67; 95% CI 1.41 to 9.50; I<sup>2</sup>=0%, n=144) i.e. those who received ipratropium alone were more likely to have treatment failure compared to those on combination therapy.</p> <p>2.2. Pooled data from the two studies (hospital admission) that used similar medications (ipratropium versus beta2- agonist plus ipratropium) showed no significant difference between groups (OR 5.69; 95% CI 0.25 to 128.5;n=112).</p> <p>2.3. Analog zu 1.3: kein Pooling erfolgt, Symptome wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben. Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war)</p> <p>2.7.All studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metaanalyse erfolgt)</p>	<p>- Kinder &gt; 2 Jahre</p> <p>- nur indirekt zu dieser Aussage passend: akutes Asthma</p> <p><b>ausgewertete Interventionen:</b></p> <p>1. Anticholinergics versus beta2-agonists</p> <p>2. Anticholinergics versus anticholinergics plus beta2-agonists.</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>- Alter (2-5J., 5-8J)</p> <p>- Kointerventionen (ICS ja/nein)</p> <p>- MDI vs. nebuliser</p> <p>- Dauer der Einnahme (Grenze 7d)</p> <p>- Asthmaschweregrad (mild/moderate/schwer)</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>- Studienqualität</p> <p>&gt;&gt; nicht durchgeführt</p>

Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				- ausgeprägte Heterogenität in Methodik - keine präzise Darstellung der Ergebnisse		
Welsh EJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;9.	2010/02	10	<b>1. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:</b> moderate, 7 RCTs <b>2. Exazerbationen, die Ocs erfordern:</b> moderate, 6 RCTs <b>3. tödliche UAW:</b> low, 5 RCTs <b>4. nicht-tödliche schwere UAW (all-cause):</b> low, 7 RCTs <b>5. schwere UAW (asthmabezogen)</b>	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	<p>1. There were fewer hospitalisations in participants on formoterol (13/1000 95% CI 11-17) than in those on SABA (16/1000) (OR 0.84; 95% CI 0.67 to 1.04; I<sup>2</sup>=0, n=22236).</p> <p>2. There were fewer exacerbations requiring a course of oral corticosteroids in patients of formoterol (101/1000; 95% CI 93 to 108) than those on SABA (117/1000) (OR 0.84; 95% CI 0.77 to 0.91, n=21591; I<sup>2</sup>=0).  <u>prädefinierte Subgruppenanalyse:</u>  <u>maintenance ICS-therapy:</u> fewer exacerbations in patients on formoterol than those on SABA (Peto OR 0.75; 95% CI 0.62 to 0.91, I<sup>2</sup>=0, n=2994)  <u>without ICS maintenance:</u> no statistically significant difference in exacerbations requiring oral corticosteroids for this study (Peto OR 1.47; 95% CI 0.70 to 3.10).                      &gt;&gt; opposite directions, a relationship between exacerbations requiring OCSs and maintenance ICS was neither proved or disproved. (Chi<sup>2</sup> = 2.94, df = 1 (P = 0.09))</p> <p>3. There was one death per 1000 people on both formoterol and on SABA used for relief of symptoms (OR 1.08; 95% CI 0.51 to 2.30, n=21629, I<sup>2</sup>=0).</p> <p>4. Overall there were fewer serious adverse events from any cause in patients on formoterol (33/1000; 95% CI 29 to 38) than in patients on SABA(35/1000) without statistical significance (OR 0.94; 95% CI 0.81 to 1.08; I<sup>2</sup>=9%, n=22538).  <u>prädefinierte Subgruppenanalyse:</u>  <u>ICS-Maintenance-Therapie:</u> fewer all-cause serious adverse events in patients with formoterol (OR 0.91; 95%CI 0.78 to 1.06, I<sup>2</sup>=25%).  <u>without ICS- Maintenance:</u> fewer serious adverse events in patients on SABA (OR 1.14; 95% CI 0.77 to 1.69).                      &gt;&gt; opposite direction, but no significant interaction between maintenance inhaled corticosteroids and all-cause serious adverse events. (Chi<sup>2</sup> = 1.17, df = 1 (P = 0.28))  <u>LABA-Maintenance:</u> fewer all-cause serious adverse events in patients on formoterol than on SABA, (OR</p>	- Kinder und Erwachsene - Kontrollinterventionen: Salbutamol, Terbutalin - Intervention: Effekt von Formoterol (mit oder ohne Erhaltungstherapie) <b>Subgruppenanalysen</b> - Kinder/ Erwachsene (nicht erfolgt) - Erhaltungstherapie (ICS/LABA) - Schweregrad (nicht erfolgt) <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - RoB

Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					0.84; 95% CI 0.68 to 1.03) <u>without LABA-Maintenance</u> : no significant difference in serious adverse events in those on formoterol or SABA (OR 1.06; 95% CI 0.86 to 1.30). >> no statistically significant difference in the treatment effects in patients on background LABA compared to those on none (Chi <sup>2</sup> = 2.44, df = 1 (P = 0.12)). 5. These trials showed fewer asthma-related serious adverse events in patients on formoterol (13/1000 95% CI 10-16) than in patients on SABA (14/1000), (OR 0.91; 95% CI 0.72 to 1.15, I <sup>2</sup> =0%, n=21986).	
Welsh EJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;9.	2010/02	10	Fortsetzung 6. LuFu (PEF, FEV1) <b>7. Symptome/ symptomfreie Tage:</b> low, 4 RCTs 8. nächtliches Erwachen <b>9. Lebensqualität:</b> moderate, 1 RCT	Fortsetzung: EP7: - zu starke Heterogenität für Pooling - keine präzisen Ergebnisse EP9: - kleine Fallzahl	Fortsetzung: 7. Five studies provided information on symptoms, but the unit of analysis varied. Rabe 2006 reported change from run-in on an asthma symptom score scale from zero to six. Participants in Rabe 2006 on formoterol showed an improvement in symptoms of -0.58 and participants on terbutaline showed an improvement of -0.57 which did not result in a significant difference between the two treatments (MD 0.1; 95%CI -0.05 to 0.07). Three trials reported symptom scores on a scale of zero to four, but there was no significant difference between scores. 9. There was an improvement of 0.41 units (AQLQ) in patients on formoterol as-needed and 0.17 units in patients on terbutaline as-needed which was a statistically significant difference (MD 0.24; 95% CI 0.09 to 0.39, n=362), but the minimally important difference to the individual is 0.5 units.	- Kinder und Erwachsene - Kontrollinterventionen: Salbutamol, Terbutalin - Intervention: Effekt von Formoterol (mit oder ohne Erhaltungstherapie) <b>Subgruppenanalysen</b> - Kinder/ Erwachsene (nicht erfolgt) - Erhaltungstherapie (ICS/LABA) - Schweregrad (nicht erfolgt) <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - RoB
Kirkland SW. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2.	2015/07	11			<b>Hospitalisierung:</b> Participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised than participants receiving SABA alone (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; n = 2120; studies = 16; I <sup>2</sup> = 12%; moderate Datenqualität). <b>Adverse events:</b> Participants who received combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those who received SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; n = 1392; studies = 11; I <sup>2</sup> = 14%; moderate Datenqualität) >> zusätzliche Analysen der UAW:	Veröffentlichung nach Ende des Recherchezeitraums des ÄZQ

Zitat	Suchzeitraum	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- dry mouth (OR 2.08, 95% CI 0.84; 5.12; n = 447; 5 studies; I<sup>2</sup> = 54%)</li> <li>- tremor (OR 1.33, 95% CI 0.88; 2.01; n = 804; 5 studies; I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>- anxiety (OR 0.82, 95% CI 0.31; 2.17; n = 564; studies = 2; I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>- palpitations (OR 1.03, 95% CI 0.17; 6.06; n = 809; 5 studies; I<sup>2</sup> = 79%)</li> <li>- nausea (OR 0.65, 95% CI 0.19; 2.17; n = 245; 3 studies; I<sup>2</sup> = 0%),</li> <li>- headache (OR 1.46, 95% CI 0.3; 6.78; n = 247; 2 studies; I<sup>2</sup> = 13%)</li> <li>- blurred vision (OR 0.73, 95% CI 0.12; 4.50; n = 141; 1 studies)</li> <li>- agitation (OR 2.90, 95% CI 0.11 to 74.10; n = 62; 1 studies; I<sup>2</sup> = 0%)</li> </ul>	

#### Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Kapitel	Bewertung (je nach Studientyp)	Extraktion
Kirkland SW. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2.	Med. Therapie	AMSTAR: y-y-y-y-y-y-y-y-y-y  (11/11)	<p><b>Hospitalisierung:</b> Participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised than participants receiving SABA alone (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; n = 2120; studies = 16; I<sup>2</sup> = 12%; moderate Datenqualität).</p> <p><b>Adverse events:</b> Participants who received combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those who received SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; n = 1392; studies = 11; I<sup>2</sup> = 14%; moderate Datenqualität)</p> <p>&gt;&gt; zusätzliche Analysen der UAW:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dry mouth (OR 2.08, 95% CI 0.84; 5.12; n = 447; 5 studies; I<sup>2</sup> = 54%)</li> <li>- tremor (OR 1.33, 95% CI 0.88; 2.01; n = 804; 5 studies; I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>- anxiety (OR 0.82, 95% CI 0.31; 2.17; n = 564; studies = 2; I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>- palpitations (OR 1.03, 95% CI 0.17; 6.06; n = 809; 5 studies; I<sup>2</sup> = 79%)</li> <li>- nausea (OR 0.65, 95% CI 0.19; 2.17; n = 245; 3 studies; I<sup>2</sup> = 0%),</li> <li>- headache (OR 1.46, 95% CI 0.3; 6.78; n = 247; 2 studies; I<sup>2</sup> = 13%)</li> <li>- blurred vision (OR 0.73, 95% CI 0.12; 4.50; n = 141; 1 studies)</li> <li>- agitation (OR 2.90, 95% CI 0.11 to 74.10; n = 62; 1 studies; I<sup>2</sup> = 0%)</li> </ul>

## Anhang 6.3 Stufe 2

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Ni CM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent <b>asthma in steroid-naive adults and children</b> . Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005307.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005307.pub2/abstract</a>	2008/05	11	<b>ICS+LABA vs. same ICS dose alone:</b> 1. <b>Exazerbation, die systemische Cs erfordern:</b> moderate, 12 RCTs 2. Hospitalisierung 3. LuFu 4. <b>Symptome tags:</b> high, 7 RCTs 5. Symptome nachts: 5. <b>Lebensqualität</b> (nicht berichtet) 6. Notfallmedikation (Beta-2-Agonisten) 7. Entzündungsmarker (Serum, Sputum, Ausatemluft) 8. <b>schwere UAW:</b> moderate, 10 RCTs 9. <b>UAW:</b> moderate, 13 RCTs 10. Abbrüche	EP1: - Effektschätzer schneidet Nullwert EP8 und EP9: - Effektschätzer schneidet Nullwert	<b>ICS+LABA vs. same ICS dose alone:</b> 1. no statistically significant group difference in the risk of patients requiring OCS (RR 1.04; 95% CI 0.73 to 1.47; I <sup>2</sup> =0, n= 3400, 12 Studien). - Baseline FEV1 >= 80%predicted: RR 1,02, 95% CI 0,67 to 1,56; I <sup>2</sup> =8%, n=967 - Baseline FEV1 < 80%predicted: RR 1,39, 95% CI 0,56 to 3,43; I <sup>2</sup> =0%, n= 1153 4. Patients (Baseline FEV1 < 80%predicted): (SMD -0.26; 95%CI -0.37; -0.14; I <sup>2</sup> =17%, n=1464; 7 studien), zugunsten Kombitherapie 8. no statistically significant difference, nor equivalence, in the risk of SAE between options (10 studies; RR 1.15; 95% CI 0.64 to 2.09; I <sup>2</sup> =0, n=3751). - Baseline FEV1 >= 80%predicted: RR 1,54, 95% CI 0,53 to 4,45 I <sup>2</sup> =1%, n=804 - Baseline FEV1 < 80%predicted: RR 1,36, 95% CI 0,47 to 3,90 I <sup>2</sup> =23%, n= 770 9. no statistically significant differences between treatments in the risk of any AE (13 studies: RR 1.02; 95% CI 0.96 to 1.09; I <sup>2</sup> =0%, n=3286), reaching our a priori definition of equivalence. - Baseline FEV1 >= 80%predicted: RR 1,03, 95% CI 0,91 to 1,17 I <sup>2</sup> =11%, n=1470 - Baseline FEV1 < 80%predicted: RR 0,86, 95% CI 0,64 to 1,14 I <sup>2</sup> =0%, n= 370 <b>Zusatzinformationen:</b> There was a significant increase in the risk of tremor associated with the use of LABA (four studies: RR 4.71; 95% CI 1.38 to 16.08; I <sup>2</sup> =0, n=761). Other potential AE such as tachycardia and adverse cardiovascular events could not be examined reliably due to insufficient trials reporting these outcomes. There were no reported deaths. <b>Subgruppenanalysen:</b> (RR<1 = zugunsten ICS+LABA) kombiniertes Inhalationssystem: RR 0.88 [0.51, 1.50], I <sup>2</sup> =0, n=2886 frei Kombination: RR 1.19 [ 0.75, 1.88 ], I <sup>2</sup> =0, n=514	- Erwachsene und Kinder > 2J. - jeglicher Schweregrad <b>Subgruppenanalysen:</b> 1. Severity of airway obstruction at baseline 2. Children versus adults. 3. Dose of ICS: i) Mean dose (ex-valve) ii) Dose difference between groups in studies where a different ICS dose was used in the LABA + ICS vs. ICS alone <b>4. Use of one or two devices to deliver the combination of ICS plus LABA. 3-15</b> 5. Long-acting β2-agonist used (salmeterol versus formoterol). 6. Trial duration <b>Sensitivitätsanalyse:</b> 1. risk of bias (blinding, selective reporting); 2. publication status 3. funding source 4. use of the same ICS versus similar dose-equivalent ICS.
Ni CM. Addition of long-acting beta2-	2008/05	11	<b>ICS + LABA vs. higher ICS dose alone:</b>	EP8: Effektschätzer schneidet Nullwert	Fortsetzung <b>ICS + LABA vs. higher ICS dose alone:</b>	- Erwachsene, Kinder > 2J. - jeglicher Schweregrad

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in <b>steroid-naive adults and children</b> . Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005307.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005307.pub2/abstract</a>			<b>1. Exazerbation, die systemische Cs erfordern:</b> high, 3RCTs 2. Hospitalisierung 3. LuFu 4. Symptome (nicht gepoolt) <b>5. Lebensqualität</b> (nicht berichtet) <b>6. Notfallmedikation</b> (Beta-2-Agonisten) 7. Entzündungsmarker (Serum, Sputum, Ausatemluft) <b>8. schwere UAW:</b> moderate 4 RCTs 9. UAW nicht gepoolt 10. Abbrüche		1. 2 adult and 1 paediatric trial, the combination of LABA and ICS (11/100 95% CI 9-14) in steroid-naive participants led to a higher risk of patients with exacerbations requiring OCS compared with those treated with a higher ICS dose (9/100) alone (RR 1.24; 95%CI 1.00 to 1.53; I <sup>2</sup> =0, n=2709), a group difference at the limit of statistical significance. (only Baseline FEV1 >= 80%predicted) 4. Data for these outcomes could not be aggregated as they were only available for single studies. 8. no statistically significant difference in the risk of SAE between treatments (four studies: RR 1.03; 95% CI 0.63 to 1.69; I <sup>2</sup> =0, n=2864), with insufficient power to reach equivalence. (only Baseline FEV1 >= 80%predicted) 9. The risk of headache was not significantly different between treatments (RR 0.97; 95%CI 0.80 to 1.17; Analysis 2.16).Due to insufficient trials reporting hoarseness (Analysis 2.17) or other adverse health events, we were unable to perform meta-analysis for additional safety endpoints.	<u>Subgruppenanalysen:</u> 1. airway obstruction at baseline 2. Children versus adults. 3. Dose of ICS: i) Mean dose (ex-valve) ii) Dose difference between groups 4. one or two devices to deliver the combination of ICS plus LABA. 5. salmeterol vs. formoterol 6. Trial duration <u>Sensitivitätsanalyse:</u> 1. risk of bias 2. publication status 3. funding 4. same ICS vs. similar dose-equivalent ICS
Chong J. Intermittent inhaled corticosteroid therapy <b>versus placebo for persistent asthma in children and adults</b> . Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD011032. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430</a>	2015/03	11	<u>Ältere Kinder und Erwachsene</u> <b>1. Exazerbationen</b> (Erfordernis OCS) 1.1 Kinder: low -1 RCT 1.2. Erwachsene: low - 1 RCT 2. Hospitalisierung 3. <b>QoL</b> 4. <b>Asthmascore (tags):</b> moderat -1 RCT 5. Asthmascore (nachts): moderat- 1 RCT 6. <b>schwere UWA:</b> moderat- 2 RCT 7. <b>UAW nach 6 Monaten:</b> low - 1 RCT  <u>Vorschulkinder</u> <b>1. Exazerbationen</b> (Erfordernis oraler Corticosteroide): moderate- 4 RCT <b>2. Hospitalisierung:</b> very low- 3 RCT <b>3. QoL:</b> low- 1 RCT <b>4. Asthmascore (tags):</b> moderat-	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	1. Im Vergleich zu Placebo führt die intermittierende Nutzung von ICS bei der Diagnose eines milden persistierenden Asthmas bei älteren Kindern (OR 0.57; 95% KI 0.29 bis 1.12) und Erwachsenen (OR 0.10; 95% KI 0.01 bis 1.95) zu einer Reduktion der Exazerbationen, die orale Corticosteroide erfordern. Die Häufigkeit von Exazerbationen, die orale Corticosteroide erfordern, sank bei Vorschulkindern mit „Wheezing episodes“ signifikant (OR 0.48; 95% KI 0.31 bis 0.73). 2. Compared to the placebo group, there was an insufficient number of participants to make firm conclusions whether the intermittent ICS group displayed any reduction in the rate of hospitalisations. 3. Die Lebensqualität wurde nur in einer Studie mit Hilfe des PedsQL erfasst und zeigte eine geringe Verbesserung zugunsten der Behandlung mit ICS. 4. There was no significant difference in day time or night time symptom scores according to one study in adults with mild asthma. While in preschool children, ICS treatment was associated with lower day time symptoms score (SMD -0.35; 95%CI -0.57 to -0.13) and night time symptoms score (SMD -0.28; 95% CI -0.50 to -0.06). 6. There was no statistically significant difference in the	<u>Objective:</u> compare efficacy and safety of intermittent ICS vs placebo in the management of children and adults diagnosed with, or suspected to have, symptoms of mild persistent asthma. - mildes persistierendes Asthma - ältere Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet - Vorschulkinder gesondert betrachtet <b>ggf. weitere wichtige Ergebnisse:</b> Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Rate von Hospitalisierungen in der Anwendung von intermittierenden ICS im Vergleich zu Placebo bei Kindern oder Vorschulkindern (OR 0.73; 95% KI 0.23 bis 2.29). <b>Eingeschlossene Studien:</b> Bachariaer 2008 (A in Chauhan et al 2013 (ID 25784): Control group was not daily ICS)

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<p>3 RCTs</p> <p><b>5. Asthmascore (nachts):</b> moderat- 3 RCT</p> <p><b>6. schwere UWA:</b> low- 3 RCT</p> <p><b>7. UAW nach 6 Monaten:</b> low - 1 RCT</p>		<p>rate of serious adverse events in studies of children and adults diagnosed with mild asthma (OR 1.00; 95% CI 0.14 to 7.25), with 1/193 people in the ICS group compared with 1/192 with placebo. There were fewer events recorded in preschool children who received ICS compared with the placebo group (OR 0.42; 95% CI 0.17 to 1.02), with no difference between the studies using inhaled versus nebulised therapy.</p> <p>7. Im Vergleich zu Placebo war die Rate an Heiserkeit und Pneumonien bei intermittierender ICS-Anwendung bei Erwachsenen und Vorschulkindern nicht erhöht. Es gab keine schädlichen Effekte auf die Größenentwicklung bei Kindern jeglichen Alters oder auf die Gewichtsentwicklung bei Vorschulkindern.</p>	<p>Durcharme 2009</p> <p>Martinez 2011</p> <p>Papi 2007</p> <p>Papi 2009</p> <p>Svedmyr 1999 (A in 25784: Control group was not daily ICS)</p>
<p>Chauhan BF. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009611. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606</a></p>	2012/10	11	<p><b>1. Anzahl der Patienten mit einer oder mehreren Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> low, 7 RCTs</p> <p><b>2. schwere UAW:</b> low, 6 RCTs</p> <p><b>3.</b> Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern</p> <p><b>4.</b> Exazerbationen die RST-Besuche erfordern</p> <p><b>5.</b> Zeit bis zur Exazerbation, die OCS erfordert</p> <p><b>6. UAW:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p><b>6.1. Größenveränderung (cm):</b> moderate, 4 RCTs</p> <p><b>7.</b> Therapieabbrüche</p> <p><b>8.</b> Clinical or physiological outcomes reflecting chronic asthma control including period or change in: pulmonary function tests, <b>symptoms</b>, night-time awakening, quality of life, 2-agonist use, days with/ without symptoms and days with/ without <math>\beta</math>-2-agonist use.</p> <p><b>8.1. Asthmakontrolltage:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p><b>8.2. Lebensqualität:</b> moderate, 2 RCTs</p> <p><b>8.3. proportion of 'symptom-</b></p>	<p>Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt</p> <p>EP 8.2.: kleine Fallzahlen</p> <p>EP 6: kleine Eventrate</p> <p>EP 8.3: klinische Heterogenität</p>	<p>1. no statistically significant group difference in the number of patients experiencing one or more exacerbations requiring oral corticosteroids (n=1204; RR 1.07; 95% CI 0.87 to 1.32).</p> <p>- The magnitude of effect was not significantly affected by [...], age (preschool children versus school-aged children versus adults; test for subgroup differences: Chi2 = 2.64; df = 2; P = 0.27; I2 =24.2%), duration of trials (12 to 24 weeks versus 44 to 52 weeks; test for subgroup differences: Chi2 = 0.01; df = 1; P = 0.93; I2 = 0%).</p> <p>2. no statistically significant group difference in serious adverse health events (n=1055; RR 0.82; 95% CI 0.33 to 2.03, I<sup>2</sup>=0).</p> <p>6. no statistically significant group difference in overall adverse effects (n= 726 ; OR 1.01; 95% CI 0.70 to 1.44).</p> <p>6.1. a statistically significant group difference was observed favouring intermittent over daily inhaled budesonide or beclomethasone in the change in height from baseline over 44 to 52 weeks (n=532; MD 0.41 cm; 95% CI 0.13 to 0.69).</p> <p>8.1. a statistically significant group difference in disfavour of intermittent ICS compared to daily ICS in the change from baseline in asthma control days (n=214; MD -7% days; 95% CI -14% to -1%).</p> <p>8.2. No statistically significant group difference was observed in: [...] and quality of life (n=389; MD -0.16; 95% CI -0.36 to 0.04).</p> <p>8.3 disfavour intermittent ICS: change in the proportion</p>	<p><b>Objective:</b> to compare efficacy and safety of intermittent versus daily ICS in the management of children and adults with persistent asthma and preschool-aged children suspected of persistent asthma.</p> <p>--&gt; Kontrollgruppe: tägliche ICS-Gabe</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Schwere der Atemwegsobstruktion</li> <li>- Protokolle zur Erfassung der Exazerbationen</li> <li>- Studiendauer</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalyse für EP 1 u. 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studienqualität</li> <li>- Publikationsbias</li> </ul> <p><b>Eingeschlossene Studien:</b></p> <p>Boushey 2005 (A in 25079: fehlende Placebogruppe)</p> <p>Martinez 2011a</p> <p>Martinez 2011b</p> <p>Papi 2007</p> <p>Papi 2009</p> <p>Turpeinen 2008 (A in Chong et al 2015 (ID 25079): fehlende Pla-</p>



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<b>free days'</b> : moderate, 5 RCTs 9. exhalierte NO		of symptom-free days (984 patients; SMD -0.15; 95% CI -0.28 to -0.03, I <sup>2</sup> =0%, n=984	cebogruppe und Crossover-Design) Zeiger 2011 (A in 25079: fehlende Placebogruppe)
Rodrigo GJ. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis. Respir Med 2013;107(8):1133-40. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23769720">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23769720</a>	2013/04	6	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Häufigkeit von Asthmaexazerbationen:</b> moderate, 5 RCTs</li> <li>Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen, die orale CS erfordern</li> <li>Zeit bis zur Exazerbation, die orale CS erfordert</li> <li><b>Asthmafremie Tage:</b> moderate, 4 RCTs</li> <li>Notfallmedikation</li> <li>FeNO</li> <li>Eosinophile im Sputum</li> <li>Lungenfunktionstest</li> <li>Therapieabbrüche</li> <li><b>schwere UAW:</b> low, 7RCTs</li> <li><b>Lineare Wachstumsge-schwindigkeit:</b> low, 3 RCT</li> </ol>	EP1: Effektschätzer schneidet Nullwert EP10: Effektschätzer schneidet Nullwert EP11: Effektschätzer schneidet Nullwert EP4/10/11: kein Ergebnis des Tests auf Publication bias berichtet, keine Suche nach grauer Literatur	<ol style="list-style-type: none"> <li>Data from five studies showed no statistically significant difference in the frequency of asthma exacerbations among patients receiving daily ICS and those receiving intermittent ICS (RR = 0.96; 95% CI, 0.86, 1.06, p = 0.40, I<sup>2</sup> = 0%, n=1018)</li> <li>Compared to intermittent ICS, the daily ICS group displayed a significant increase in percent asthma-free days (RR= 1.10%; 95% CI: 1.01, 1.20, n=881).</li> <li>There were no group differences in [...] and SAE (RR=0.96, 95% CI 0.71, 1.30, I<sup>2</sup>=0, n=1367).</li> <li>Data from pediatric studies showed a small decline in the short-term linear growth rate during treatment with daily ICS but this effect was not significant (MD= 0.35, 95%CI 0.08, 0.78, I<sup>2</sup>= 0, n=537).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder und Erwachsene</li> <li>- wiederkehrendes Wheezing, mildes bis moderates persistierendes Asthma</li> <li><u>Subgruppenanalysen:</u></li> <li>- Alter</li> <li>- Studiendauer</li> <li>- step-up-Strategie</li> <li>Intervention: intermittent or as-needed (intermittent administration of ICS at the onset of exacerbations in combination with rescue SABA) vs. continuous ICS (daily ICS with rescue SABA during exacerbations); LABA excluded as a part of treatment</li> <li><b>Eingeschlossenen Studien:</b></li> <li>- Boushey 2005</li> <li>- Papi 2007</li> <li>- Turpeinen 2008</li> <li>- Papi 2009</li> <li>- Martinez 2011</li> <li>- Zeiger 2011</li> <li>- Calhoun 2012 (Ausschlussgrund bei Chauhan 2013 (ID 25784): Daily ICS was not one of the tested strategies (approximately 40% patients did not receive daily ICS)</li> <li>zurückgestellt: denn Chauhan 2013 hat zwar älteren Suchzeitraum, schließt jedoch bis auf Calhoun alle Studien ein, die auch Rodrigo et al. einschließt; Calhoun beabsichtigt von Chauhan 2013 ausgeschlossen; Amstar von Chauhan 2013 besser</li> </ul>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Powell H. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. October 2003. Cochrane Airways Group DOI: 10.1002/14651858.CD004109.pub2	2003/01	7	<p><b>1. Symptomscore:</b> very low, 2 RCTs</p> <p><b>1.1. nächtliches Erwachen:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p><b>2. lung function</b></p> <p><b>3. exacerbations:</b> low, 2 RCTs</p> <p><b>4. unscheduled visits to the doctor</b></p> <p><b>5. ER visits: k.A</b></p> <p><b>6. hospitalisation: k.A.</b></p> <p><b>7. airway hyperresponsiveness</b></p> <p><b>8. asthma control: k.A</b></p> <p><b>9. Adverse Events:</b> low, 4 RCTs</p>	<p>EP1: - starke Heterogenität - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --&gt; hohes Risiko für PB</p> <p>EP 1.1.: - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --&gt; hohes Risiko für PB</p> <p>EP 3 und 9: - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --&gt; hohes Risiko für PB</p>	<p>Ergebnisse moderate vs. Low dose</p> <p>1. Symptom Score change from baseline (adults): WMD -0.04 (95%CI -0.21 to 0.13), I<sup>2</sup>=83%, n=75.</p> <p>1.1 Symptom score (night waking): SMD -0.29 (95%CI -0.53 to -0.06), I<sup>2</sup>= 0%, n=285.</p> <p>3. no significant difference between moderate and low dose ICS for children or infants (2 Studien). This was consistent for ICS type, device and duration of study. No statistical heterogeneity was present. Exacerbations (children &amp; infants): RR 0.82 (95% CI 0.47 to 1.43), I<sup>2</sup>= 0%, n=393.</p> <p>9. no significant differences and no heterogeneity between moderate and low dose ICS for the seven studies that reported this outcome either as withdrawal due to adverse event or as adverse events. This was consistent for age, ICS type, device and duration of study. Adverse events (all): RR 1.04 (95% CI 0.93 to 1.17), I<sup>2</sup>= 0%, n= 523.</p>	<p><b>Literatur der 2. Auflage, keine Aktualisierung identifiziert</b></p> <p>weitere Therapieschemata in SR betrachtet, nicht extrahiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Step Down vs Constant ICS Dose</li> <li>- High vs Moderate ICS Dose</li> <li>- High vs Low ICS Dose</li> <li>- Fold difference in ICS dose: two or four fold increased ICS vs base ICS dose</li> </ul> <p><u>Subgroup analysis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Delivery device (nebuliser / pMDI / DPI)</li> <li>ii) Age (infants / children / adults)</li> <li>iii) Design (parallel / crossover)</li> <li>iv) Duration of treatment (&lt;= 12 weeks / &gt; 12 weeks)</li> <li>v) ICS type</li> </ul> <p>&gt;&gt;Kinder und Erwachsene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Nutzung von ICS seit min. 1 Monat</li> <li>- Anwendung des ICS für min. 4 Wochen</li> </ul>
Chen X. Extrafine HFA-beclomethasone dipropionate versus budesonide for asthma: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8(1):212-21. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25784990">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25784990</a>	1980-2014/10	7	<p>1. FEV1</p> <p>2. PEF (morgens und abends) Sekundär:</p> <p>3. Bronchodilatatornutzung (Reserve)</p> <p><b>4. Akute Exazerbationen:</b> low; 1 RCT</p> <p><b>5. Symptome:</b> low; 3 RCTs</p> <p><b>6. ACQ-7:</b> low; 1 RCT</p> <p><b>7. UAW:</b> low; 4 RCTs</p>	<p>alle EP: - häufig unklares oder hohes RoB</p> <p>EP 4: niedrige Fallzahl</p> <p>EP 6: Nullwert geschnitten bzw. nur niedrige Fallzahl/ Eventrate</p> <p>EP 7: schneiden Nullwert</p>	<p>4. Ein RCT zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Exazerbationen (17/107 vs 12/109), der Dauer bis zum Auftreten der ersten Exazerbation (p= 0,342) und der Notwendigkeit des Einsatzes OCS (2/107 vs 2/109) im Gruppenvergleich gibt.</p> <p>5. Während 2 Studien keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen von Symptomen zeigten, konnten in einem RCT in der HFA-BDP-Gruppe eine signifikante Verbesserung gegenüber der Budesonid-Gruppe für Giemen (26.48 vs 8.29%, P=0.01), Luftnot (22.68 vs 11.25%, P=0.02), Brustenge (20.71 vs 6.25%, P&lt;0.01), und Symptome am Tag (25.36 vs 12.22%, P=0.03) erfasst werden.</p> <p>6. Although there was a trend in favor of HFA-BDP, there was no significant difference in the ACQ-7 scales between the two groups (MD=-0.20, 95% CI -0.42 to 0.02, P=0.07, 1 Studie).</p> <p>7. Werden alle UAW gemeinsam betrachtet, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (OR=1.04, 95% CI 0.78 to 1.38,</p>	<p>hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate (HFA-BDP) versus budesonide (BUD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Metaanalyse für Symptome durchgeführt, 3 Studien, die dazu Angaben machen --&gt; narrative Darstellung</li> <li>- more than 12 years of age;</li> <li>- duration of at least 4 weeks;</li> <li>- a diagnosis of asthma without other lung diseases</li> </ul> <p>&gt;&gt; nicht relevant für NVL, Äquivalenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					I2=0%, P=0.81). - The subgroup analysis showed that there was no statistical significant difference in dysphonia (OR=0.89, 95% CI 0.51 to 1.57, I2=0%, P=0.70), respiratory tract infections (OR=0.92, 95% CI 0.45 to 1.87, I2=0%, P=0.81), bronchitis (OR=1.14, 95% CI 0.39 to 3.33, I2=0%, P=0.81) and worsening of asthma (OR=1.17, 95% CI 0.60 to 2.29, I2=0%, P=0.64) between the two groups.	
Kramer S. Ciclesonid versus other inhaled corticosteroids for <b>chronic asthma in children</b> . Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD010352. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450613">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450613</a>	2012/11	10	<p><u>Ciclesonid vs. Budesonid Dosis-Ratio 1:2</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Asthmasymptomescore:</b> low, 2 RCTs</li> <li>Tage ohne Symptome/ Notfallmedikation</li> <li><b>Anzahl Exazerbationen:</b> very low, 2 RCTs schwer Exazerbationen definiert als</li> <li>3.1. Hospitalisierungen</li> <li>3.2. RST-Besuche</li> <li>3.3. zusätzlicher CS-Bedarf</li> <li><b>UAW:</b> low, 2 RCTs</li> <li><b>Lebensqualität:</b> low, 2 RCTs</li> <li>Compliance (Adhärenz)</li> <li>LuFu (FEV1, mittlere expiratorischer Fluss 25%)</li> <li>Atemwegsentzündung (Biopsie, Lavage, FeNO)</li> </ol> <p><u>Ciclesonid vs. Fluticason Dosis-Ratio 1:1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Asthmasymptomescore:</b> moderate, 3 RCTs</li> <li>Tage ohne Symptome/ Notfallmedikation</li> <li><b>Anzahl Exazerbationen:</b> very low - 2 RCTs schwer Exazerbationen definiert als</li> <li>3.1. Hospitalisierungen</li> <li>3.2. RST-Besuche</li> <li>3.3. zusätzlicher CS-Bedarf</li> <li><b>UAW:</b> low - 6 RCTs</li> <li><b>Lebensqualität:</b> moderate - 1</li> </ol>	<p>Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt</p> <p><u>Ratio 1:2</u> - EP 5.</p> <p>Direktheit: In one study the dose of budesonide was much higher than what is commonly prescribed in clinical practice.</p> <p>Publikationsbias: Both studies were sponsored by the manufacturer and at least one of the authors of each study was an employee of the manufacturer that sponsored the study.</p> <p><u>Ratio 1:1</u> - EP5: niedrige Fallzahl.</p>	<p><u>Ciclesonid vs. Budesonid Dosis-Ratio 1:2</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Two studies found no significant differences between the groups regarding the outcome asthma symptoms (symptom scores, asthma symptom and rescue medication-free days).</li> <li>Pooled data for exacerbations (as defined in the original studies) showed no significant difference between ciclesonide versus budesonide (RR 2.20, 95%CI 0.75 to 6.43; n= 1024).</li> <li>Local side effects such as pharyngitis were seen in both treatment groups with no significant differences, even in the study using a very high dose of budesonide (800 µg) administered once daily.</li> <li>systemic side effects: one study showed a significant improvement in height in the ciclesonide group compared to the budesonide group after 12 weeks of intervention, but measurements were only performed in a subset of patients. Studies assessing 24-hour urinary cortisol levels showed less suppression (ciclesonide versus budesonide).</li> <li>Pooled results showed no significant differences between the groups (RR -0.00, 95% CI -0.09 to 0.09; n= 1010). Both studies measured quality of life on the PAQLQ(S).</li> </ol> <p><u>Ciclesonid vs. Fluticason Dosis-Ratio 1:1</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>We found no significant differences in efficacy between ciclesonide and fluticasone [...] for asthma symptoms [...] after 12 weeks of treatment.</li> <li>Pooled data comparing ciclesonide 160 µg versus fluticasone 88 µg twice daily showed no significant difference in number of patients with exacerbations (RR 1.37, 95% CI 0.58 to 3.21; n= 1003).</li> <li>No significant difference in number of patients with adverse events were found between ciclesonide 160 µg</li> </ol>	<p>Ciclesonid vs andere ICS bei chronischem Asthma bei Kindern</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Asthmaschweregrad</li> <li>- Dosis</li> <li>- Inhalationssystem</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RoB: low risk of bias for allocation concealment, blinding (outcome: asthma symptoms, adverse effects, quality of life, compliance) or ncomplete follow-up (outcome: asthma symptoms, adverse effects, quality of life, compliance).</li> </ul> <p><b>&gt; nicht erfolgt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; gute tabellarische Zsf. aller Ergebnisse aus Einzelstudien: in Tab 2/3</li> </ul> <p>CAVE: Auswertungen für Ciclesonid vs. Fluticason Dosis-Ratio 1:2 auch vorhanden, noch nicht extrahiert: für primäre Outcomes (EP 1-3) nur eine Studie vorhanden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compliance in Studien nicht erfasst</li> </ul> <p><b>&gt;&gt; nicht relevant für NVL, Äquivalenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt</b></p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			RCT 6. Compliance (Adhärenz) 7. LuFu (FEV1, mittlere expiratorischer Fluss 25%) 8. Atemwegsentzündung (Biopsie, Lavage, FeNO)		and fluticasone 88 µg twice daily (RR 0.88, 95% CI 0.72 to 1.07; one study; n= 492).The other two studies on 1023 children reported that adverse effects were similar in both groups. 5. Quality of life (PAQLQ and 8 PACQLQ) was reported in one study on 492 children. Non-inferiority was confirmed for both measurements for ciclesonide compared to fluticasone (P < 0.0001, one-sided). Non-inferiority limits were set at -0.5 for the PAQLQ scores and 15 for the PACQLQ scores.	
Yang D. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31(1):26-35. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23517391">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23517391</a>	2012/04	6	1. LuFu (FEV1, FVC, FEF25%-75%,morning PEF) <b>2.1. Symptomscore</b> <b>2.1. morning wheezing score:</b> low, 2 RCTs <b>2.2. morning difficult breathing score:</b> low, 2 RCTs <b>2.3. morning cough score:</b> low, 2 RCTs 3. Notfallmedikation 4. nächtliches Erwachen 5. <b>UAW:</b> moderate, 3 RCTs 6. <b>schwere UAW:</b> moderate, 2 RCTs 7. Therapieabbrüche	- EP 2.1-2.3.: niedrige Fallzahlen - EP5 wenige Events, CI des gepoolten Schätzers enthält Nutzen und Schaden der verschiedenen Interventionen - EP6: weite KI alle EP: - Publication bias: keine Suche nach grauer Literatur, Eggers Test nur für binäres Outcome erfolgt, funnel plot nur für primären Endpunkt (LuFu)	2.1. MF was similar to other ICS therapy in improving morning wheezing scores (mean difference 0.14 [95% CI 0.00–0.28], (p = 0.05; I2 = 0; n=322). 2.2. MF was superior to other ICS therapy in improving morning difficulty breathing scores ) (mean difference 0.13 [95% CI 0.01–0.26], p = 0.03; I2 = 0; n=322). 2.3. MF was similar to other ICS therapy in improving morning cough scores (mean difference 0.03 [95% CI -0.07–0.13], p = 0.55; I2 = 0; n=322). 5. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related AEs (OR 1.06 [95% CI 0.74–1.52], p = 0.75; I2 = 0, n=719). 6. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related severe AEs (OR 0.52 [95% CI 0.05–5.03], p = 0.57; I2 = 0, n=351).	moderates bis schwere Asthma - keine Differenzierung hinsichtlich Alter erfolgt  >> nicht relevant für NVL, Äquivalenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt
Chong J. Intermittent inhaled corticosteroid therapy <b>versus placebo for persistent asthma in children and adults.</b> Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD011032. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430</a>	2015/03	11	<u>Ältere Kinder und Erwachsene</u> <b>1. schwere UWA:</b> moderat; 2 RCT <b>2. UAW nach 6 Monaten:</b> low - 1 RCT  <u>Vorschulkinder</u> <b>1. schwere UWA:</b> low; 3 RCT <b>2. UAW nach 6 Monaten:</b> low - 1 RCT	Cochrane Review	1. There was no statistically significant difference in the rate of serious adverse events in studies of children and adults diagnosed with mild asthma (OR 1.00; 95% CI 0.14 to 7.25),with 1/193 people in the ICS group compared with 1/192 with placebo.  There were fewer events recorded in preschool children who received ICS compared with the placebo group (OR 0.42; 95% CI 0.17 to 1.02), with no difference between the studies using inhaled versus nebulised therapy.  2. Im Vergleich zu Placebo war die Rate an Heiserkeit und Pneumonien bei intermittierender ICS-Anwendung bei Erwachsenen und Vorschulkindern nicht erhöht. Es	intermittierende ICS-Gabe - mildes persistierendes Asthma - Kinder und Erwachsene Eingeschlossene Studien: Bacharier 2008 Durcharme 2009 Martinez 2011 Papi 2007 Papi 2009 Svedmyr 1999

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					gab keine schädlichen Effekte auf die Größenentwicklung bei Kindern jeglichen Alters oder auf die Gewichtsentwicklung bei Vorschulkindern.	
Yang D. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. Asian Pac J Allergy Immunol 2013;31(1):26-35. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23517391">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23517391</a>	2012/04	6	<b>5. UAW:</b> 3 RCTs, moderate <b>6. schwere UAW:</b> 2 RCTs, moderate	- EP5: CI des gepoolten Schätzers enthält Nutzen und Schaden der verschiedenen Interventionen - EP6: weite KI	5. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related AEs (OR 1.06 [95% CI 0.74–1.52], p = 0.75; I2 = 0, n=719). 6. MF was similar to other ICS therapy in the incidence of treatment-related severe AEs (OR 0.52 [95% CI 0.05–5.03], p = 0.57; I2 = 0, n=351).	moderates bis schwere Asthma - keine Differenzierung hinsichtlich Alter erfolgt  >> nicht relevant für NVL, Äquivalenztabelle wird auf Basis von Expertenwissen erstellt
Chauhan BF. <b>Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma</b> in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009611. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606</a>	2012/10	11	<b>1. schwere UAW:</b> low, 6 RCTs <b>2. UAW:</b> moderate, 3 RCTs <b>2.1. Größenveränderung (cm):</b> moderate, 4 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP2: kleine Eventrate, Nullwert geschnitten	1. There was no statistically significant group difference in serious adverse health events (n=1055; RR 0.82; 95% CI 0.33 to 2.03, I <sup>2</sup> =0). 2. There was no statistically significant group difference in overall adverse effects (n= 726 ; OR 1.01; 95% CI 0.70 to 1.44). 2.1. However, a statistically significant group difference was observed favouring intermittent over daily inhaled budesonide or beclomethasone in the change in height from baseline over 44 to 52 weeks (n=532; MD 0.41 cm; 95% CI 0.13 to 0.69).	intermittierende ICS vs. Tägliche ICS bei mildem persistierendem Asthma bei Kindern und Erwachsenen <b>Subgruppenanalysen:</b> - Alter - Schwere der Atemwegsobstruktion - Protokolle zur Erfassung der Exazerbationen - Studiendauer <b>Sensitivitätsanalyse für EP 1 u. 2:</b> - Studienqualität - Publikationsbias
Zhang L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: <b>effects on growth.</b> Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD009471. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030198">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030198</a>	2014/01	11	<b>1. Lineare Wachstumsgeschwindigkeit</b> - nach 3-5 mon - 1 RCT - nach 6-8 mon - 2 RCTs - <b>nach 12 mon:</b> moderate; 14 RCT - nach 2 Jahren - 5 RCTs - nach 3 Jahren - 2 RCTs <b>2. Änderungen in dem Größen-Standardabweichungsscore (SDS):</b> - <b>nach 12 mon:</b> moderate; 4 RCTs	- Datenqualität von Autoren des SR bewertet	1. One 12-week trial did not show a statistically significant difference in mean linear growth velocity between the ciclesonide 50, 100 and 200 µg/d and placebo groups (mean ± SE, 0.82 ± 0.16, 0.97 ± 0.10, 0.95 ± 0.12 and 0.96 ± 0.18, P value > 0.05, n= 904) - Two trials showed that seven- and eight-month treatment with ICS was associated with decreased linear growth velocity compared with placebo, with a pooled MD of -1.23 cm/y (95% CI -2.32 to - 0.13, P value 0.03, I <sup>2</sup> = 92%, n=369). - Nach 12-monatiger Einnahmedauer von ICS zeigt sich im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (n= 5717;	- assess the impact of ICS on the linear growth of children with persistent asthma - Unterschied zu Loke et al. (ID 25150): schließt auch RCTs unter 12mon Dauer ein - wirkstoffspezifische Auswertung <b>Post-hoc-Analysen:</b> - Inhalationssysteme - Molekülgrößen - Dosishöhe - Molekül Budesonid - Molekül Beclomethason

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<b>3. Größenunterschied im Zeitverlauf:</b> - 3-5 mon - 6-8 mon - <b>12 mon:</b> moderate; 15 RCTs - 2 Jahre - 3 Jahre 4. Gewichtsunterschied im Zeitverlauf		MD -0.48 cm/y, 95% CI -0.65 to -0.30, P < 0.0001). - nach zweijähriger Therapiezeit zeigte sich im Vgl. zu Placebo kein signifikanter Unterschied in der linearen Wachstumsgeschwindigkeit (MD -0.19 cm/y, 95% CI -0.48 to 0.11, P = 0.22, I <sup>2</sup> = 75%). 2. Meta-analysis of four trials showed that participants treated with ICS had a statistically significantly lower mean change in height SDS compared with those treated with placebo, with an MD of -0.13 (95% CI -0.24 to -0.01, P= 0.03; I <sup>2</sup> =68%). 3. Meta-analysis of 15 trials showed that participants treated with ICS had a statistically significantly lower mean increase in height compared with the control group, with an MD of -0.61 cm (95% CI -0.83 to -0.38, P < 0.00001; I <sup>2</sup> = 63%).	- Molekül Fluticason propionate - Alter etc. - zusätzlich Off-treatment-Follow up berichtet (u.a. adulthood) <b>Eingeschlossene Studien:</b> Allen 1998, Becker 2006, Bensch 2011, Bisgaard 2004, CAMP 2000, Doull 1995, Gillman 2002, Gradman 2010, Guilbert 2006, Jonasson 2000 Kannisto 2000, Martinez 2011, Pauwels 2003, Pedersen 2010, Price 1997, Roux 2003, Simons 1997, Skoner 2008, Skoner 2011, Sorkness 2007, Storr 1986, Tinkelman 1993, Turpeinen et al 2008, Verberne et al 1997, Wasserman 2006 <b>- Überschneidungen mit Prutenu et al:</b> Allen 1998, Brand 2001, Pedersen 2010, Shapiro 1998, Skoner 2008, Skoner 2011, Sorkness 2007, Vaessen-Verberne 2010, Verberne 1998, Wasserman 2006
Prutenu AI. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD009878. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030199">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030199</a>	2014/03	11	<b>1. Lineare Wachstumsgeschwindigkeit:</b> high; 4 RCT <b>2. Größenunterschied nach 3 mon:</b> moderate; 9 RCT <b>3. Größenunterschied nach 12 mon:</b> moderate; 4 RCT 4. Gewichtsunterschied nach 12 mon 5. BMI-Unterschied nach 12 mon <b>6. Skelettreifung nach 12 mon:</b> low; 1 RCT 7. Change in standard deviation score (SDS) (height)	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	1. Die Gruppe mit niedrig dosierter ICS-Gabe hatte eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit (5.94 cm/y) innerhalb von 12 Monaten als die Gruppe mit höheren ICS-Dosen (5.74 cm/y);(n= 728 children;MD 0.20 cm/y, 95% CI 0.02 to 0.39; I <sup>2</sup> =0%). 2. Statistically significant group difference was noted in the change in height from zero to three months in favour of the higher ICS dose (N = 944 children; MD -0.15 cm, 95% CI -0.28 to -0.02); children were described as having mild to moderate to severe asthma, and the ICS used were ciclesonide, budesonide and fluticasone. 3. The group difference was not statistically significant over longer or subsequent periods, that is, [...] and from zero to 12 months (N = 548 children;MD 0.25, 95% CI -0.04 to 0.54). 6. Only one trial reported change in skeletal maturation, with a statistically significant group difference from zero to 12 months in favour of a lower ICS dose (N = 181 children; MD 0.18, 95% CI 0.02 to 0.34).	- mildes bis moderates persistierendes Asthma - wirkstoffspezifische Auswertung <b>Eingeschlossene Studien:</b> Allen 1998, Brand 2001, Pedersen 2010, Shapiro 1998, Skoner 2008, Skoner 2011, Sorkness 2007, Vaessen-Verberne 2010, Verberne 1998, Wasserman 2006

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Loke YK. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(7):e0133428. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26191797">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26191797</a></p>	2014/12	6	<p>1. Wachstumsgeschwindigkeit 1.1. in 16 RCTs: low 1.2. in 1 BS: very low</p> <p>2. Größe im Erwachsenenalter 2.1. in 2 BS: very low 2.2. in 1 RCT: low</p>	<p>EP1.1: - verschiedene Medikamente in Gesamtanalyse eingeschlossen - Limitationen in RoB-Tabelle oft unklar --&gt; bessere Konsistenz wenn 1.1. je nach Medikamentengruppe betrachtet wird (auf Kosten der Präzision) EP 1.2-2.2 - Abwertung Präzision da kleine Fallzahl und teilweise Nullwert geschnitten wird für alle EP: - kein Funnelplot, Publication bias von Autoren selbst als unklar eingestuft</p>	<p>1.1. Die Langzeitanwendung von ICS in RCTs ist mit einer signifikanten Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit assoziiert (pooled Mean difference -0.48 cm/year; 95% CI -0.66 to -0.29 cm/year; I2 = 48%). 1.2. Eine Beobachtungsstudie mit geringer Fallzahl zeigt nach 2,5 Jahren eine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit (MD= -0.44 cm/year; 95% CI -1.25 to 0.37 cm/year, n=66). 2.1. Zwei Beobachtungsstudien mit geringen Fallzahlen zeigten einen mittleren Größenunterschied von -0,85 cm (95% CI -3.35 to 1.65, I2 = 0%) bei Langzeitanwendung von ICS. 2.2. In einem RCT war die Interventionsgruppe nach vierjährigem Gebrauch von Budesonid 1,2 cm kleiner als die Placebogruppe (MD= -1,2 cm; 95% CI -1.9 – -0.5 cm).</p>	<p>- jeglicher Schweregrad - wirkstoffspezifische Auswertung - Unterschied zu Zhang 2014 (ID 25322): RCTs mit mehr als 12 mon Dauer, Beobachtungsstudien eingeschlossen Subgruppenanalyse: - Dose Response, - ICS Komponenten, - Einfluss der Dauer des Follow up auf Wachstumsgeschwindigkeit, - Alter - CAVE: Zahlen im Ergebnisteil und Abstract stimmen nicht mit Metaanalyse überein 1.1. MD= -0,43; 95%CI -0,60 bis -0,26; I<sup>2</sup>=58%) Eingeschlossene Studien: Acun 2005, Allen 1998, Becker 2006, Bensch 2011, De Benedictis 2001, Ferguson 2006, Garcia 2005, Gillman 2002, Gradman and Wolthers 2010, Jonasson 2000, Kelly 2012, Pauwels 2003, Price 1997, Roux 2003, Simons 1997, Skoner et al 2000, Skoner et al 2008, Skoner et al 2011, Turpeinen et al 2010, Verberne et al 1997 zurückgestellt: - Informationen aus Zhang et al. 2014 verlässlicher, aktuellerer Suchzeitraum, bessere AMSTAR-Bewertung - Zugewinn dieser Arbeit wäre separate Auswertung der Beobachtungsstudien, Problem: Fallzahl sehr niedrig</p>
<p>Loke YK. <b>Bone mineral density and fracture risk</b> with long-term use of inhaled corticosteroids</p>	2014/12	7	<p><b>1. Frakturrisiko</b> 1.1 <b>Kinder:</b> very low; 2 BS 1.2 <b>Kinder:</b> low; 1 RCT 1.3. <b>Erwachsene:</b> very low; 4 BS</p>	<p>- für alle EP: keinen Funnel-Plot erstellt, keine Suche nach grauer Literatur erfolgt --&gt; Publikationsbias</p>	<p>1. 1.1./1.2. In einer Metaanalyse aus zwei Beobachtungsstudien bei Kindern zeigte sich bei der Langzeitanwendung von ICS keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für Frakturen (OR 1.02, 95% CI 0.94 to 1.10,</p>	<p>Kinder und Erwachsenen gesondert ausgewertet Folgen: Langzeiteinnahme von ICS auf: - Knochendichte,</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2015;5(11):e008554. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26603243">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26603243</a>			<p><b>2. Kinder: Lumbar spine BMD</b> 2.1. 3 RCTs: low 2.2. 3 BS: very low</p> <p><b>3. Erwachsene: Lumbar spine BMD</b> 3.1. 3 RCTs: low 3.2. 4 BS: very low</p> <p><b>4. Erwachsene: Femur/hip BMD</b> - 4.1 3 RCTs: low 4.2. 4 BS: very low</p>	<p>wahrscheinlich EP 1.1: - Nullwert geschnitten EP1.2: - nur ein RCT, niedrige Fallzahl EP 1.3: - Nullwert geschnitten, aber hohe Fallzahl - ausgeprägte Heterogenität EP 2.1: - Nullwert geschnitten - mäßige Heterogenität (keine Abwertung) EP 2.2.: - Nullwert geschnitten - mäßige Heterogenität (keine Abwertung) EP 3.2: - Nullwert geschnitten EP 4.1.: EP 4.2.: - hohe Heterogenität - Nullwert geschnitten</p>	<p>I2=0%). In einem Langzeit-RCT waren in der Interventionsgruppe 0,6/100 Frakturen mehr als in der Placebogruppe (p=0,53). 1.3. In der Metaanalyse aus 4 Beobachtungsstudien zeigte sich hinsichtlich des Frakturrisikos bei Erwachsenen nach Langzeiteinnahme von ICS keine signifikante Assoziation (overall OR 1.09, 95% CI 0.45 to 2.62; I<sup>2</sup>=76%). 2. Three RCTs and three observational studies reported on comparative change at the lumbar spine in children. ICS use was not associated with significant reductions in BMD as compared to controls in RCTs (mean difference -0.0018 g/cm<sup>2</sup>; 95% CI -0.0051 to 0.0015 g/cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup>=46%) or observational studies (mean difference -0.0075 g/cm<sup>2</sup>; 95% CI -0.044 to 0.028 g/cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup>=42%). 3. Three RCTs and four observational studies reported in comparative change in BMD at the lumbar spine in adults. ICS use was not associated with significant reductions in BMD as compared to controls in RCTs (mean difference -0.0019 g/cm<sup>2</sup>; 95% CI -0.0075 to 0.0038 g/cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup>=0%) or observational studies (mean difference -0.0055 g/cm<sup>2</sup>; 95% CI -0.047 to 0.058 g/cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup>=45%). 4. ICS use was not associated with significant reductions in BMD as compared to controls in RCTs (mean difference 0.0020 g/cm<sup>2</sup>; 95% CI -0.0030 to 0.0070 g/cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup>=0%) or observational studies (mean difference 0.0070 g/cm<sup>2</sup>; 95% CI -0.045 to 0.059 g/cm<sup>2</sup>; I<sup>2</sup>=73%).</p>	<p>- Frakturrisiko - Wirbelsäulendeformitäten Eingeschlossene Studien: RCTs: CAMP/Kelly et al, Ferguson et al 2007, Kemp et al, Li et al, Maspero et al, Roux et al, Turpeinen et al Beobachtungsstudien: Agertoft and Pedersen, Allen et al, Bahceciler et al, El et al, Harris et al, Johannes et al, Schlienger et al, Sosa et al, Van Staa et al, Wisniewski et al, Yanik et al</p>
Bansal V. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. <i>Acta Med Acad</i> 2015;44(2):135-58. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26702909">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26702909</a>	1993-2015/08	10	<p><b>1. Inzidenz Pneumonie:</b> moderate, 10 RCTs <b>2. Inzidenz Pneumonie:</b> very low, 4 BS</p>	GRADE von Autoren durchgeführt	<p>1.The estimated overall unadjusted risk of pneumonia with the use of ICS in RCTs, was in protective range; RR 0.74, 95% CI 0.57 to 0.95, p=0.02, I<sup>2</sup>=0, n= 19098. 2. 4 studies included 44,016 patients, of whom 15,803 were on ICS and 28,213 were not on ICS. The risk of incident pneumonia was found to be increased; OR 1.97; 95% CI 1.87to 2.07, p&lt;0.0001, I<sup>2</sup>=0.</p>	<p>Inzidenz von Pneumonien bei Einnahme von ICS - Aussage der RCTs haben laut Studienautoren höheren Stellenwert, da bessere Datenqualität - Alter: kein Einschlusskriterium, nicht in Baseline berichtet</p>

**LTRA Monotherapie**



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Yang D. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in <b>adolescents and adults with mild to moderate asthma</b>: a meta-analysis. Clin Respir J 2013;7(1):74-90.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22364111">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22364111</a></p>	2011/09	6	<p>1. diverse EP für LuFu: 1-11 siehe Kommentar</p> <p><b>12. Changes from baseline in symptom scores:</b> moderate, 5 RCTs</p> <p><b>13. Changes from baseline in scores of AQLQ:</b> moderate, 2 RCTs</p> <p>14. Percentage changes from baseline in symptom-free days (%)</p> <p>15. Changes from baseline in night-time awakenings (number/night)</p> <p>16. Percentage changes from baseline in total daily beta-agonist use (%)</p> <p>17. Percentage changes from baseline in rescue-free days (%)</p> <p><b>18. UAW:</b></p> <p><b>18.1 Kopfschmerz:</b> moderate, 13 RCTs</p> <p><b>18.2 Übelkeit:</b> low, 10 RCTs,</p> <p><b>18.3 Heiserkeit:</b> low, 5 RCTs</p> <p><b>18.4 Halsschmerzen:</b> low, 3 RCTs</p> <p><b>18.5 oropharyngeale Candidiasis:</b> , low, 3 RCTs</p> <p><b>19. Patients of asthma exacerbations or attacks during the treatment period:</b> moderate, 7 RCTs</p>	<p>- alle EP: keinen funnel plot aufgezeigt, keine Suche nach grauer Literatur außer Anschreiben von Autoren und Frage nach fehlenden Daten, zusätzlich haben alle bis auf 4 Studien industrielle Förderung</p> <p>- Abwertung Präzision:</p> <p>18.2. Nullwert geschnitten</p> <p>18.3. sehr weite KI</p> <p>18.4. Nullwert geschnitten</p> <p>18.5. breite KI</p>	<p>12. ICS was significantly superior to LTRA therapy in decreasing symptom scores (MD 0.24 95% CI 17 – 0.30, P &lt; 0.00001; I2 = 12%; n= 1953).</p> <p>13. ICS was significantly superior to LTRA therapy in decreasing scores of AQLQ (MD 0.18 95% CI 0.01– 0.34, P = 0.04; I2 = 24%, n=655).</p> <p><b>UAW:</b></p> <p>18.1. ICS was similar to LTRA therapy in the incidence of <b>headache</b> (OR 1.19 95% CI 0.95–1.49, P = 0.14; I2 = 0%, n=4989).</p> <p>18.2. ICS was similar to LTRA therapy in the incidence of <b>nausea</b> (OR 0.91 (95% CI 0.55–1.52), P = 0.72; I2 = 29%, n= 4033).</p> <p>18.3. ICS was significantly higher to LTRA therapy in the incidence of <b>hoarseness</b> (OR 9.87 (95% CI 2.68– 36.32), P = 0.0006; I2 = 0%, n= 2240).</p> <p>18.4. ICS was similar to LTRA therapy in the incidence of <b>throat irritation or sore throat</b> (OR 1.42 (95% CI 0.61–3.31), P = 0.0006; I2 = 0%, n= 1279).</p> <p>18.5. ICS was significantly higher to LTRA therapy in the incidence of <b>oral pharyngeal candidiasis</b> (OR 7.56 (95% CI 2.64–21.69), P = 0.0002; I2 = 0%, n=1279).</p> <p>19. ICS was associated with significantly smaller <b>incidence of asthma exacerbations or attacks</b> during the treatment period as compared with LTRA therapy (OR 0.61; 95% CI 0.47–0.81, P = 0.0005; I2 = 0%; n= 2983).</p>	<p>Jugendliche (&gt; 12 Jahre) und Erwachsene mit mildem bis moderatem Asthma</p> <p>- gemeinsam ausgewertet</p> <p>- UAW eher zu ICS passend als LTRA</p> <p><b>- diverse Endpunkte LuFu betrachtet:</b></p> <p>zurückgestellt</p> <p>- Suchzeitraum aktueller als Chauhan 2012 (ID 25875)</p> <p>- <b>ABER:</b> keine zusätzlichen Studien aus den 9 Monaten Differenz eingeschlossen</p> <p>- stattdessen: fehlen Studien für Jugendliche und Erwachsene, die bei ID 25875 mit beachtet sind.</p> <p>--&gt; nur ID 25875 zitieren</p>
<p>Chauhan BF. <b>Anti-leukotriene agents</b> compared to inhaled corticosteroids in the management of <b>recurrent and/or chronic asthma in adults and children</b>. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;5.</p>	2010/12	10	<p><b>1. Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die systemische CS erforderte:</b> moderate, 21 RCTs</p> <p>2. Hospitalisierung</p> <p>3. RST-Besuche</p> <p>4. Asthmakontrolle</p> <p><b>4.1. Symptomscore</b></p> <p><b>a) 4-8 Wochen: high, 6 RCTs</b></p> <p><b>b) 12-16 Wochen: high, 9 RCTs</b></p> <p><b>c) 24-26 Wochen: moderate, 3</b></p>	<p>EP1: Heterogenität nicht durch Pooling verschiedener Altersgruppen erklärbar EP4.1.</p> <p>a) keine Abwertung</p> <p>b) keine Abwertung</p> <p>c) hohe Heterogenität</p> <p>d) häufig unklares bis hohes RoB, Effektschätzer schneidet</p>	<p>1. Compared with ICS, patients treated with anti-leukotrienes had a 51% increased [relative] risk of experiencing one or more exacerbation requiring systemic corticosteroids (Risk ratio (RR) = 1.51, 95% CI 1.17, 1.96; random-effects model, I<sup>2</sup>=42%, n=6077), that is, from 7% to 11%.</p> <p>- NNT in Studie mit 28 berechnet, bei Kontrolle (durch 2 Mitarbeiter des ÄZQ) NNT= 24</p> <p>- Kinder: RR= 1.35, 95% CI 0,99, 1.86; random-effects model, I<sup>2</sup>=43%, n=1662</p>	<p>Sicherheit und Effektivität von LTRA (Monotherapie) vs. ICS</p> <p>- Kinder: 0-17 J</p> <p>- Erwachsene: ab 18 J.</p> <p>- chronisch persistierendes Asthma</p> <p>- keine Co-Therapie außer Notfallmedikation (SABA) erlaubt</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>0. Alter</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002314.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002314.pub3/abstract</a>			<b>RCTs</b> <b>d) 36-52 Wochen: low, 2 RCTs</b> 4.2. nächtliches Erwachen 4.3. symptomfreie Tage 4.4. LuFu <b>4.5. Lebensqualität:</b> high, je 2 RCTs <b>4.6. Asthmakontrolltage:</b> <b>a) 4-8 Wochen:</b> moderate, 2 RCTs <b>b) 24-26 Wochen:</b> low 2 RCTs 4.4. SABA-Notfallmedikation 5. Entzündungsmarker (eNO, Eosinophile etc) <b>6. UAW:</b> moderate, 22 RCTs 7. Abbrüche	Nullwert EP 4.6. a) breites KI b) hohe Heterogenität, breites KI, Nullwert geschnitten EP6: Effektschätzer schneidet Nullwert	- Erwachsene: RR= 1.61, 95% CI 1,12, 2,31; random-effects model, I <sup>2</sup> =41%, n=4415) There was no significant group difference between paediatric (6 RCTs) compared with adult, (15 RCTs);(Chi2 = 1.95 (1 df ), P = 0.16. 4.1. A significant group difference in the improvement from baseline daytime symptom scores in favour of ICS at: a) 4 to 8 weeks (n=1925 ; SMD 0.20; 95% CI 0.08 to 0.32; random-effects model; I <sup>2</sup> =39%) c) 24 to 26 weeks (3 adult trials, n=1719; SMD 0.22; 95% CI 0.02 to 0.42; random-effects model; I <sup>2</sup> =77%), b) 12 to 16 weeks (n= 2650; SMD 0.25; 95% CI 0.18 to 0.33; fixed-effects model;I <sup>2</sup> =3%) --> No significant group difference: d) 36 to 52 weeks (2 paediatric trials,n= 582; SMD 0.16 95%CI -0.02 to 0.34; random-effects model; I <sup>2</sup> =17%). 4.5. A significant group difference was observed in the change in quality of life at all points in time in disfavour of anti-leukotrienes: at 12 to 16 weeks ( 2 adult trials, n= 1065 ; MD -0.21; 95% CI -0.34 to -0.09; I <sup>2</sup> =0%), at 24 to 26 weeks (2 adult trials, n= 1028 ; MD -0.38; 95% CI -0.54 to -0.21; I <sup>2</sup> =0%). 4.6. Few trials evaluated the percentage of asthma control days during the intervention period; it was in disfavour of anti-leukotrienes at 4 to 8 weeks (n=1293; MD -5.72%; 95% CI -10.86 to -0.59; I <sup>2</sup> =23%) and at 24 to 26 weeks (n=1185, MD -8.19%; 95% CI -19.46 to 3.07; random-effects model; I <sup>2</sup> =84%). 6. There was no significant group difference in the number of patients who experienced "any adverse effects", (22 trials, n=7818 RR 1.00; 95% CI 0.95 to 1.05; P = 0.90; I <sup>2</sup> =21%), which met our definition of equivalence. - There was also no significant group difference in elevation of liver enzymes, upper respiratory infections, headache, nausea, oral candidiasis or death (death: 13 trials, n=5489 ; RR 3.05; 95% CI 0.32 to 29.26; I <sup>2</sup> =0%) which was reported in only two trials both in antileukotriene group.	1. anti-leukotriene used (montelukast versus zafirlukast); 2. doses of inhaled corticosteroids in HFA-BDP 4. baseline severity of airway obstruction (moderate = FEV1 60 to 79% vs mild = FEV1 80%); 5. publication status; 6. funding source. <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - für EP1: Studienqualität  CAVE: fraglicher Druckfehler in 4.5. 36-52 Wo im Ergebnisteil; Fallzahl, MD, CI in Metaanalyse anders: Ergebnis daher nicht extrahiert
Zhang HP. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations	2013	6	<b>First-Line</b> <b>1. Asthmaexazerbationen</b> 1.1 Montelukast vs. Placebo (first line): moderate; 3 RCTs 1.3. Montelukast vs. ICS (first	Qualitätsbewertung durch Studienautoren erfolgt siehe Erläuterungen in Tab3 im Volltext	ausführlich Auswertung siehe Tabelle 3 1. Erwachsene mit chronischem Asthma, die Montelukast erhalten, haben im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant niedrigere Anzahl an Asthmaexazerbationen (OR=0.60; 95% CI, 0.49-0.74; NNT =17; 95% CI,	LTRA ( <b>First-Line</b> ) bei Erwachsenen, Prävention und Behandlung von chronischem Asthma <b>Add-on bei Kombinationstherapie berichtet</b>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
tions in <b>adults</b> : Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2014;35(4):278-87. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24992547">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24992547</a>			line):moderate; 6 RCTs 1.6. Montelukast vs. ICS+LABA (first line): moderate; 2 RCTs 2. Notwendigkeit systemischer CS 3. RST-Besuche 4. ungeplante Arztbesuche 5. Hospitalisierungen <b>6. Sicherheit</b> - k.A.- siehe Tab.2		12-29; I <sup>2</sup> = 25.6% and p=0.224). - <i>Subgruppenanalysen</i> : 1.1. Further subgroup analyses indicated that montelukast could decrease asthma exacerbations either in the first-line OR = 0.54; 95% CI, 0.39-0.74; NNT =13; 95% CI, 8-29 [...].  1.3/1.6 However, montelukast treatment was inferior to ICS (OR=1.63; 95% CI 1.29 to 2.0) and ICS plus LABA (OR=3.94; 95% CI, 1.64 to 9.48) as the first-line therapies and [...].  6. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Vergleich von Montelukast mit Placebo oder anderen Therapien bei Erwachsenen war ähnlich oder zeigte keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von Heiserkeit (OR=0.43; 95% CI, 0.20- 0.90, 4 Studien), Schlafstörungen (OR=0.11; 95% CI, 0.01- 0.87, 2 Studien) und oropharyngeale Candidiasis (OR=0.13; 95% CI, 0.03-0.57, 3 Studien). (siehe Tab.2 im Volltext)	- kein Supplement vorhanden --> Frage an Experten ist first-Line mit Monotherapie gleichzusetzen - Qualität der Evidenz nach GRADE von Autoren endpunktspezifisch bewertet--> Extraktion ohne Suppl. Möglich - an dieser Stelle nur chronisch ausgewertet - Ergebnisse zu akut bei Asthmanafall verortet - Subgruppen und Sensitivitätsanalysen für Komorbidität Rhinitis - keine Qualitätsbewertung für Sicherheit durchgeführt <b>Eingeschlossene Studien:</b> <b>26 Stück</b> Überschneidungen mit Yang 2013: - Malmstrom 1999, Busse 2001, Israel 2002
Chen CF. Does zafirlukast reduce future risk of asthma exacerbations in <b>adults</b> ? Systematic review and meta-analysis. Multidiscip Respir Med 2014;9(1):30. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24936302">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24936302</a>	2013/06	8	Unterscheidung zwischen 2 Auswertungen: • Zafirukast vs. Placebo/ • Zafirukast vs. ICS  <b>1. Anzahl der Exazerbationen :</b> <b>1.1. vs. Placebo:</b> low; 4 RCTs <b>1.2. vs. ICS:</b> moderate; 6 RCTs <b>2.Exazerbationen, die systemische CS erfordern:</b> <b>2.1. vs. Placebo:</b> low; 2 RCTs <b>2.2. vs. ICS:</b> moderate; 3 RCTs 3. RST-Besuche 4. Hospitalisierung	Qualitätsbewertung durch Studienautoren erfolgt	1.1. Patienten, die Zafirukast als First-Line-Therapie erhielten, hatten im Vergleich zu der Placebogruppe seltener Exazerbationen (OR = 0.68, 95% CI = [0.45, 1.00]). 1.2. Im Vergleich zu Patienten, die ICS als First-Line-Therapie erhielten, hatten Patienten die Zafirukast erhielten ein höheres Risiko für Exazerbationen (OR = 2.11, 95% CI = [1.35, 3.30]).  2.1. Patienten, die Zafirukast als First-Line-Therapie erhielten, benötigten im Vergleich zu der Placebogruppe nicht seltener systemische Glukokortikoide bei Exazerbationen (OR = 0.76, 95% CI = [0.45, 1.29]). 2.2 Im Vergleich zu Patienten, die ICS als First-Line-Therapie erhielten, hatten Patienten, die Zafirukast erhielten, ein höheres Risiko für den Gebrauch von systemischen Glukokortikoiden bei Exazerbationen (OR=3.71, 95% CI = [1.82, 7.59]).	Zafirukast zur Vermeidung von Exazerbationen bei Jugendlichen und Erwachsenen - <b>First-Line-Therapie</b> (aus Baselinetabelle entnommen: nur Bedarfstherapie zusätzlich) - keine Differenzierung zwischen Jugendlichen und Erwachsenen in Auswertung - Heterogenität nicht mit aufgeführt Eingeschlossene Studien: - 12 Stück - Überschneidungen mit Yang 2013: Bleecker 2000, Brabson 2002, Busse 2001, Nathan 2001 >> zurückgestellt: Experten in TK2: nicht NVL-relevant, da Zafirukast in Dtlid. nicht zugelassen ist.

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Chen X. <i>Leukotriene receptor antagonists for small-airway abnormalities in asthma: a systematic review and meta-analysis.</i> <i>J Asthma</i> 2013;50(7):695-704. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23713591">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23713591</a>	2012/12	7	<p><u>LTRA vs. Placebo</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. High resolution computed tomography</li> <li>2. Residual volume</li> <li><b>3. Forced expiratory flow between 25% and 75%:</b> low, 3 RCTs</li> <li>4. Reactance area</li> </ol> <p><u>LTRA vs. ICS</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. High resolution computed tomography</li> <li>2. Residual volume</li> <li><b>3. Forced expiratory flow between 25% and 75%:</b> low, 1 RCT</li> <li>4. Reactance area</li> </ol>	<p>für beide Medikamentenregime</p> <p>EP3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine Fallzahlen, wenige Events, breite KI</li> <li>- für Vgl. mit ICS sogar nur eine Studie, weites KI</li> <li>- keine Suche nach grauer Literatur</li> </ul>	<p><u>LTRA vs. Placebo</u></p> <p>3. The pooled MD for the treatment effect was 5.29 (95% CI, -4.05 to 14.62; p=0.27; I<sup>2</sup>=0; p=0,4), showing no improvement in the FEF25–75% in participants receiving LTRA compared with patients receiving placebo.</p> <p><u>LTRA vs. ICS</u></p> <p>3. There was only 1 RCT included in the meta-analysis that showed no significant difference in the FEF25–75% between LTRAs and ICSs (MD, 4.00; 95% CI -14.79 to 22.79; p=0.68). However, Larsen et al showed an improvement (MD, 1.147; 95% CI, 0.819 to 1.475; p&lt;0.001) in the FEF25–75% when comparing ICSs with LTRAs over the first 12 weeks of treatment. However, there was no significant difference (MD, 0.002; 95% CI, -0.180 to 0.185; p=0.980) between the treatments from 12 to 48 weeks.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- keiner der als klinisch kritischen EP gewerteten ausgewertet</li> <li>&gt; FEF 25-75% dargestellt</li> <li>- keine Daten zur Sicherheit</li> <li>- verschiedene Altersgruppen gemeinsam betrachtet</li> <li>- verschiedene Asthmaschweregrade betrachtet</li> </ul> <p>LTRA als Add-on später in Tabelle betrachtet</p> <p>&gt;&gt; zurückgestellt: keinen als klinisch kritisch bewertet EP betrachtet</p>

### Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Studiencharakteristika	Extraktion	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. <i>Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma.</i> <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(20):1865–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149</a>	<p><b>SYGMA I</b></p> <p><b>Design/ Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- double-blind, randomized, parallelgroup, 52-week, Phase-III</li> <li>- 1:1:1-Randomisierung</li> <li>- Fixkombination: Budesonide (200 µg) + Formoterol (6 µg) as needed</li> <li>- Placebo (bid) + Terbutaline (0.5 mg) as needed</li> <li>- Budesonide (200 µg) bid + Terbutaline (0.5 mg) as needed</li> <li>- Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed</li> <li>- Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week <u>but not</u> ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period)</li> <li>- During trial: patients with asthma exacerbations or long-term poor asthma control permitted to receive additional treatment with open-label budesonide (200 µg 2x/d for ≥ 2 - 4 weeks)</li> <li>- complete an electronic diary (alert patients to signs of worsening of asthma and prompt them to contact</li> </ul>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b></p> <p>n = 3849 randomisiert, 3836 ausgewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12,5% zwischen 12 und &lt;18 J.</li> </ul> <p><b>Nichtunterlegenheits-Grenze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lower limit of the 95% confidence interval of the relative efficacy is ≥0.8 (OR)</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p><i>mean percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonide–formoterol (as needed) superior to terbutaline (as needed) (34.4% vs. 31.1% of weeks; OR 1.14; 95% CI, 1.00; 1.30)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (ausgewählt):</b></p> <p><i>percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonide–formoterol (as needed) inferior to budesonide maintenance therapy (34.4% vs. 44.4%; OR 0.64; 95% CI, 0.57 to 0.73).</li> </ul> <p><b>annualized exacerbation rate:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonide–formoterol (as needed) vs. terbutaline (as needed): 0.07 vs. 0.20; rate ratio, 0.36; 95% CI,</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low</p> <p><i>Kommentar: Country and pre-study treatment groups were used as stratification factors; computer generated</i></p> <p>Allocation concealment: low</p> <p><i>Kommentar: Symbicort and terbutaline Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical</i></p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><i>Kommentar: Personnel involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.</i></p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p> <p><i>Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock and protocol violators identified.</i></p> <p><b>Attrition bias</b></p>

Zitat	Studiencharakteristika	Extraktion	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
	<p>the investigator) <b>Einschlusskriterien:</b> - ≥ 12y - mildes Asthma - assessed by the investigator as needing GINA step 2 treatment for the 30 d before visit 2 - unkontrolliert mit SABA allein - kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA) <b>Ausschlusskriterien:</b> - systemische CS (12 Wo prior) - asthma worsening requiring change in asthma treatment (30 d prior) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder <b>Power:</b> - powered to assess the primary objective of comparing Symbicort vs. terbutaline and the secondary objective to estimate the relative efficacy of Symbicort vs Pulmicort plus terbutaline in the overall population and pre-study treatment groups. <b>Studienzeitraum:</b> 07/2014 – 08/2017 <b>Ort:</b> multicenter</p>	<p>0.27; 0.49) - budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance group: 0.07 and 0.09; rate ratio, 0.83; 95% CI, 0.59 to 1.16) <i>Adherence and Glucocorticoid Dose</i> - did not differ across the trial groups: the mean (±SD) percentage of doses taken was 79.0±23.3% (terbutaline group), 79.1±23.0% (budesonide–formoterol group), 78.9±22.4% (the budesonide maintenance). - Similar rates of adherence were seen with the electronic diary. - Additional inhaled or systemic CS: budesonide–formoterol as needed (12.8%), terbutalin as needed (27.0%), budesonide maintenance therapy (14.6%). <i>median metered daily dose of ICS:</i> - budesonide–formoterol group (57 µg) was 17% of the dose in the budesonide maintenance group (340 µg) <b>Adverse Events:</b> - terbutaline (545/1277 [42.7%]) - budesonide–formoterol (485/1277 [38.0%]) - budesonide maintenance (512/1282 [39.9%]) no notable differences in adverse-event profile</p>	<p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear/high <i>Kommentar:</i> Drop-out-Rate in Terbutalin (as needed) am höchsten, Gründe nur teilweise ausgeglichen ITT-Analyse: high <i>Kommentar:</i> nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: high <i>Kommentar:</i> sekundäre EP anders berichtet als in Methodenteil angekündigt <b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low <i>Kommentar:</i> ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca <b>Einschätzung der Autoren:</b> - Terbutalin allein ist quasi die Plaebokontrolle. Relevant ist der Vergleich zwischen Bud/Form ist nur bei Bedarf und Bud regelmäßig + Terbutalin bei Bedarf, der für Stufe 2 empfohlene Standard.</p>
<p>Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20):1877–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147</a></p>	<p><b>SYGMA II</b> <b>Design/ Intervention:</b> - 52-week, double-blind, multicenter, Phase-III - 1:1 Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg ) –Formoterol (6 µg) as needed + Placebo (bid) plus - with twice-daily Budesonide (200 µg) + terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week <u>but not</u> ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - use of trial inhalers was electronically recorded with the use of Turbuhaler usage monitors - follow-up telephone contact: 2 wks +/- 3 d after the</p>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> N = 4215, 4176 ausgewertet - 9,9% zwischen 12 und 18J <b>Nichtunterlegenheits-Grenze:</b> - If the upper 95% 1-sided confidence limit of the relative risk ratio is &lt; 1.2 then non-inferiority can be declared <b>Primärer Endpunkt</b> <i>annualized rate of severe exacerbations</i> - Budesonide–formoterol (as needed) noninferior to budesonide maintenance therapy (0.97; one-sided 95% upper confidence limit, 1.16) - budesonide-formoterol: 0.11 (95% CI 0.10; 0.13) - budesonide maintenance: 0.12 (95% CI 0.10; 0.14) <b>Sekundäre Endpunkte</b> <i>Exacerbations</i></p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low <i>Kommentar:</i> be computer generated Allocation concealment: <i>Kommentar:</i> Interactive Voice or Web Response System; Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low <i>Kommentar:</i> siehe Allocation concealment, Personnel other than the above involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study. <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Extraktion	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
	<p>last investigational product intake</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 12y</li> <li>- mild asthma</li> <li>- needing GINA step 2 treatment</li> <li>- unkontrolliert mit SABA allein</li> <li>- kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthma worsening (change in treatment or use of systemic CS prior 30 days)</li> <li>- Smoker (current or previous ≥ 10py)</li> <li>- significant disease or disorder</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b> 11/2014 – 08/2017</p> <p><b>Ort:</b> multicenter</p>	<p>- similar number of patients in each treatment group had severe exacerbations (led to emergency department visit or hospitalization)</p> <p><i>Adherence and Treatment Exposure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mean percentage of daily doses was 64.0±30.0% of placebo doses in the budesonide–formoterol group and 62.8±29.4% of budesonide maintenance</li> <li>- median daily dose of ICS: 75% lower in budesonide–formoterol (66 µg) than in budesonide maintenance (267 µg)</li> </ul> <p><i>Asthmakontrolle</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACQ-5 decreased (ess impairment) over time in each group: budesonide– formoterol less than in budesonide maintenance (MD 0.11 units; 95% CI, 0.07; 0.15)</li> </ul> <p><b>Safety and Adverse Events:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adverse events were similar in the treatment groups</li> <li>- one death in each group;</li> <li>- death in budesonide maintenance group was deemed to be asthma-related</li> </ul>	<p><i>Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock</i></p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p><i>Kommentar: Drop out berichtet, Gründe ausgeglichen</i></p> <p>ITT-Analyse: high</p> <p><i>Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet</i></p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: high</p> <p><i>Kommentar: Änderung des Studiendesign zu Nicht-Unterlegenheit erfolgt. Basis für Änderung: prespecified sample-size review of results</i></p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p><i>Kommentar: ausgeglichen</i></p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca</p>

## Anhang 6.4 Stufe 3

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Ducharme FM. Addition of <b>long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids</b> for chronic asthma in <b>adults and children</b> . Cochrane Database of Systematic Reviews	10	<p><b>1. Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> 30 RCTs, high</p> <p><b>2. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:</b> 24 RCTs, moderate</p> <p><b>3. symptoms:</b> moderate, 8 RCTs</p> <p>4. days and nights without symptoms</p> <p>5. functional status,</p>	<p>EP 1: keine Abwertung</p> <p>EP2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effektschätzer schneidet Nullwert</li> </ul> <p>EP 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine nach Alter differenzierte Auswertung, Empfehlung gilt nur für Erwachsene</li> </ul> <p>EP 6:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mäßige Heterogenität</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2008/05</p> <p>Fragestellung: assess the safety and clinical efficacy in asthma control resulting from the addition of LABA to ICS in asthmatic patients</p> <p>P: Children ≥ 2y or adults, chronic asthma (Schweregrad oder Kontrolle nicht definiert)</p>	<p>1. addition of a LABA to ICS: led to 23% reduction (from 15% to 11%) in the relative risk of patients experiencing one or more exacerbations requiring OCS (RR 0.77, 95% CI 0.68 to 0.87, P &lt; 0.0001, n= 6808; I<sup>2</sup>=0%, 28 Studies).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- overall NNT to prevent one rescue OCS was 41 (29, 72); 4 and 54 weeks duration, pooled control group event rate of 15%.</li> </ul> <p><b>Kinder:</b> effect not statistically significant (RR 0.89, 95% CI 0.58 to 1.39)</p> <p><b>Erwachsene:</b> RR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88) 24 RCTs, n = 6203; I<sup>2</sup> = 0%, Datenqualität hoch</p>	<p><b>Übergang von Stufe 2 auf 3</b></p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- airway obstruction</li> <li>- age group</li> <li>- dose of ICS</li> <li>- type of LABA</li> <li>- treatment duration</li> <li>- number of devices</li> <li>- funding sources</li> </ul> <p>&gt;&gt; einzelene UAW mit Effektschätzern berichtet, kann zusätzlich extrahiert</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
2010;5. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract</a>		<p><b>6. quality of life:</b> low, 3 RCTs</p> <p>7. rescue short-acting <math>\beta</math>2-agonists.</p> <p>8. Changes in measures of inflammation, such as serum eosinophils, serum eosinophil cationic protein and sputum eosinophils.</p> <p>9. Withdrawals.</p> <p><b>10. serious adverse events, clinical and biochemical:</b> moderate 53RCTs</p> <p><b>11. adverse effects:</b> moderate, 41 RCTs</p> <p>12. changes in pulmonary function tests</p>	<p>- keine nach Alter differenzierte Auswertung, Empfehlung gilt nur für Erwachsene EP 10/11:</p> <p>- gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert</p> <p>- auch hier keine altersspezifische Auswertung, bei AE und SAE jedoch nicht so relevant</p> <p>&gt;&gt; 86% aller eingeschlossenen Studien von Pharme/Industrie gesponsert: ggf. Abwertung des Publ. Bias</p>	<p>I: LABA (salmeterol or formoterol) or placebo, daily at a fixed dose, at least 28 days.</p> <p>C: ICS-dose similar between the intervention (LABA + ICS) and the control (ICS monotherapy) groups.</p> <p>- co-intervention as xanthines, anticholinergics and other anti-asthmatics were accepted, dose remained unchanged; Rescue SABA and short courses of OCS permitted.</p> <p>S: RCTs</p>	<p>2. no significant group difference in the risk of exacerbations requiring admission to hospital (RR 1.13, 95% CI 0.70 to 1.82, 24 studies, <math>I^2=0</math>, <math>n=7297</math>)</p> <p>3. LABA significantly reduced daytime symptoms (SMD -0.33, 95%CI -0.42 to -0.23, 8 studies, <math>I^2=0</math>, <math>n=1713</math>); nighttime symptoms (SMD -0.22, 95% CI -0.33 to -0.11, <math>I^2=0</math>, <math>n=1319</math>, 5 studies), 24-hour symptoms (SMD -0.23, 95% CI -0.34 to -0.12, 6 studies, <math>I^2=35\%</math>, <math>n=1463</math>).</p> <p>6. change in [...] in quality of life (as measured by the AQLQ) also favoured LABA (0.26, 95% CI 0.04 to 0.47, <math>I^2=66\%</math>).</p> <p>10. risk of all-cause serious adverse events (events requiring or prolonging hospital admission or causing death): similar in groups (RR 1.06, 95% CI 0.87 to 1.3, <math>n=16213</math>)</p> <p>11. no apparent group difference in the risk of overall adverse effects (RR 1.00, 95% CI 0.97 to 1.04, <math>n=10622</math>, <math>I^2=0\%</math>)</p> <p>- no group difference in risk of specific side effects including: headache, hoarseness; oral thrush, tachycardia or palpitations; cardiovascular adverse effects such as chest pain or tremor</p> <p>- no statistically significant difference from three studies reporting death (RR 2.46, 95% CI 0.48 to 12.65).</p> <p>- wide CI (including the upper limit) for some adverse events was high for tachycardia, palpitations, tremor and death, indicating uncertainty.</p> <p>- More dramatic was the scarce documentation of the impact on growth (in children), adrenal function and bone mineral density, preventing any aggregation due to the paucity (0 to 2) of trials measuring or reporting these outcomes.</p>	<p>warden</p> <p><u>Subgruppenanalysen:</u> There was no significant difference in the relative risks between subgroups based on airway obstruction (<math>P = 0.20</math>), age group (<math>P = 0.53</math>), dose of inhaled steroids (<math>P = 0.34</math>), type of LABA (<math>P = 0.16</math>), treatment duration (<math>P = 0.13</math>), number of devices (<math>P = 0.45</math>) or funding sources (<math>P = 0.63</math>).</p>
Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in	10	<p><b>1. Anzahl Patienten mit Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> high, 25 RCTs</p> <p><b>2. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:</b> moderate, 33 RCTs</p>	<p>EP2/ EP4/ EP7: gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert EP4: zusätzlich niedrige Fallzahl</p> <p>EP6 und EP9: - diverse EP zu diesen</p>	<p>Suchzeitraum: 2008/05</p> <p>Fragestellung: benefit and safety profile of the combination of LABA and ICS vs. a higher dose ICS in asthmatic patients with or</p>	<p>1. LABA + ICS: lower risk of OCS-treated exacerbations than higher doses of ICS (RR 0.88, 95% CI 0.78 to 0.98, <math>P = 0.02</math>; <math>I^2=2\%</math>, <math>n=9833</math>).</p> <p>- NNT of 73 (95% CI 42 to 437); mean duration of 12 weeks.</p> <p>- Due to variation in the rate of rescue OCS in the control groups: NNTs for 4 different control group risks based on control group risk quartiles: Low:</p>	<p><b>Optionen innerhalb von Stufe 3 Subgruppenanalyse (für EP1)</b></p> <p>- airway obstruction at baseline (FEV1% predicted)</p> <p>- <b>Dose of ICS examined</b></p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p><b>adults and children</b> with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;4. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005533.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005533.pub2/abstract</a></p>		<p>3. Abbrüche  <b>4. schwere UAW:</b> moderate, 35 RCTs                      5. LuFu  <b>6. Symptome</b>  <b>7. Lebensqualität:</b> moderate, 4 RCTs                      8. Entzündungsparameter (Eosinophile in Blut, Sputum etc)  <b>9. UAW (klinisch und biochemisch)</b></p>	<p>Kategorien von Studienautoren ausgewertet                      - klinische Relevanz mit Experten besprechen, danach Graduierung</p>	<p>without previous treatment with ICS                      P: Children aged two years and above, adolescents or adults with recurrent or chronic asthma.                      I: LABA twice a day (e.g. salmeterol or formoterol) combined with ICS                      C: a higher dose of ICS with or without placebo. Delivery of therapy could be either via one or two inhaler devices.                      co-interventions: as xanthines, anticholinergics and non-steroidal anti-inflammatory medications accepted, dose remained unchanged throughout the study.                      duration: administered for at least 28 days at fixed doses. Inhaled SABA and OCS were permitted rescue interventions.                      S: RCTs</p>	<p>NNT=673, Low to medium: NNT=106, Medium to high: NNT= 69, High: NNT= 45  <b>Subgruppenanalysen:</b>                      - <i>Kinder: not statistically significant (RR 1.24, 95% CI 0.58 to 2.66).</i>  <i>&gt;&gt; children could be almost three times more likely than adults to require OCS when treated with a LABA than they were when treated with increased steroids (RRR 1.42, 95% CI 0.73 to 2.77).</i>                      - <i>Erwachsene: RR 0.87 [95% CI 0.78, 0.97], I<sup>2</sup>=4%, n=9349 (favour LABA+ICS)</i>                      - <i>Niedrige ICS-Dosis: RR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97) I<sup>2</sup> = 0%, 22 RCTs, n = 9388, Datenqualität hoch</i>                      2. <i>no significant group difference in the risk of patients with exacerbation requiring hospitalisation (RR 1.02, 95% CI 0.67 to 1.56, n=12573).</i>  <i>Erwachsene: RR 0.87 [95% CI 0.54, 1.38], n=11215, I<sup>2</sup>=0%</i>  <i>Kinder: RR 2.21 [95%CI 0.74, 6.64], n= 1026, I<sup>2</sup>= 0%</i>                      4. The risk ratio of SAE (including all cause hospital admission) was 1.12 (95% CI 0.91 to 1.37, I<sup>2</sup>=0, n=13640; favours higher ICS).                      6. The change in daytime symptom score (SMD -0.26, 95% CI -0.35 to -0.17, N=5); overall (24 hours) symptom score (SMD -0.23, 95% CI -0.37 to -0.08, random-effects model, N=6); change in percent symptom-free days at endpoint (9.18%, 95% CI 6.02 to 12.33, random-effects model, N=12) and % nighttime awakenings at endpoint (-0.40; 95% CI -0.55 to -0.25, fixed-effect model, N=2); all favoured combination therapy.                      - no significant group difference in percentage of symptom-free days at endpoint, daytime symptoms at endpoint, nighttime symptoms at endpoint, change in nighttime symptoms, percentage of symptom-free nights at endpoint and in the change from baseline in nighttime awakenings.                      7. no group difference in the change from baseline in quality of life measured by the Juniper Questionnaire (0.10, 95% CI -0.06 to 0.26, n=341, I<sup>2</sup>=0).</p>	<p><b>as mean dose (ex-valve) of ICS in LABA group, reported in CFC-propelled beclomethasone equivalent (mcg/day); ii) dose difference in dose of ICS (in CFC-propelled beclomethasone equivalent) between the LABA and the higher ICS groups.</b>                      - LABA (salmeterol/formoterol).                      - Children (&lt; 18 years) versus adults.  <b>- Use of one or two devices to deliver the combination of ICS + LABA.</b>                      - Trial duration  <b>Sensitivitätsanalyse</b>                      - risk of bias;                      - publication bias;                      - funding source.  <b>Subgruppenanalysen:</b>                      the dose of LABA, dose of ICS dose combined with LABA, ICS dose difference between the two groups, number of devices to deliver combination therapy, and publication status were not important effect modifiers.</p>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>9.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- significantly more tremor in the LABA group (RR 1.84, 95% CI 1.20 to 2.82, N=11).</li> <li>- significantly less oral thrush on LABA and ICS compared with the higher dose of ICS (RR 0.58, 95% CI 0.40 to 0.86, N=14).</li> <li>- in one study: a significantly better short-term rate of growth in the LABA and ICS group over 12 months (0.9 cm, 95% CI 0.20 to 1.60).</li> <li>- no group difference in the following: overall side effects, adverse cardiovascular events, headache, hoarseness, tachycardia/palpitations.</li> </ul>	
<p>Chauhan BF. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050</a></p>	11	<p><b>1. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:</b> high; 8 RCTs (7 Erwachsene, 1 Kinder)</p> <p><b>2. Schweregrad der Exazerbationen</b></p> <p><b>3. Asthmakontrolle</b> -LuFu - symptomfreie Tage - <b>Symptomscore tags:</b> high; 5 RCTs - Symptome nachts/erwachen/ morgens/ - Bedarfsmedikation - Patientenzufriedenheit</p> <p><b>4. Lebensqualität:</b> high; 4 RCTs</p> <p><b>5. Entzündungsparameter (Eosinophile in Blut oder Sputum)</b></p> <p><b>6. schwere UAW:</b> moderat; 9 RCTs</p> <p><b>7. UAW:</b> 10 RCTs, moderate</p> <p>8. Abbrüche</p> <p>9.. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern</p>	<p>Cochrane Review EP7: CI des gepoolten Effektschätzers schneidet Nullwert</p>	<p>Suchzeitraum: 2012/12</p> <p>P: Kinder und Erwachsene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recurrent or persistent asthma</li> <li>- treated with ICS as the only asthma control medication before study entry</li> </ul> <p>I: LABA (e.g. salmeterol, formoterol) or LTRA (e.g. montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stable dose of ICS throughout the treatment period.</li> </ul> <p>Duration: minimum of four weeks.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhaled SABA and short courses of OCS permitted as rescue interventions.</li> </ul>	<p>1. Das Risiko für das Auftreten von Asthmaexazerbationen, die systemische Glukokortikode erfordern, ist bei der Kombinationstherapie von LABA (Salmeterol) + ICS signifikant niedriger als bei der Kombination aus LTRA+ ICS (RR 0.87, 95% CI 0.76 to 0.99, I<sup>2</sup>= 6%, 8 Studien, 5923 adults, 334 children).</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p><i>ICS niedrig dosiert: RR 0,81 (95%KI 0,66; 0,98) n = 3076, I<sup>2</sup> = 41%, 4 RCTs; zugunsten LABA+ICS</i></p> <p><i>Kinder: RR 0.84, 95% CI 0.53 to 1.34, 1 Studie</i></p> <p><i>Erwachsene: RR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.00, I<sup>2</sup>= 19%, 7 Studien</i></p> <p>3. Erwachsene Patienten mit einer Kombinationstherapie aus LABA+ICS hatten eine signifikant größere Verbesserung der Asthmasymptom-Scores als solche, die LTRA+ICS erhielten (SMD -0.18, 95% CI -0.25 to -0.12, n=3823, I<sup>2</sup>=0% ).</p> <p>4. Unter der Kombinationstherapie von LABA+ICS zeigt sich bei erwachsenen Patienten eine signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität als unter der Therapie von LTRA+ICS (SMD 0.12, 95% CI 0.05 to 0.19, n=3243, I<sup>2</sup>=0).</p> <p>6. Das Risiko für das Auftreten von schweren UAW ist in der Gruppe, die LTRA+ICS (2,3%) erhält nicht-signifikant niedriger als in der, die LABA+ICS (3,1%) erhält (RR 1.33, 95% CI 0.99 to 1.79, P= 0.06, I<sup>2</sup>=0%, n= 6288).</p> <p><i>Kinder: RR 1.00, 95% CI 0.20 to 4,91, I<sup>2</sup>=0%, n=630</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 Studien: Erwachsene (35-44y)</li> <li>- 2 Studien: Kinder (6-17y)</li> <li>- Subgruppenanalysen: - für einzelne und kombinierte Inhalationssysteme - Typ und Dosis der LTRA/ICS - Studiendauer</li> <li>- Subgruppenanalyse für ICS-Dosis erfolgt: "No effect modification was apparent in trials that used low, moderate, mixed or unclear ICS doses (Analysis 2.2)."</li> <li>- keine Betrachtung von Kleinkindern</li> <li>- nur Outcome 1 und 6 differenziert für Kinder ausgewertet.</li> </ul>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>Erwachsen: RR 1.35, 95% CI 1.00 to 1.82, I<sup>2</sup>=0%, n=5658</p> <p>7. Ten studies in 5977 adults and 300 children reported adverse events with no statistically significant group difference. In fact, the absence of group differences (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06) met our a priori definition of equivalence.</p>	
<p>Chen X. Addition to inhaled corticosteroids of leukotriene receptor antagonists versus theophylline for symptomatic asthma: a meta-analysis. J Thorac Dis 2015;7(4):644-52. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25973230">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25973230</a></p>	7	<p>1. Lungenfunktion FEV1 und PEF 2. <b>Asthmaexazerbationen:</b> nicht möglich; 2 RCTs 3. <b>Anzahl unerwünschter Wirkungen:</b> low; 5 RCTs</p>	<p>- kein GRADE der Evidenz für EP2 möglich (in Studie nur sekundäre Endpunkte), da nicht zitiert ist, welche Studien für Metanalyse genutzt wurden, auch für Adverse Events nur begrenzt möglich, da JADAD-Score nur im Ergebnis dargestellt - Effektschätzer schließt Null-Wert ein, Abwertung Präzision - kein Funnel plot, keine Suche nach grauer Lit. --&gt; Abwertung PB</p>	<p>Suchzeitraum: 2014/11 P: Kinder und Erwachsene S: RCTs (blinded a. non-blinded) I: LTRAs or theophylline added, as fixed dose combination, to ICS; - despite being treated with ICS, patients had asthmatic symptoms prior to study entry or during the run-in period; - duration: minimum 4 weeks.</p>	<p>2. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko für das Auftreten von Exazerbationen [RR 1.00 (95% CI: 0.31-3.20), P=0.99, I<sup>2</sup>=0%, n=143, davon 83 Kinder und 60 Erwachsene]. 3. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des relativen Risikos für unerwünschter Effekte [RR 1.31 (95% CI: 0.77-2.24), P=0.32, I<sup>2</sup>=0%, n=297, davon 168 Kinder und 129 Erwachsene].</p>	<p><b>Therapiealternative in Stufe 3 bei Erwachsenen</b> LTRA oder Theophyllin als Add-On zu ICS (Tabelle 15), ggf. auch 3-11 <b>- Erwachsene und Kinder gemeinsam ausgewertet</b></p>
<p>Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for <b>chronic asthma in children</b>. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949 . <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816</a></p>	10	<p><u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosis (Stufe 2 zu 3)</u> 1. <b>Anzahl von Asthmaexazerbationen</b> (Erfordernis oraler CS): moderate; 12 RCTs 2. <b>Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:</b> moderate; 6 RCTs 3. RST-Besuche 4. Lungenfunktion 5. <b>Symptome:</b> moderate; 6 RCTs 6. <b>Lebensqualität:</b> low; 4 RCTs 7. Notfallmedikation</p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet <u>Stufe 2 zu 3</u> - EP5/6: oft Unklares RoB - EP 6: Effektschätzer schneidet Nullwert - LQ für Stufe 3 nicht berichtet <u>Stufe 3</u> - EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert</p>	<p>Suchzeitraum: 2015/01 P: Children and adolescents 2 - 18 y; persistent asthma on daily ICS therapy for at least four weeks before study entry. I: LABA (salmeterol or formoterol) vs. placebo administered daily for at least four weeks: - with the same ICS dose; or - with an increased dose of ICS.</p>	<p><u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung</u> 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS in der gleichen Dosis erhielten, unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 0.95, 95% CI 0.70 to 1.28, N = 1669; I<sup>2</sup>=0) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.74, 95% CI 0.90 to 3.36, N = 1292; I<sup>2</sup>=0%). <b>Subgruppenanalysen:</b> <u>ICS niedrigdosiert + LABA vs ICS niedrigdosiert:</u> 1. RR 0.96 (95%CI 0.67, 1.37) n= 1376, 8 RCTs, I<sup>2</sup>= 0% <u>ICS mitteldosiert + LABA vs.ICS mitteldosiert</u></p>	<p><b>Übergang Stufe 3 zu 4</b> - Stufenschema für Kinder zugeordnet <b>Subgruppenanalysen:</b> - Dosis ICS /Dosis LABA - Typ LABA - Kombi/Single-Inhaler - Studiendauer <b>Sensitivitätsanalysen</b> -Funding, Publikationsstatus <b>Symptome mit verschiedenen EP ausgewertet:</b> - mean symptom score - nighttime symptoms - % symptom-free day</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		<p>(SABA) 8. nächtliches Erwachen 9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum 10. <b>UAW</b>: moderate; 15 RCTs 11. <b>schwere UAW</b>: moderate; 16 RCTs <u>ICS+LABA vs. ICS in steigender Dosis (Stufe 3)</u> 1. <b>Anzahl von Asthmaexazerbationen</b> (Erfordernis oraler CS): moderate; 3 RCTs 2. <b>Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation</b>: moderate; 4 RCTs 3. RST-Besuche 4. Lungenfunktion 5. <b>Symptome</b>: moderate; 3 RCTs 6. <b>Lebensqualität</b> -k.A 7. Notfallmedikation (SABA) 8. nächtliches Erwachen 9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum 10. <b>UAW</b>: high; 6RCTs 11. <b>schwere UAW</b>: moderate; 7 RCTs</p>			<p>1. <i>RR 0.89 (95%CI 0.48, 1.64) n= 270, 3 RCTs</i> <u>ICS hochdoseit + LABA vs ICS hochdosiert</u> <i>Keine Studien identifiziert</i> 5. The addition of LABA did not result in significant group differences for the following outcomes: change in mean symptomscores (SMD-0.07, 95%CI -0.17 to 0.04, six studies, n= 1653), change in nighttime symptom scores (MD - 0.03, 95%CI -0.07 to 0.02, N= 534). 6. The addition of LABA did not result in significant group differences for change in paediatric asthma quality of life (MD -0.02, 95% CI - 0.14 to 0.10, N = 668). 10/11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.04, 95%0.98 to 1.10, 15 studies, N = 3284) und schwerer UAW (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, N = 4021). <u>ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung</u> 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS, jedoch in höherer Dosis erhielten unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 1.69, 95% CI 0.85 to 3.32, N = 581 (ICS der Kontrollgruppe niedrig-doseirt)) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.90, 95% CI 0.65 to 5.54, N = 1008). --&gt; keine weiteren Subgruppenanalysen für ICS-Dosis vorhanden 5. There was no statistically significant group difference in change in daytime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329) and change in nighttime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329). 10. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.10, N= 1254). 11. Die Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer UAW (RR 1.54, 95%CI 0.81 to 2.94, N= 1343).</p>	<p>- % symptom-free nights - % days without bronchodilator use - change in nighttime awakening - % nights with awakening - % change in awakening-free nights - change in rescue medication-free days - % change in asthma control days</p> <p>- ggf. relevantes Ergebnis: Senkung der SABA-Notfallmedikation am Tag (MD -0.07 puffs/d, 95% CI -0.11 to -0.02, 7 studies, N =1798) und in der Nacht (MD -0.08 puffs/d, 95% CI -0.13 to -0.03, 3 studies, N = 672)</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<b>LTRA als Add-on</b>						
Zhang HP. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in <b>adults</b> : Systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2014;35(4):278-87. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24992547">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24992547</a>	6	<u><b>nur Add-on Therapie betrachtet</b></u> <b>1. Asthmaexazerbationen</b> 1.2. Montelukast vs. Placebo (Add-on): moderate; 2 RCTs 1.4. Montelukast vs. ICS (Add-on):high; 2 RCTs 1.5. Montelukast vs. LABA (Add-on): high; 6 RCTs 2. Notwendigkeit systemischer CS 3. RST-Besuche 4. ungeplante Arztbesuche 5. Hospitalisierungen <b>6. Sicherheit</b> - k.A.- siehe Tab.2	Qualitätsbewertung durch Studienautoren erfolgt siehe Erläuterungen in Tab3 im Volltext	Suchzeitraum: bis 2013	<u><b>nur Add-on-Therapie betrachtet</b></u> ausführlich Auswertung siehe Tabelle 3 1. Erwachsene mit chronischem Asthma, die Montelukast erhalten, haben im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant niedrigere Anzahl an Asthmaexazerbationen (OR = 0.60; 95% CI, 0.49-0.74; NNT =17; 95% CI, 12-29; I <sup>2</sup> = 25.6% and p=0.224). - <i>Subgruppenanalysen:</i> 1.2. Further subgroup analyses indicated that montelukast could decrease asthma exacerbations (OR = 0.58; 95% CI, 0.34-0.97; NNT=30; 95% CI, 16-306)  1.5 However, montelukast treatment was inferior to [...] LABA (OR= 1.22; 95% CI, 0.05 to 1.42) as the add-on therapies.  6. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen im Vergleich von Montelukast mit Placebo oder anderen Therapien bei Erwachsenen war ähnlich oder zeigte keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von Heiserkeit (OR=0.43; 95% CI, 0.20- 0.90, 4 Studien), Schlafstörungen (OR=0.11; 95% CI, 0.01- 0.87, 2 Studien) und oropharyngeale Candidiasis (OR=0.13; 95% CI, 0.03-0.57, 3 Studien). (siehe Tab.2 im Volltext)	LTRA <b>als Add-on</b> bei Erwachsenen <b>- First-Line siehe Monotherapie</b> - kein Supplement vorhanden --> Frage an Experten ist first-Line mit Monotherapie gleichzusetzen - an dieser Stelle nur chronisch ausgewertet - Ergebnisse zu akut bei Asthmaanfall verortet - keine Qualitätsbewertung für Sicherheit durchgeführt <b>Eingeschlossene Studien:</b> <b>26 Stück</b> Überschneidungen mit Yang 2013: - Malmstrom 1999, Busse 2001, Israel 2002
Chauhan BF. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009585 . <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325</a>					<u><b>Ausführliche Extraktion siehe Stufe 4</b></u>	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Chen X. Addition to inhaled corticosteroids of leukotriene receptor antagonists versus theophylline for symptomatic asthma: a meta-analysis. J Thorac Dis 2015;7(4):644-52. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25973230">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25973230</a>	7	1. Lungenfunktion FEV1 und PEF 2. <b>Asthmaexazerbationen</b> - na, 2 RCTs 3. <b>Anzahl unerwünschter Wirkungen</b> - low, 5 RCTs	- GRADE für EP2 nicht möglich, da nicht zitiert ist, welche Studien für Metanalyse genutzt wurden - auch für AE nur begrenzt möglich, da JADAD-Score nur im Ergebnis dargestellt - Effektschätzer schließt Null-Wert ein, Abwertung Präzision - keinen Funnel plot, keine Suche nach grauer Lit. --> Abwertung PB	Suchzeitraum: bis 2014/11	2. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko für das Auftreten von Exazerbationen [RR 1.00 (95% CI: 0.31-3.20), P=0.99, I <sup>2</sup> =0%, n=143, davon 83 Kinder und 60 Erwachsene]. 3. Vergleicht man Patienten, die ICS in Kombination mit LTRA erhalten mit Patienten, die ICS in Kombination mit Theophyllin erhalten, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des relativen Risikos für unerwünschter Effekte [RR 1.31 (95% CI: 0.77-2.24), P=0.32, I <sup>2</sup> =0%, n=297, davon 168 Kinder und 129 Erwachsene].	LTRA oder Theophyllin als Add-On zu ICS (Tabelle 15), ggf. auch 3-11 - <b>Erwachsene und Kinder gemeinsam ausgewertet</b>
Rank MA. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015;36(3):200-5. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25976437">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25976437</a>	7	1. <b>Behandlungsversagen</b> - Substitution von ICS durch LTRA vs ICS weiter - <b>moderat, 1 RCT</b> 2. <b>Asthmaexazerbation</b> - Vergleich von LTRA und Placebo bei Reduktion von ICS - <b>moderat, 3 RCTs</b>	Qualitätsbewertung von Studienautoren durchgeführt	Suchzeitraum: bis 2014/05	1. Es wurde eine Studie identifiziert, in der eine Substitution von ICS durch LTRA bei Kindern und Erwachsenen stattgefunden hat. Das Risiko für Behandlungsversagen im Beobachtungszeitraum von 16 Wochen ist bei Patienten, die mit LTRA substituiert wurden größer als bei denen, die weiter ICS erhielten (30,3 % vs. 20,2 %; HR 1.6; 95% CI 1.1–2.6). 2. In einer Metaanalyse aus drei Studien zeigt sich, dass Patienten mit stabilem Asthma, die LTRA zum Ausschleichen der ICS erhielten ein mäßig geringeres Exazerbationsrisiko haben als Patienten, die zum Ausschleichen Placebo erhielten (RR=0.57, 95% CI, 0.36–0.90; I <sup>2</sup> =0%).	LTRA statt ICS bei Jugendlichen und Erwachsenen - passt hier nur teilweise, da Fokus der Studie auf Substitution von ICS durch LTRA ist - bei 1. Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet - CAVE: Prozentangaben für 1. (20,2 /30,3) im Text einmal vertauscht --> Originalarbeit (Peters SP et al, bei Supp abgelegt) eingesehen: LTRA: 30,3%, ICS 20,2% - bei 2. Jugendliche und Erwachsene gemeinsam betrachtet - verschiedene Ausschleichregime in 2.
Chauhan BF. Addition to inhaled corticosteroids of long-	11	1. <b>Exazerbationen, die systemische CS erfordern:</b> high; 8 RCTs (7 Erwachsene, 1 Kinder)	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP7: CI des gepoolten	Suchzeitraum: bis 2012/12	1. Das Risiko für das Auftreten von Asthmaexazerbationen, die systemische Glukokortikode erfordern, ist bei der Kombinationstherapie von LABA (Salmeterol) + ICS signifikant niedriger als	LABA vs LTRA als Zusatz zu niedrig bis mitteldosiertem ICS, Kinder

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050</a></p>		<p>2. Schweregrad der Exazerbationen  <b>3. Asthmakontrolle</b>                      - LuFu (PEF, FEV1)                      - symptomfreie Tage                      - <b>Symptomscore tags:</b> moderat; 5 RCTs                      - Symptome nachts/erwachen/ morgens/                      - Bedarfsmedikation                      - Patientenzufriedenheit  <b>4. Lebensqualität:</b> moderat; 4 RCTs                      5. Entzündungsparameter (Eosinophile in Blut oder Sputum)  <b>6. schwere UAW:</b> moderat; 9 RCTs  <b>7. UAW:</b> 10 RCTs, moderate                      8. Abbrüche                      9.. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern</p>	Effektschätzers schneidet Nullwert		<p>bei der Kombination aus LTRA+ ICS (RR 0.87, 95% CI 0.76 to 0.99, I<sup>2</sup>= 6%, 8 Studien, 5923 adults, 334 children).                      Kinder: RR 0.84, 95% CI 0.53 to 1.34, 1 Studie                      Erwachsene: RR 0.87, 95% CI 0.76 to 1.00, I<sup>2</sup>= 19%, 7 Studien                      3. Erwachsene Patienten mit einer Kombinationstherapie aus LABA+ICS hatten eine signifikant größere Verbesserung der Asthmasymptom-Scores als solche, die LTRA+ICS erhielten (SMD -0.18, 95% CI -0.25 to -0.12, n=3823, I<sup>2</sup>=0%).                      4. Unter der Kombinationstherapie von LABA+ICS zeigt sich bei erwachsenen Patienten eine signifikant größere Verbesserung der Lebensqualität als unter der Therapie von LTRA+ICS (SMD 0.12, 95% CI 0.05 to 0.19, n=3243, I<sup>2</sup>=0%).                      6. Das Risiko für das Auftreten von schweren UAW ist in der Gruppe, die LTRA+ICS (2,3%) erhält nicht-signifikant niedriger als in der, die LABA+ICS (3,1%) erhält (RR 1.33, 95% CI 0.99 to 1.79, P= 0.06, I<sup>2</sup>=0%, n= 6288).                      Kinder: RR 1.00, 95% CI 0.20 to 4,91, I<sup>2</sup>=0%, n=630                      Erwachsene: RR 1.35, 95% CI 1.00 to 1.82, I<sup>2</sup>=0%, n=5658                      7. Ten studies in 5977 adults and 300 children reported adverse events with no statistically significant group difference. In fact, the absence of group differences (RR 1.02, 95% CI 0.99 to 1.06) met our a priori definition of equivalence.</p>	<p>und Erwachsene mit mildem bis moderatem Asthma                      - 15 Studien: Erwachsene (35-44y)                      - 2 Studien: Kinder (6-17y)                      - Subgruppenanalysen                      - für einzelne und kombinierte Inhalationssysteme                      - Typ und Dosis der LTRA/ICS                      - Studiendauer                      - keine Betrachtung von Kleinkindern</p>
<p>Chen CF. Does <b>zafirlukast</b> reduce future risk of asthma exacerbations in adults? Systematic review and meta-analysis. Multidiscip Respir Med 2014;9(1):30. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936302">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936302</a></p>	8	<p>Unterscheidung zwischen 2 Auswertungen:                      • Zafirlukast vs. Placebo/                      • Zafirlukast vs. ICS  <b>1. Anzahl der Exazerbationen - vs. Placebo:</b> low; 3 RCTs  <b>vs. ICS:</b> low; 2 RCTs                      2. RST-Besuche                      3. Hospitalisierung</p>	Qualitätsbewertung von Studienautoren durchgeführt	Suchzeitraum: bis 2013/06	<p>1.1 Wird Zafirlukast als Add-on verwendet, so zeigt sich kein Vorteil im Vergleich zur Placebogruppe (OR =0.99, 95% CI = [0.54, 1.81]).                      2.1. Erhalten Patienten Zafirlukast als Add-on-Therapie, so zeigen sich im Vergleich zu Patienten, die ICS als Add-on erhalten, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Exazerbationen (OR = 1.12, 95% CI = [0.53, 2.34]).</p>	<p>LTRA (Zafirlukast) zur Vermeidung von Exazerbationen bei Jugendlichen Erwachsenen  <b>Add-On-Therapie</b>                      - keine differenzierte Auswertung nach Alter                      - Auswertung für Monotherapie siehe 3-7                      &gt;&gt; zurückgestellt: Experten in TK2: nicht NVL-relevant, da Zafirlukast in Dtl. nicht zugelassen ist.</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Chen X. Leukotriene receptor antagonists for small-airway abnormalities in asthmatics: a systematic review and meta-analysis. <i>J Asthma</i> 2013;50(7):695-704. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713591">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23713591</a>	7	<u>LTRA + konventionelle Therapie vs. nur konventionelle Therapie</u> 1. High resolution computed tomography 2. Residual volume <b>3. Forced expiratory flow between 25% and 75%: low, 2 RCTs</b> 4. Reactance area	- kleine Fallzahlen, Richtung der Effekte unterschiedlich, wenige Events, breite CI, gepoolter Schätzer kreuzt Nullwert - keine Suche nach grauer Literatur	Suchzeitraum: bis 2012/12	<u>LTRA + konventionelle Therapie vs. nur konventionelle Therapie</u> 3. The pooled MD for the treatment effect was 2.67 (95% CI, -10.83 to 16.16; p=0.70, I <sup>2</sup> =0%; p=0.67), showing no significant difference in FEF25–75% between the two groups.	- LTRA als add-on - keiner der als klinisch kritischen gewerteten EP ausgewertet > FEF 25-75% dargestellt - keine Daten zur Sicherheit - verschiedene Altersgruppen gemeinsam betrachtet - verschiedene Asthmaschweregrade betrachtet - keine Spezifizierung was conventional treatment beinhaltet

#### Anhang 6.4.1 Sicherheit von LABA in Mono- und Kombinationstherapie

##### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Velayati A. Comparison of the effectiveness and <b>safety of formoterol versus salmeterol</b> in the treatment of patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. <i>J Res Med Sci</i> 2015;20(5):483-90. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487878">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487878</a>	8	<b>1. FEV1 12h nach Inhalation:</b> very low; 3 RCTs 2. FEV1 nach Inhalation von Metacholin <b>3. Anzahl der Tage ohne Anfall:</b> low; 2 RCTs 4. Borg score (Dyspnoe)	EP1 und 3: schlechte RoB-Bewertung EP1: - weite Konfidenzintervalle bei geringen Fallzahlen, Effektschätzer schneidet Nullwert - Abwertung der Direktheit wegen unklarer Einschlusskriterien - Publikationsbias nicht berichtet, aber nach grauer Literatur gesucht	Suchzeitraum: 2013/02	1. Die FEV1 12 Stunden nach Inhalation bei Patienten, die 12µg Formoterol inhalierten unterschied sich nicht signifikant von der der Patienten, die 50µg Salmeterol inhalierten MD= -0.02 95% CI -0.22, 0.18; I <sup>2</sup> =0, n= 50). 3. Die Anzahl der Tage ohne Anfall ist bei Patienten, die 50µg Salmeterol inhalierten, signifikant höher als bei Patienten, die 12µg Formoterol inhalierten (MD=1.71; 98% CI 0.19, 3.22; I <sup>2</sup> =0%, n= 1010).	- in Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfasst ob Bedarfs- oder Erhaltungstherapie - Ausschlusskriterium: use of formoterol in combination with other drugs such as budesonide, and the use of salmeterol in combination with other drugs such as fluticasone. - nur Erwachsene - nur ein patientenrelevanter EP betrachtet

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Chauhan BF. Addition of <b>long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids</b> for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816</a></p>	10	<p><u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosis (Stufe 3 zu 2)</u> <b>10. UAW:</b> moderate; 15 RCTs <b>11. schwere UAW:</b> moderate; 16 RCTs</p> <p><u>ICS+LABA vs. ICS in steigender Dosis (Stufe 3)</u> <b>10. UAW:</b> high; 6 RCTs <b>11. schwere UAW:</b> moderate; 7 RCTs</p>	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	Suchzeitraum: 2015/01	<p><u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung</u> 10/11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.04, 95%CI 0.98 to 1.10, 15 studies, N = 3284) und schwerer UAW (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, N = 4021).</p> <p><u>ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung</u> 10./11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.10, 7 studies, N= 1254). Die Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer UAW (RR 1.54, 95%CI 0.81 to 2.94, N= 1343).</p>	<b>Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3</b>
<p>Hernandez G. <b>Long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids safety: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies.</b> Respir Res 2014;15:83. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038591">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038591</a></p>	8	<p><b>1. Hospitalisierung mit Ursache Asthma:</b> very low; 8 BS <b>2. RST-Besuche mit Ursache Asthma:</b> very low; 9 BS <b>3. Gebrauch systemischer Glukokortikoide wegen Asthma:</b> very low; 4 BS 4. Kombierter Endpunkt: Hospitalisierung + systemische GC wegen Asthma</p>	<p>EP:1./2.: - Altersgruppen in gepoolten Studien heterogen, kann hohes I<sup>2</sup> erklären, daher keine Abwertung - Limitationen in Studiendesigns, Confounder werden wenig bedacht EP3: - Studie mit größtem Gewicht hat andere Altersgruppe als die 3 anderen eingeschlossen - insgesamt hohe Fallzahl, aber EP1/3: - KI schneiden Nullwert - Asymmetrie im Funnelplot für EP1</p>	Suchzeitraum: 2013/01	<p>1. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit Asthma in verschiedenen Altersgruppen zeigte die kombinierte Therapie von ICS+LABA im Vergleich zur Therapie mit ICS allein keine Assoziation für ein erhöhtes Risiko für asthmainduzierte Hospitalisierungen (OR=0.88; 95% CI 0.69-1.12; I<sup>2</sup> = 66%; n=624,303).</p> <p>2. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit Asthma in verschiedenen Altersgruppen zeigte die kombinierte Therapie von ICS+LABA im Vergleich zur Therapie mit ICS allein keine Assoziation für ein erhöhtes Risiko für asthmainduzierte Rettungsstellenbesuche (OR=0.75; 95% CI 0.66-0.84; n=153,799).</p> <p>3. Bei der gemeinsamen Betrachtung von Patienten mit Asthma in verschiedenen Altersgruppen zeigte die kombinierte Therapie von ICS+LABA im Vergleich zur Therapie mit ICS allein eine geringe, nichtsignifikante Assoziation für ein erhöhtes Risiko für eine asthmainduzierte systemische Anwendung von Glukokortikoiden (OR=1.02; 95% CI 0.94-1.10; n=105,855).</p>	<p><b>Sicherheit von LABA/ICS Kombination</b> - hauptsächlich retrospektive Arbeiten - keine altersspezifischen Auswertung - keine Auswertung zum Unterschied freie vs. Fix-Kombination - ICS-Dosis nicht erfasst</p>
<p>Cates CJ. <b>Regular treatment with formoterol for</b></p>	9	<p><u>Formoterol vs. Placebo</u> <b>1. All-cause mortality:</b> low, 14 RCTs</p>	alle EP: - Abwertung Direktheit, weil nicht klar ersichtlich ob	Suchzeitraum: 2012/01 Fragestellung: assess risk of mortality	<p><u>Formoterol vs. placebo</u> 1. Three deaths occurred in 14 trials (two adults and</p>	<p>Endpunkte nicht differenziert nach: - Monotherapie oder</p>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>chronic asthma: <b>serious adverse events</b>. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006923.pub3/abstract</p>		<p><b>2. All-cause non-fatal serious adverse events:</b> moderate, 5 RCTs <u>Formoterol vs. Salbutamol:</u> <b>1. All-cause mortality:</b> low, 6 RCTs <b>2. All-cause non-fatal serious adverse events:</b> low, 9 RCTs <u>Sekundäre EP</u> <b>3. Asthma-related mortality</b> <b>4. Asthma-related non-fatal serious adverse events:</b> <b>Placebo:</b> moderate, 17 RCTs <b>Salbutamol:</b> very low, 9 RCTs <b>5. Respiratory-related mortality</b> <b>6. Respiratory-related non-fatal serious adverse events</b> <b>7. Cardiovascular-related mortality</b> <b>8. Cardiovascular-related non-fatal serious adverse events</b> <b>9. Asthma-related non-fatal life-threatening events (intubation/ ICU)</b> <b>10. Respiratory-related non-fatal life-threatening events</b></p>	<p>Mono-/ Kombitherapie <u>Formoterol vs. Placebo:</u> EP1: breites CI <u>Formoterol vs. Salbutamol:</u> EP1: niedrige Eventrate EP2: Effektschätzer schneidet Nullwert <u>sekundäre EP:</u> EP 4 (Salbutamol): mäßige Heterogenität, gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert Cave: kursiv gedruckte EP wurde in SR nicht berichtet</p>	<p>and non-fatal SAE in trials which randomise patients with chronic asthma to formoterol alone  P: clinical diagnosis of asthma of any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment. I: inhaled formoterol twice daily for a period of at least 12 weeks, at any dose and delivered by any device (metered-dose inhalers (MDIs) with chlorofluorocarbons (CFCs) or hydrofluoroalkane (HFAs), or dry powder inhalers (DPIs)). C: placebo or short-acting beta2-agonists, Cave: co-intervention with leukotriene receptor antagonists, ICS or OCS or theophylline was allowed as long as they are not part of the randomised intervention. S: RCTs of parallel design, with or without blinding, in which formoterol alone was ran-</p>	<p>one child), and overall there were three deaths on formoterol and none on placebo. The pooled OR was not statistically significant (Peto OR 4.50; 95% CI 0.41 to 49.49, n=5463, I<sup>2</sup>=0). 2. The overall result indicated an increased risk of SAEs with formoterol (Peto OR 1.57; 95% CI 1.06 to 2.31, I<sup>2</sup>=20%, n=6646). [...]for every thousand patients treated over 16 weeks with formoterol there are an extra 6 patients who will suffer a SAE, so that in comparison to 10/1000 in the placebo group this rises to 16/1000 on regular formoterol. <b>Erwachsene:</b> When comparing regular formoterol with placebo, the results showed a smaller increase in risk which did not reach statistical significance (Peto OR 1.23; 95% CI 0.76 to 1.99, n=5307) <b>Kinder:</b> Regular formoterol compared with placebo, showed a larger increase in serious adverse events with regular formoterol (Peto OR 2.48; 95%CI 1.27 to 4.83, n=1335) <b>Fromoterol vs. Salbutamol</b> 1. Data were available from 6 studies comparing formoterol (N = 847) to salbutamol/albuterol (N = 571), representing 49% of the randomised patients for this comparison. Only two deaths occurred, both in Pleskow 2003; one in the formoterol arm (from asthma as reported above) and one in the salbutamol arm (from pancreatitis), and again the difference was not statistically significant. As only one study contributed to this outcome, we calculated no pooled OR. 2. The results from nine studies in adults comparing regular formoterol (to salbutamol, representing 80% of the randomised patients for this comparison, showed a non-significant reduction in the risk of SAEs (PetoOR 0.73; 95% CI 0.37 to 1.43, n=2039, I<sup>2</sup>=20%). <b>Sekundäre EP:</b> 4. When formoterol is compared to placebo, there is a significant increase in asthma-related serious adverse events on regular formoterol (Peto OR 1.99; 95% CI 1.12 to 3.53, I<sup>2</sup>=35%, n=5759) and Mantel-Haenszel</p>	<p>Kombitherapie <b>Subgruppenanalyse (primärer EP):</b> - Dosis - Alter - Kortikosteroidnutzung ja/nein geplant, aber nicht durchgeführt: - Definition von SAE <b>Sensitivitätsanalyse (primärer EP):</b> - Verblindung - hohe Dosis - random- /fixed-effects-Modell  zurückgestellt: keine Subgruppenanalyse für Monotherapie durchgeführt --&gt; Cates 2013 (ID 25731) bessere Alternative, da dort klar ist, dass es sich um Kombitherapie handelt</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				domly assigned to patients with chronic asthma.	OR 1.90 (95% CI 1.03 to 3.48). 4. In comparison with regular salbutamol there is a decrease in asthma-related serious adverse events on regular formoterol but this is not significant (Peto OR 0.74; 95% CI 0.29 to 1.88, I <sup>2</sup> =50%, n=2119) and Mantel-Haenszel OR 0.72 (95%CI 0.32 to 1.76). 8. Very few events relating to the cardiovascular system were reported, so although the direction of effect is in favour of formoterol the confidence intervals in comparison to placebo and salbutamol are very wide.	
Cates CJ. <b>Regular treatment with formoterol versus regular treatment with salmeterol</b> for chronic asthma: <b>serious adverse events</b> . Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;3. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007695.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007695.pub3/abstract</a>	10	<p><b>1. All-cause mortality</b>  <b>1.1. Erwachsene:</b> low, 3 RCTs  <b>1.2. Kinder:</b> very low, 1 RCT</p> <p><b>2. All-cause non-fatal SAEs</b>  <b>2.1. Erwachsene:</b> low, 3 RCTs  <b>2.2. Kinder:</b> very low, 1 RCT</p> <p><b>3. Asthma-related mortality</b>  <b>4. Asthma-related non-fatal SAEs</b>  <b>4.1. Erwachsene:</b> low, 3 RCTs  <b>4.2. Kinder:</b> very low, 1 RCT</p> <p><b>5. Cardiovascular-related mortality</b></p>	Datenqualität von Autoren des Reviews bewertet EP 3 und EP 5 nicht im SR ausgewertet	Suchzeitraum: 2012/01 P: diagnosis: asthma of any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment. I/C: inhaled formoterol vs. salmeterol for a period of at least 12 weeks, but not randomised with ICS. - excluded: used adjustable maintenance dosing and single inhaler therapy (for maintenance and relief of symptoms). S: RCTs of parallel design, with or without blinding	1.1./1.2. insufficient data to draw any firm conclusions in relation to mortality, but using the pooled risk difference (RD) to combine the results of studies, the overall risk difference in adults (RD -0.00; 95% CI -0.01 to 0.01, I <sup>2</sup> =0%, n=1116) and in children (RD 0.00; 95% CI -0.02 to 0.02, I <sup>2</sup> =0%, n=156). 2.1. The Peto OR comparing formoterol to salmeterol was not significantly different between groups (Peto OR 0.77; 95% CI 0.46 to 1.28, I <sup>2</sup> =0%, n=1116), nor was the risk difference (RD-0.01; 95%CI -0.04 to 0.01). Over the six-month period for adults that contributed to this analysis the percentages of adults with SAEs were formoterol 5.1% and salmeterol 6.4%. 2.2. Over the three-month period the percentages of children with SAEs were formoterol 1.3% and salmeterol 1.3%. The Peto OR was not significantly different between groups (Peto OR 0.96; 95% CI 0.06 to 15.52), nor was the risk difference (RD -0.0005; 95% CI -0.04 to 0.04; I <sup>2</sup> =0%, n=156). 4.1. Again there is no significant difference between the treatment groups (Peto OR 0.86; 95% CI 0.29 to 2.57; I <sup>2</sup> =0%, n=1116). (6/554 in Formoterolgruppen; 7/562 in Salmeterolgruppe) 4.2. Neither of the SAEs in children in Everden 2004 were asthmarelated.	- alle Patienten in eingeschlossenen Studien erhielten ebenso ICS: "Although none of the studies randomised patients to inhaled corticosteroids (in the form of combined inhalers), all four studies randomised patients who were already taking inhaled corticosteroids as background treatment."  hier zurückgestellt weil: Kombitherapie mit ICS betrachtet - nicht für Stufentherapie relevant, da kein Wirkstoff, sondern die Gruppe empfohlen wird

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Cates CJ. Regular treatment with <b>formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid</b> for chronic asthma: <b>serious adverse events</b>. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;1.</p> <p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007694.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007694.pub2/abstract</a></p>	11	<p><u>Formoterol/budesonide versus salmeterol/fluticasone</u></p> <p><b>1. All-cause mortality:</b> low, 7 RCTs</p> <p><b>2. All-cause non-fatal serious adverse events:</b> moderate, 7 RCTs</p> <p>3. Asthma-related mortality</p> <p><b>4. Asthma-related non-fatal serious adverse events:</b> low, 7 RCTs</p> <p>5. Cardiovascular-related mortality</p>	<p>- Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet</p> <p>- für EP 3 und 5 keine Auswertung durchgeführt</p>	<p>Suchzeitraum: 2011</p> <p>P: any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment</p> <p>I/C: Formoterol v. salmeterol given regularly in combination with an ICS, any dose and delivered at fixed dose by any single or separate devices (CFC-MDI, HFA-MDI, DPI), for a period of at least 12 weeks.</p>	<p><u>Formoterol/budesonide vs. salmeterol/fluticasone</u></p> <p>1. The pooled results do not show a significant difference in all-cause mortality using Peto odds ratio (Peto OR 1.03; 95% confidence interval (CI) 0.06 to 16.44, I2 = 50%), or risk difference (RD 0.000009; 95% CI -0.002 to 0.002, I2= 0%).</p> <p>2. There were 77 out of 2966 adults and adolescents on formoterol and budesonide who suffered one or more SAE, compared to 68 out of 2969 patients on salmeterol and fluticasone. &gt;&gt; not a significant difference when combined as Peto OR 1.14 (95% CI 0.82 to 1.59, I2 = 26%), or as RD 0.003 (95% CI -0.005 to 0.011, I2 = 21%).</p> <p>4. 7 adults and adolescents out of 2966 on formoterol and budesonide with asthma-related serious adverse events; 25 out of 2969 on salmeterol and fluticasone. &gt;&gt; not a significant difference when combined as Peto OR 0.69; 95% (CI 0.37 to 1.26, I2 = 33%), or as RD -0.003; (95% CI -0.007 to 0.002, I2 = 0%).</p> <p>3/ 5. insufficient information to consider asthma-related or cardiovascular-related mortality (secondary outcomes in our protocol).</p> <p><u>Formoterol/beclomethasone vs. salmeterol/fluticasone</u></p> <p>No serious adverse events (fatal or non-fatal) were reported in the single trial in the 228 adult participants.</p> <p><u>Formoterol/mometasone vs. salmeterol/fluticasone</u></p> <p>- Two deaths occurred in the single study of this comparison and both were taking mometasone (electrocution and gastric cancer).</p> <p>- There were similar proportions of participants with non-fatal serious adverse events of any cause on both formoterol/mometasone and salmeterol/fluticasone, but the confidence intervals are too wide to conclude that the safety of the two products is equivalent (Peto OR 1.07; 95% CI 0.40 to 2.84).</p>	<p>Formoterol+ICS vs. Salmeterol+ICS</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>- Erwachsene/ Kinder</p> <p>- ICS-Dosis</p> <p>&gt;beide nicht durchgeführt, keine Studien mit Kindern identifiziert</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>- RoB</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					- Asthma-related serious adverse events were not reported from this study. <u>Formoterol/fluticasone vs. salmeterol/fluticasone</u> One serious adverse event was reported in each arm of a single study comparing formoterol/fluticasone versus salmeterol/fluticasone in 202 adult participants from. These numbers are too small to make any meaningful comparison of the relative safety of the two treatments.	
Cates CJ. <b>Regular treatment with formoterol and inhaled steroids</b> for chronic asthma: <b>serious adverse events</b> . Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD006924. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625</a>	11	<u>Erwachsene und Jugendliche</u> <b>1. Mortalität jeglicher Ursache:</b> low, 22 CT <b>2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:</b> moderate, 22 CT <b>3. asthmabedingte Mortalität:</b> n.a. <b>4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:</b> moderate, 21 CT 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nicht-tödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP5-10 nicht in Studie berichtet	Suchzeitraum: 2012/08 P: any age, unrestricted by disease severity or previous or current treatment. I/C: formoterol and inhaled corticosteroid randomly assigned to participants with chronic asthma for comparison with outcomes in those given the same dose of inhaled corticosteroid alone. S: Controlled parallel-design clinical trials, with or without blinding,	<u>Vergleich Formoterol+ICS vs. ICS in gleicher Dosis</u> 1. increased odds of all-cause mortality with formoterol did not reach statistical significance (Peto OR 3.56, 95% CI 0.79 to 16.03, P = 0.1; I <sup>2</sup> =0; RD is 0.0009 (95% CI -0.0012 to 0.0030, P = 0.42) for adults and adolescents treated for an average of 28 weeks. 2. In 142 out of 6163 (2.3%) participants on regular formoterol with ICS and in 113 out of 4415 (2.6%) on ICS alone, such events occurred. The Peto OR was close to 1 (0.98, 95% CI 0.76 to 1.27, P = 0.87; I <sup>2</sup> =0); pooled RD was -0.0005 (95% CI -0.0066 to 0.0056, P = 0.87) over an average of 28 weeks of treatment. 3. None of the seven deaths in adults were reported as being due to asthma in the original trial reports, but the death in (OPTIMA) was subsequently attributed to status asthmaticus and septic shock in a recent meta-analysis. 4. number of adults experiencing one or more asthma-related non-fatal SAE was lower when formoterol was randomly assigned with ICSs in comparison with ICSs alone, and after the 2012 update, the difference reached statistical significance when both the Peto OR and the RD were used. A total of 17 out of 5981 (0.3%) participants on regular formoterol and ICS suffered an asthma-related serious adverse event, as well as 30 out of 4227 (0.7%) on ICS alone. The Peto OR was	- All participants in these studies had a mean age of greater than 18 years.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					0.49 (95% CI 0.28 to 0.88), and I <sup>2</sup> was zero. The pooled RD was - 0.0034 (95% CI -0.0067 to -0.0001).	
Cates CJ. <b>Regular treatment with formoterol and inhaled steroids</b> for chronic asthma: <b>serious adverse events</b> . Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD006924. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625</a>	11	<u>Kinder und Jugendliche</u> <b>1. Mortalität jeglicher Ursache:</b> 7 CT, very low <b>2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:</b> 7 CT, moderate <b>3. asthmabedingte Mortalität</b> <b>4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:</b> 7 CT, low 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nicht-tödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP5-10 nicht in Studie berichtet	Suchzeitraum: 2012/08 s.o.	<u>Formoterol+ICS vs. ISC allein</u> 1. No deaths were reported in the trials on children and adolescents (n=2788). The RD is zero (95% CI - 0.0042 to 0.0042, P = 1) in trials on children and adolescents treated for an average of 13 weeks (in which no deaths were reported). 2. A total of 25 such events were reported amongst young people out of 1719 (1.5%) on regular formoterol with ICS, and nine events occurred amongst 1069 (0.8%) participants taking ICS alone. The increased odds of serious adverse events with formoterol did not reach statistical significance: Peto OR: 1.62 (95% CI 0.80 to 3.28, P = 0.18; I <sup>2</sup> : 32%). The pooled RD for children was 0.0058 (95% CI - 0.0028 to 0.0144, P = 0.19). 4. Nine young people out of 1719 (0.5%) on regular formoterol and ICS suffered an asthma related serious adverse event (SAE), as did four out of 1069 (0.4%) on ICS alone. The increased odds of SAEs related to asthma was imprecise and was not statistically significant (PetoOR 1.49, 95% CI 0.48 to 4.61, P = 0.49; I <sup>2</sup> =60%). The pooled RD was 0.002 (95% CI - 0.005 to 0.009).	<b>-Altersgruppen:</b> - 2788 participants - 6 to 11 - 4 to 11 - 11 to 17 - 6 to 15 - 6 to 11 - 6 to 15 - 4 to 17. In all studies, the mean age of participants was younger than 18 years.
Cates CJ. <b>Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids</b> for chronic asthma: <b>serious adverse events</b> . Cochrane Database Syst	11	<u>Erwachsene und Jugendliche</u> <b>1. Mortalität jeglicher Ursache:</b> 35 CT, moderate <b>2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:</b> 35 CT, moderate	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt	Suchzeitraum: 2012/08 P: any age, unrestricted by disease severity, previous or current treatment I: ICS and salmeterol given regularly for a period of at least 12 weeks, at any daily	<u>Sicherheit von Salmeterol+ICS vs. ICS</u> 1. adult and adolescent studies: 7 deaths (out of n= 6986) on salmeterol with ICS and 7 deaths (out of n =6461) on ICS alone; pooled OR in adults and adolescents was not statistically significant (PetoOR 0.90; 95%CI 0.31 to 2.60); I <sup>2</sup> =0%), but the CI is wide due to the small number of deaths, and still includes the possibility of a nearly three-fold increase in mortality, as well as a three-fold reduction. The pooled RD: very	Sensitivitätsanalyse: - Dosis Salmeterol Subgruppenanalyse: - Alter - Schweregrad des Asthma - Salmeteroldosis - ICS-Dosis

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Rev 2013;3:CD006922. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548</a></p>		<p>3. asthmabedingte Mortalität: <b>4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:</b> 35 CT, moderate 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität 8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nicht-tödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse</p>		<p>dose and delivered by any single or separate devices C: same dose of ICS, and co-interventions with leukotriene receptor antagonists, cromones or oral corticosteroids or theophylline were allowed (not part of the randomised intervention) S: Controlled parallel design CT, with or without blinding,</p>	<p>small (RD 0.0001; 95% CI -0.0021 to 0.0019,5 studies expressed as fractions not percentages throughout). 2. There were 167 out of 6986 (2.4%) on regular salmeterol with ICS and 135 out of n= 6461 (2.1%) on ICS alone. The Peto OR was 1.15 (95% CI 0.91 to 1.44, I<sup>2</sup>=0). The pooled RD was 0.003 (95% CI -0.0021 to 0.0081). 3. None of the deaths were reported to be due to asthma. 4. 29 out of 6986 (0.4%) on regular salmeterol with ICS experiencing one or more asthma-related non-fatal serious adverse events and 23 out of 6461 (0.4%) on ICS alone, with no significant difference in the OR (Peto OR 1.12; 95% CI 0.65 to 1.94, I<sup>2</sup> = 5%) . The pooled RD was 0.0005 (95% CI -0.0018 to 0.0027).</p>	
<p>Cates CJ. <b>Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids</b> for chronic asthma: <b>serious adverse events.</b> Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD006922. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548</a></p>	11	<p><b>Kinder</b> <b>1. Mortalität jeglicher Ursache:</b> n.a. <b>2. nichttödliche schwere UAW jeglicher Ursache:</b> 5 CT, moderate 3. asthmabedingte Mortalität <b>4. asthmabedingte nicht tödliche schwere UAW:</b> 5 CT, moderate 5. Atmungsbezogene Mortalität 6. Atmungsbezogene nicht tödliche schwere UAW 7. kardiovaskuläre Mortalität</p>	<p>Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt</p>	<p>Suchzeitraum: 2012/08 s.o.</p>	<p><u>Sicherheit von Salmeterol+ICS vs. ICS</u> 1. No deaths reported in the 5 studies on children (n=1862). It is not possible to calculate any ORs from these data, but the pooled RD 0.000 (95% CI -0.0047 to 0.0047). 2. were 6 out of 930 (0.6%) participants with serious adverse events on regular salmeterol with ICS and 5 out of 932 (0.5%) on ICS alone. The Peto OR was 1.20 (95% CI 0.37 to 3.91; I<sup>2</sup>=0) and the pooled RD for children was 0.0011 (95%CI -0.0065 to 0.0086). 3. None of the deaths were reported to be due to asthma. 4. In the trials in patients who were less than 12 years of age, 1 of the children out of 930 (0.1%) had an asthma-related serious adverse event on regular salmeterol with ICS, and 1 out of 932 (0.1%) on ICS alone. The Peto OR showed no significant difference, with wide confidence intervals (Peto OR 0.99; 95% CI</p>	<p>Sensitivitätsanalyse: - Dosis Salmeterol Subgruppenanalyse: - Alter - Schweregrad des Asthma - Salmeteroldosis - ICS-Dosis</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		8. kardiovaskuläre nicht tödliche schwere UAW 9. asthmabedingte, nicht-tödliche lebensbedrohliche Ereignisse 10. Atmungsbezogene nichttödliche lebensbedrohliche Ereignisse			0.06 to 15.85). The pooled RD was -0.0005 (95% CI -0.0058 to 0.0048).	
Sears MR. <b>Safety of formoterol in asthma clinical trials: an update.</b> Eur Respir J 2014;43(1):103-14. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23722615">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23722615</a>	n.a.	1. Tod jeglicher Ursache 2. Asthmabezogene Todesfälle 3. kardiale Todesfälle 4. Andere Todesfälle 5. UAW jeglicher Ursache 6. Asthmabezogene UAW 7. kardiale UAW 8. Therapieabbrüche jeglicher Ursache 9. asthmabedingte Therapieabbrüche 10. kardial bedingte Therapieabbrüche	Metaanalyse von AstraZenica Studien zu Sicherheit von Formoterol - weder AMSTAR noch GRADE im eigentlichen Sinne anwendbar	Suchzeitraum: 2011/12	<u>Ergebnisse aus Mantel-Haenszel-Analyse (wenn RR &lt; 1 dann zugunsten Formoterol, RR &gt;1 dann zugunsten Non-LABA):</u> RR; (95% CI) 1. 1.38; (0.71-2.68) 2. 2.75; (0.52-14.4) 3. 0.74; (0.27-2.04) 4. 2.07; (0.65-6.60) 5. 1.02; (0.90-1.14) 6. 0.83; (0.68-1.02) 7. 0.83; (0.54-1.28) 8. 1.03; (0.91-1.16) 9. 0.81; (0.68-0.96) 10. 1.55; (1.02-2.34) In conclusion, we provide evidence that the use of formoterol in asthma patients, most of whom used ICS, is not associated with an increased risk of asthma-related or cardiac-related deaths or SAEs.	Metaanalyse von AstraZenica Studien zu Sicherheit von Formoterol (92% der Patienten erhielten zusätzliche ICS) - Metaanalyse von Individualdaten - Ergebnisse aus Mantel-Haenszel-Analyse extrahiert, da nur diesen einen LABA vs. NON-LABA-Vergleich darstellen - primäre Analyse vergleicht auch verschiedene Konzentrationen von LABA miteinander, wodurch möglicher Confounder durch fehlende Kontrollgruppe entsteht (siehe S.7)

### Gezielte Suche: von FDA geforderte Studien zur Sicherheit von LABA

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
Peters SP. Serious Asthma Events with	<b>Anzahl:</b> - Gesamt: n=11693 - Intervention: n= 5846 (low: 1645) - Kontrolle: n= 5847 (low: 1646)	<b>Primäre Endpunkte - Sicherheit:</b> asthmabezogene SAE (kombinierter Endpunkt): 43	<b>Selection bias</b> Randomisierung: low Allocation concealment: low	- Auswertung erfolgt teilweise für low und high dose gemeinsam - Differenzierung für low/

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
<p>Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):850-60. doi: 10.1056/NEJMoa1511190. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579635">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579635</a></p>	<p><b>Alter:</b> ≥12 years - Interventionsgruppe: 43,4±17,4 - Kontrolle: 43,7±17,3 <b>Mittlere Zeit seit Diagnose:</b> - Interventionsgruppe: 15,3 a - Kontrolle: 15,4 a <b>Kontrollstatus (kontrolliert ACQ6 &lt;1,5):</b> - Interventionsgruppe: 59,4% - Kontrolle: 60,3% <b>Low Dose:</b> - 80µg of budesonide + 4.5µg of formoterol - 80µg of budesonide - twice daily <b>High Dose:</b> - 160µg of budesonide + 4.5µg of formoterol twice daily - 160µg of budesonide - twice daily Kombitherapie: open-label inhaler Einzeltherapie: pressurized metered-dose inhaler <b>Dauer:</b> 26 Wochen <b>Follow up:</b> Tag 28, Tag 84, Behandlungsende <b>Wo:</b> multicenter: Europa, Asien, Afrika, Amerika (Nord-/Süd-/Mittel-) <b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b> - Alter: ≥12 years - clinical diagnosis of asthma for ≥1 year - History of at least one asthma exacerbation (requiring treatment with systemic corticosteroids or hospitalization) in the previous year (none in 4 weeks prior to randomization) - stable dose of ICS alone or in combination with a LABA, LTRA or other maintenance therapy/therapies for ≥4 weeks prior to randomization - stable dose of LTRA or xanthine monotherapy (for ≥4 weeks prior to randomization) or daily SABA (in the 4 weeks before randomization but ≤8 puffs a day on 2 consecutive days, or ≥25 puffs in one day, in the 7 days prior to screening) <b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b> - history of life-threatening asthma</p>	<p>(0,7%) Patienten u. 49 Events (Budesonid-Formoterol) vs. 40 (0,7%) Patienten u. 45 Events (Budesonid) <b>Low dose:</b> 6 (0,4%) Patienten (Budesonid-Formoterol) vs. 8 (0,5%) Patienten (Budesonid) <b>High-dose:</b> 37 (0,9%) Patienten (Budesonid-Formoterol) vs. 32 (0,8%) Patienten (Budesonid) <b>asthmabezogene Todesfälle:</b> 2 (&lt;0,1%) (Budesonid-Formoterol - high dose) vs. 0 (Budesonid) <b>asthmabezogene Hospitalisierung:</b> 42 (0,7%) (Budesonid-Formoterol - high dose) vs. 40 (0,7%) (Budesonid) <b>Zeit bis zum ersten SAE:</b> HR 1.07; 95%CI 0.70 to 1.65 (Statistical noninferiority) &gt;&gt; results in prespecified subgroups (age, sex, race, and region) were consistent with the overall population <b>jegliche SAE:</b> 125 (2,1%) (Budesonid-Formoterol) vs. 123 (2,1%) (Budesonid) &gt;&gt; Low dose: 1,3% vs. 1,9%; &gt;&gt; High dose: 2,5% vs. 2,2% <b>Tod jeglicher Ursache:</b> 6 (0,1%) (Budesonid-Formoterol) vs. 8 (0,1%) (Budesonid) &gt;&gt; Low dose: 0,2% vs. 0,2%; &gt;&gt; High dose: 0,1% vs. 0,1% <b>Abbruch wegen SAE:</b> 93 (1,6%) (Budesonid-Formoterol) vs. 132 (2,3%) (Budesonid) &gt;&gt; Low dose: 1,2% vs. 1,6%; &gt;&gt; High dose: 1,7% vs. 2,5% <b>Abbruch wegen Exazerbation:</b> 0,9% (Budesonid-Formoterol) vs. 1,2% (Budesonid) <b>Primärer Endpunkt - Wirksamkeit:</b> <b>risk of an asthma exacerbation:</b> HR 0.84; 95% CI, 0.74 to 0.94; P = 0.002; 9,2% (Budesonid-Formoterol) vs. 10,8% (Budesonid) &gt;&gt; results across subgroups were generally consistent with the overall results <b>Sekundäre Endpunkte - Wirksamkeit:</b> <b>Asthma control:</b> clinically relevant improvement -0.67 (Budesonide-Formoterol); -0.58 (Budesonid); least-squares mean [±SE], -0.08±0.01; 95% CI, -0.10 to -0.06; P&lt;0.001 <b>symptom-free days, fewer night-time awakenings, and the use of fewer doses of rescue medication:</b></p>	<p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear <b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low <b>Reporting bias</b> Selektive Ergebnisdarstellung: unclear <b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: - Astra Zeneca Studie von FDA geforder (Post-market Safety Study)</p>	<p>high dose bei primären Endpunkten  - Weitere Ein-/ Ausschlusskriterien siehe Studienprotokoll  - weitere Subgruppenanalysen vorhanden (Alter, Geschlecht etc.)</p>



Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- systemic corticosteroids for any reason in the 4 weeks prior randomization</li> <li>- Unstable asthma within 7d prior randomization</li> <li>- PEF (pre- or post-bronchodilatory) &lt;50% of predicted normal</li> <li>- Concurrent respiratory disease</li> <li>- history of &gt;10 pack-years</li> <li>- Omalizumab or any other monoclonal/polyclonal antibody use in the 6 months prior to randomization</li> </ul>	<p>Budesonide–formoterol superior to budesonide</p> <p><b>authors conclusion:</b> the results [...] established the noninferiority of budesonid-formoterol to budesonide with regard to the risk of serious asthma-related events in adults and adolescents with predominantly moderate-to-severe asthma; in addition, budesonid-formoterol therapy resulted in a 16.5% lower risk of asthma exacerbations than budesonide alone.</p>		
<p>Stempel DA. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. N Engl J Med. 2016 May 12;374(19):1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26949137">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26949137</a></p>	<p><b>Anzahl:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamt: n= 11751</li> <li>- Intervention: n= 5834</li> <li>- Kontrolle: n= 5845</li> </ul> <p><b>Alter:</b> ≥12 years</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsgruppe: 43,4±17,45</li> <li>- Kontrolle: 43,4±17,28</li> </ul> <p><b>Low Dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 100 µg fluticasone and 50 µg salmeterol</li> <li>- 100 µg fluticasone propionate alone</li> <li>- twice daily</li> </ul> <p><b>Medium Dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 250 µg fluticasone and 50 µg salmeterol</li> <li>- 250 µg fluticasone propionate alone</li> <li>- twice daily</li> </ul> <p><b>High Dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 500 µg fluticasone and 50 µg salmeterol</li> <li>- 500µg fluticasone propionate alone</li> <li>- twice daily</li> </ul> <p>masked DISKUS dry-powder inhaler</p> <p><b>Dauer:</b> 26 Wochen</p> <p><b>Follow up:</b> Tag 30, Tag 60 (telefonisch), Tag 90, Tag 120 (telefonisch), Tag 150 (telefonisch), Tag 182, Tag 189 (telefonisch)</p> <p><b>Wo:</b> multicenter: Europa, Asien, Australien, Südafrika, Amerika (Nord-/Latein-)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- teilweise doppelt verblindet, randomisiert</li> </ul> <p><b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter ≥12</li> <li>- diagnosis of persistent asthma for at least 1 year, PEF ≥50% of predicted normal value</li> <li>- using ICS or ICS with ≥1 adjunctive therapy (LABA,LTRA, theophylline) for ≥4 weeks prior</li> </ul>	<p><b>Primäre Endpunkte - Sicherheit:</b></p> <p><b>asthmabezogene SAE (kombinierter Endpunkt):</b> 36 events in 34 patients (fluticasone–salmeterol) and 38 events in 33 patients (fluticasone-only)</p> <p><b>The HR for a asthma-related SAE (fluticasone–salmeterol):</b> 1.03 (95% CI, 0.64 to 1.66)</p> <p>&gt;&gt; fluticasone–salmeterol was shown to be noninferior to fluticasone alone (P = 0.003)</p> <p><b>asthmabezogene Todesfälle:</b> 0</p> <p><b>asthmabezogene Hospitalisierung:</b> 34 patients (fluticasone–salmeterol) vs. in 33 patients (fluticasone-only); Subgruppenanalysen für Alter, ethnische Zugehörigkeit,</p> <p><b>asthmabezogene Intubationen:</b> 0 (fluticasone–salmeterol) vs. 2 patients (fluticasone-only)</p> <p><b>jegliche SAE:</b> 2% in beiden Gruppen</p> <p><b>Abbruch wegen AE:</b>165/5834 (3%)(fluticasone–salmeterol) vs. 180/5845 (3%)(fluticasone-only)</p> <p><b>Abbruch wegen SAE:</b> 29 (&lt;1%) (fluticasone–salmeterol) vs 34 (&lt;1%) (fluticasone-only)</p> <p><b>respiratorische SAE:</b> 33 pat. (&lt;1%)(fluticasone–salmeterol) vs. 38 pat. (&lt;1%) (fluticasone-only)</p> <p><b>jegliche Todesfälle:</b> 3 (fluticasone–salmeterol) vs.6 (fluticasone-only); none were independently adjudicated as being asthma-related</p> <p><b>Abbruch wegen Exazerbation:</b> n.b.</p> <p><b>Primärer Endpunkt - Wirksamkeit:</b></p> <p><b>one or more severe asthma exacerbations:</b> 480 of 5834 pat. (8%) (fluticasone–salmeterol) vs. in 597 of 5845 pat. (10%) (fluticasone-only)</p> <p><b>HR for severe asthma exacerbation in fluticasone-salmeterol:</b> 0.79 (95% CI, 0.70 to 0.89; P&lt;0.001) when</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert)</p> <p>ITT: high</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: high</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: - GSK</p> <p>Studie von FDA gefordert</p>	<p><b>zur statistischen Auswertung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11751 Pat. randomisiert</li> <li>- 72 haben nie das Medikament erhalten</li> <li>- 11679 in so genannte ITT-Analyse eingeschlossen</li> <li>--&gt; Verfahren entspricht nicht der Definition einer ITT-Analyse</li> </ul> <p><b>Verblindung:</b></p> <p>double-blinded with respect to fluticasone–salmeterol versus fluticasone alone but not with respect to the dose of inhaled glucocorticoid</p> <p>Weitere Ein-/ Ausschlusskriterien siehe Studienprotokoll</p> <p>selektive Ergebnisauswertung: Auswertungen für alle Dosierungen gemeinsam, keine einzelnen Auswertungen der Dosierungen berichtet</p> <p>Subgruppenanalysen zu</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	<p>to randomization (if high-dose ICS, pat. must have had ACQ-6 &lt;1.5 at Visit 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- or using LTRA or theophylline at a stable dose for ≥4 weeks prior to randomization (ACQ-6 score of ≥1.5, with asthma severity justifying treatment with ICS or ICS + LABA)</li> <li>- or using daily rescue medication in the 4 weeks prior to randomization (ACQ-6 score of ≥1.5, with asthma severity justifying treatment with ICS or ICS + LABA)</li> <li>- at least one asthma exacerbation requiring treatment or hospitalization within 12 months prior to randomization.</li> </ul> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- history of lifethreatening asthma</li> <li>- concurrent respiratory disease, chronic obstructive pulmonary disease, tobacco use (&gt;10 pack years); exercise-induced asthma as the only asthma-related diagnosis; respiratory infection; unstable asthma status</li> <li>- asthma exacerbation 4 weeks of randomization; asthma hospitalizations (&gt;2 in the preceding 12 months)</li> <li>- pregnancy and lactation, concurrent disease/abnormalities, concomitant medications (β-blockers, ICS, LABA, ICS+LABA, leukotriene modifiers, anticholinergics, theophylline)</li> </ul> <p><b>Exploratory endpoints:</b> - ACQ-6, rescue-free days, ungeplante Inanspruchnahme, Produktivität (AU, Schulunfähigkeit), nächtliches Erwachen</p>	<p>age was included as a covariate; weitere Subgruppenanalysen vorhanden</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte - Wirksamkeit:</b> <b>rescue medication use:</b> The mean and median number of puffs of rescue medication per day were slightly lower in the fluticasone–salmeterol group (Mean: 0,9; SE 0,018) than in the fluticasone-only (Mean: 1,09; SE 0,020)</p> <p><b>authors conclusion:</b> we found that among patients with moderate-to-severe asthma, serious asthma related events occurred with similar frequency among those receiving 26 weeks of treatment with fluticasone-salmeterol and those receiving fluticasone alone, which showed the noninferiority of the fixed-dose combination to fluticasone alone. The clinical benefits of fluticasone-salmeterol were significant, with a 21% lower risk of a severe asthma exacerbation among patients who received that therapy than among those who received fluticasone alone.</p>		Alter, Kontrollstatus vorhanden
<p>Stempel DA.Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. N Engl J Med. 2016 Sep 1;375(9):840-9. doi: 10.1056/NEJMoA1606356. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579634">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579634</a></p>	<p><b>Anzahl:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamt: n=6250</li> <li>- Intervention: n= 3107</li> <li>- Kontrolle: n= 3101</li> </ul> <p><b>Alter:</b> 4-11 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsgruppe: 7,6±2,2</li> <li>- Kontrolle: 7,6±2,2</li> </ul> <p><b>Mittlere Zeit seit Diagnose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsgruppe: 4±2,8 a</li> <li>- Kontrolle: 4±2,7 a</li> </ul> <p><b>Low Dose:</b></p>	<p><b>Primäre Endpunkte - Sicherheit:</b> asthmabezogene SAE (kombinierter Endpunkt): 27 (0,9%) patients in the fluticasone–salmeterol group and 21(0,7%) in the fluticasone-alone group</p> <p>The HR for a asthma-related SAE (fluticasone–salmeterol vs. fluticasone alone): 1.28 (95% CI, 0.73 to 2.27) &gt;&gt; showed noninferiority of fluticasone–salmeterol to fluticasone alone (P = 0.006)</p> <p>asthmabezogene Todesfälle oder Intubationen: 0-0</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b></p>	<p><b>zur statistischen Auswertung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6250 Pat. randomisiert-42 haben nie das Medikament erhalten- 6208 in so genannte ITT-Analyse eingeschlossen--&gt; Verfahren entspricht nicht der Definition einer ITT-Analyse</li> <li><b>zur Fallzahlplanung:</b> - Adjustierung der Fallzahl nach Interim-Analyse</li> </ul>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	<p>- 100 µg fluticasone propionate + 50 µg salmeterol - 100 µg fluticasone alone - twice daily</p> <p><b>High Dose:</b></p> <p>- 250 µg fluticasone + 50 µg salmeterol - 250 µg fluticasone alone - twice daily</p> <p>Diskus devices bei Kombitherapie: fixed-dose-inhaler</p> <p><b>Dauer:</b> 26 Wochen</p> <p><b>Follow up:</b> 2 Wochen, 2 Monate, 4 Monate, 6 Monate, follow-up-Anruf ca 7d nach letzter Untersuchung</p> <p><b>Wo:</b> multicenter: Europa, Asien, Australien, Südafrika, Amerika (Nord-/Latein-)</p> <p>doppelt verblindet, randomisiert</p> <p><b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: 4-11 Jahre</li> <li>- consistent use of asthma medication during 4 weeks before enrollment</li> <li>- Childhood Asthma Control Test: (range: 0–27; minimally important difference: 1.6; controlled ≥20 or uncontrolled ≤19)- a history of 1-4 asthma exacerbation in the previous 12 months</li> </ul> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- history of life-threatening asthma or unstable asthma</li> <li>- high-dose ICS or ICS/ LABA therapy</li> <li>- concurrent respiratory disease, respiratory infection, exercise-induced asthma as the only asthma-related diagnosis</li> <li>- asthma exacerbation in the previous 4 weeks or &gt;4 exacerbations in the previous 12 months</li> <li>- asthma hospitalization in the previous 4 weeks or &gt;2 asthma hospitalizations in the previous 12 months</li> </ul>	<p><b>asthmabezogene Hospitalisierung:</b> 27 (0,9%) (fluticasone-salmeterol) vs. 21 (0,7%) (fluticasone-alone)&gt;&gt; Subgruppenanalysen für Alter, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht</p> <p><b>jegliche SAE:</b> 56 (1.8%) fluticasone-salmeterol vs. 54 (1.7%) fluticasone-alone</p> <p><b>Abbruch wegen SAE:</b> 27 (&lt;1%) fluticasone-salmeterol vs. 19 (&lt; 1%) fluticasone-alone (s. Suppl.)</p> <p><b>Abbruch wegen Exazerbation:</b> 34(1.1%) (fluticasone-salmeterol) vs. 35(1.1%) (fluticasone-alone)</p> <p><b>growth velocity:</b> 2.712 cm per 6 months in the subgroup that received 100 µg of fluticasone and 2.657 cm per 6 months in the subgroup that received 250 µg of fluticasone (difference, -0.055 cm per 6 months; 95% CI, -0.190 to 0.079)</p> <p><b>Primärer Endpunkt - Wirksamkeit:</b> <b>one or more severe asthma exacerbations</b> 265 patients (8.5%) (fluticasone-salmeterol) vs. 309 (10.0%) (fluticasone-alone)</p> <p><b>time-to-event analysis of the first severe asthma exacerbation:</b> (HR 0.86; 95% CI, 0.73 to 1.01)&gt;&gt; Subgruppenanalyse für Alter, ethnische Zugehörigkeit vorhanden</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte - Wirksamkeit:</b> <b>Asthma control days:</b> mean percentage 74.8% (fluticasone-salmeterol) vs. 73.4% (fluticasone-alone) <b>rescue free days:</b> mean percentage 83.0% (fluticasone-salmeterol) vs. 81.9% (fluticasone-alone)</p> <p><b>authors conclusion:</b> The results of the VESTRI trial showed that salmeterol given in combination with fluticasone propionate did not result in a higher risk of severe asthma events among children 4 to 11 years of age than fluticasone alone.</p>	<p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert)</p> <p>ITT: high</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: high</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: GSK</p> <p>Studie von FDA gefordert</p>	<p>- Weitere Ein-/ Ausschlusskriterien siehe Studienprotokoll</p> <p>- Auswertung erfolgt größtenteils für low und high dose gemeinsam</p> <p>- Subgruppenanalysen für sekundären Endpunkt</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- clinically significant uncontrolled disease, neurological or psychiatric disease or drug or alcohol abuse</li> <li>- use of investigational medication, drug allergy, severe hypersensitivity to cow milk proteins</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte - Wirksamkeit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- symptom-free days, rescue salbutamol/albuterol use, ungeplante Inanspruchnahme, Produktivität (AU, Schulunfähigkeit)</li> </ul>			
NCT01471340 A Serious Asthma Outcome Study With Mometasone Furoate/Formoterol Versus Mometasone Furoate in Asthmatics 12 Years and Over (P06241 AM3) (SPIRO)	<p>k.A.</p> <p>- offizieller Titel: A 26-Week Randomized, Double-Blinded, Active Controlled Study Comparing the Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Fumarate MDI Fixed Dose Combination Versus Mometasone Furoate MDI Monotherapy in Adolescents and Adults With Persistent Asthma (Protocol No. P06241 Also Known as P202)</p>	k.A.		<p><b>Informationen Clinicaltrial.gov:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This study is ongoing, but not recruiting participants.</li> <li>- Merck Sharp &amp; Dohme Corp.</li> <li>&gt;&gt; Update: 27.10.2017: noch keine Ergebnisse publiziert</li> </ul>
<p>Study of Safety of Formoterol in Patients With Persistent Asthma</p> <p><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01845025">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01845025</a></p>	<p><b>Anzahl:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening: n= 1121 randomisiert</li> <li>- Gesamt:n= 820</li> <li>- Intervention: n= 411</li> <li>- Kontrolle: n= 409</li> </ul> <p><b>Alter:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsgruppe: 44,7 (16,67)</li> <li>- Kontrolle: 45,6 (17,02)</li> </ul> <p><b>Weibliches Geschlecht:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionsgruppe: 69,1%</li> <li>- Kontrolle: 66,5%</li> </ul> <p><b>Low Dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formoterol 12 mcg + fluticasone propionate 100 mcg</li> </ul> <p><b>Medium dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formoterol 12 mcg + fluticasone propionate 250 mcg</li> </ul> <p><b>High Dose:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Formoterol 12 mcg + fluticasone propionate 500 mcg</li> <li>- Formoterol 12 mcg one inhalation twice daily, via dry powder inhaler</li> </ul>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthma related hospitalization: 3/411 (Intervention) vs. 3/409 (Kontrolle)</li> <li>- keine weiteren Composite events</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte at 26 Weeks - ausgewählt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthma Exacerbations; mean (SD): 1,3 (0,62) (Intervention) vs. 1,2 (0,51) (Kontrolle)</li> <li>- Percentage of Days of School/Work Missed; % (SD): 0.97 (4.558) (Intervention) vs. 0.56 (1.641) (Kontrolle)</li> <li>- Percentage of Days With Nighttime Awakenings; % (SD): 4.55 (9.577) (Intervention) vs. 4.20 (8.956) (Kontrolle)</li> <li>- Percentage of Days With <u>no</u> Symptoms; % (SD): 79.47 (25.501) (Intervention) vs. 77.64 (28.394) (Kontrolle)</li> <li>- Change From Baseline in Asthma Control Questionnaire (ACQ – 6) Total Score; mean (SD): -0.65 (1.224) (Intervention) vs. -0.59 (1.094) (Kontrolle)</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AE (total): 5/411 (1.22%) Intervention vs. 9/409 (2.20%) Kontrolle</li> <li>- SAE (total): 10/411 (2.43%) Intervention vs. 9/409 (2.20%) Kontrolle</li> </ul>	<p>noch nicht möglich, da keine Vollpublikation vorliegt</p>	<p><b>Informationen Clinicaltrial.gov:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- This study has been completed.</li> <li>- Novartis Pharmaceuticals</li> <li>- NCT01845025</li> </ul> <p>Anmerkung ÄZQ: keine Veröffentlichung identifiziert (Stand: 02.12.2016)</p> <p>&gt;&gt; Update 21.06.2017: Ergebnisse bei clinicalTrial.gov publiziert - dort extrahiert</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	<p>fluticasone propionate 100/ 250/ 500 mcg, one inhalation twice daily, via dry powder inhaler                      Placebo to match formoterol one inhalation twice daily via dry powder inhaler  <b>Dauer:</b> 26 Wo  <b>Follow up:</b> k.A.  <b>Wo:</b> US                      Phase 4: double blind, randomized, active-controlled safety study  <b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b>                      - ≥ 12 Jahre                      - persistent asthma (national/ international asthma guidelines, 1 year prior enrollment)                      - PEF≥50% of predicted normal value                      - exacerbation 30d -12mo prior randomization (required systemic CS or hospitalization)  <b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b>                      - life-threatening asthma episode (intubation and/or hypercapnia requiring NIV)                      - andere chronische oder akute Erkrankungen der Lunge (akut auch Sinus und Ohr)                      - History of smoking ≥ 10 pack years.                      - Exercise induced asthma (as the only asthma-related diagnosis)                      - Worsening/Unstable asthma 7d prior randomization.                      - exacerbation requiring systemic CS 30d prior randomization or &gt; 4 exacerbations 12 mo preceding randomization.                      - ≥2 hospitalizations for &gt; 24h for treatment of asthma 12mo preceding randomization.                      - hypersensitivity to beta2-agonist, sympathomimetic drug, ICS, or systemic CS or any component of the possible study treatments, incl. severe milk protein hypersensitivity.                      - any other mono-clonal antibody, 6mo prior randomization.                      - β-blockers within 1d prior to first dose of study medication.                      - ICS, LABA, ICS+LABA, LTRAs, leukotriene modifiers, anticholinergics, or theophylline must be discontinued prior first dose of investigational treatment.                      - CYP3A4 inhibitor 4we prior randomization</p>	<p>&gt; Atrial fibrillation: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle                      &gt; Cardiac failure congestive: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle                      &gt; Duodenal ulcer: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle                      &gt; Upper gastrointestinal haemorrhage: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle                      &gt; Pneumonia bacterial: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle                      &gt; Pneumonia: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle                      &gt; Tracheobronchitis: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle                      &gt; Lung neoplasm malignant: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle                      &gt; Cerebrovascular accident: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle                      &gt; Dizziness: 1/411 (0.24%) Intervention vs. 0/409 (0.00%) Kontrolle                      &gt; Dyskinesia: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle                      &gt; Suicide attempt: 0/411 (0.00%) Intervention vs. 1/409 (0.24%) Kontrolle</p>		

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität (nach GRADE) Verzerrungsrisiko: low/unclear/high	Kommentar
	<p><b>primäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of First Occurrence(s) of Any Composite Endpoint Including Asthma-related Hospitalizations, Intubations and Deaths During the Study at 26 Weeks</li> <li>- composite events include asthma-related deaths, asthma-related intubations and asthma-related hospitalizations.</li> </ul> <p><b>sekundäre Endpunkte (ausgewählt):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of Asthma Exacerbations at 26 Weeks</li> <li>- Percentage of Days of School/Work Missed at 26 Weeks</li> <li>- Symptome tags, nachts, ACQ-6,</li> </ul>			

## Anhang 6.4.2 Fixkombination aus ICS und LABA

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Cates CJ. Combination for- <b>moterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice</b> (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD007313.	10	<p><u>Jugendliche und Erwachsene</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:</li> <li><b>2. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> moderate, 8 RCTs</li> <li><b>3. tödliche schwere UAW:</b> low, 8 RCTs</li> <li><b>4. schwere UAW:</b> low, 8 RCTs</li> <li>5. Abbruch wegen UAW</li> <li>6. schwere Exazerbationen (composite outcome of hospitalisation/emergency room (ER) visit/oral steroid course)</li> <li>7. LuFu (PEF, FEV1)</li> <li>8. Anzahl der Hübe Notfallmedikation/Tag</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datenqualität von Autoren des SR bewertet</li> <li>-Symptome nicht berichtet</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2013/02</p> <p>P: Adults and children with a diagnosis of chronic asthma.</p> <p>I: ICS and (LABA) through a single inhaler device for regular maintenance and relief</p> <p>C: <b>“current best practice”=ICS given as regular maintenance treatment with any separate reliever inhaler</b></p> <p>S: Randomised trials of parallel group design</p>	<p><b>160/ 4.5 µgBDF single inhaler therapy compared to current best practice for adults with asthma that is not controlled on ICS:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. The reduction of courses of OCS with single inhaler therapy is statistically significant (OR 0.83; 95% CI 0.70 to 0.98, n=8841; I<sup>2</sup>=0). 304/4408 participants (7%) were treated with OCS using current best practice over six months, and this translates into a number needed to treat to benefit (NNTB) of 90 (95% CI 51 to 767), to prevent one patient needing OCS over an 11-month period.</li> <li>3./4. No significant difference was seen in people who suffered a fatal or non-fatal serious adverse event from the combined results of the eight trials on 8841 participants; for fatal events (Peto OR 1.95; 95% CI 0.53 to 7.21; I<sup>2</sup>=7) and for non-fatal events (OR 1.20; 95% CI 0.90 to 1.60; I<sup>2</sup>= 17%).</li> <li>11. 5 studies reporting QoL had heterogeneous findings (Analysis 1.9). SALTO, SPAIN and SYMPHONIE demonstrated an improvement in the ACQ score in favour of single inhaler therapy, whilst in DE-SOLO and</li> </ol>	verschieden Medikamentenregime untersucht

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340</a>		9. Symptome/ symptomfreie Tage 10. nächtliches Erwachen <b>11. Lebensqualität: n.a.</b>			SOLO the direction of effect favoured current best practice. The results have not been combined in view of the heterogeneity (I <sup>2</sup> = 68%). - 160/ 4.5 µgBDF single inhaler therapy compared to current best practice for adults with asthma that is not controlled on ICS - keine Ergebnisse für Kinder - Single inhaler therapy compared to fixed dose ICS for asthma in adults not controlled on regular ICS - Kinder und Erwachsene getrennt betrachtet	
Cates CJ. Combination for- moterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD007313. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340</a>	10	<u>Jugendliche und Erwachsene</u> 1. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern <b>2. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> high, 4 RCTs <b>3. tödliche schwere UAW:</b> moderate, 3 RCTs <b>4. schwere UAW:</b> moderate, 3 RCTs 5. Abbruch wegen UAW 6. schwere Exazerbationen (composite outcome of hospitalisation/emergency room (ER) visit/oral steroid course) 7. LuFu (PEF, FEV1) 8. Anzahl der Hübe Notfallmedikation/Tag 9. Symptome/ symptomfreie Tage 10. nächtliches Erwachen <b>11. Lebensqualität: n.a. Kinder</b> 12. Annual height gain	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	s.o.	Fortsetzung <b>Adults and adolescents treated with single inhaler therapy (SiT) versus maintenance inhaled corticosteroids (ICS) with separate reliever inhaler</b> 2. The pooled result showed a significant reduction in the number of patients requiring a course of steroids (OR 0.54; 95% CI 0.45 to 0.64; I <sup>2</sup> =7) and with a total of 228 patients with an event on Single inhaler therapy and 387 on budesonide. 3./4. No significant difference was seen in either fatal or non-fatal serious adverse events from the combined results for fatal events (Peto OR 0.37; 95% CI 0.05 to 2.62, I <sup>2</sup> =0), and for non-fatal events (OR 0.97; 95% CI 0.73 to 1.29, I <sup>2</sup> =0). 11. The only study reporting ACQ scores was Sovani 2008 and no significant difference was found. <b>Children treated with single inhaler therapy (SiT) versus higher doses of inhaled corticosteroids (ICS)</b> 3./4. There were no fatal serious adverse events in STAY – Children and non-fatal events occurred in two out of 118 children on Single Inhaler therapy compared with five out of 106 on ICS (a non-significant reduction). 12. The mean increase in height over one year in the SiT group was 5.3 cm (range 1 to 14 cm) and in the ICS group the mean increase was 4.3 cm (range -2 to 15 cm), but the average advantage of 1 cm for SiT was statistically significant (95% CI 0.3 to 1.7 cms).	<b>verschieden Medikamentenregime untersucht</b> - 160/ 4.5 µgBDF single inhaler therapy compared to current best practice for adults with asthma that is not controlled on ICS - keine Ergebnisse für Kinder - Single inhaler therapy compared to fixed dose ICS for asthma in adults not controlled on regular ICS - Kinder und Erwachsene getrennt betrachtet
Kew KM. <b>Combination for- moterol and budesonide as maintenance</b>	10	<u>Jugendliche und Erwachsene</u> 1. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern: na	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	Suchzeitraum: 2013/11 Fragestellung: P: Adults and children - chronic asthma. I: Any dose of combined	<b>Single-inhaler therapy (SiT) versus ICS/LABA combination inhalers at a higher ICS dose with separate SABA relief</b> 2. Single-inhaler therapy reduced the number of people	- All trials included outpatients at least 12 years of age and thus were treated as adult and adolescent studies.

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>and reliever therapy <b>versus combination inhaler maintenance</b> for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD009019.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343671">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343671</a></p>		<p><b>2. Anzahl der Pat. Mit Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> high, 4 RCTs</p> <p>3. tödliche schwere UAW:</p> <p><b>4. schwere UAW:</b> moderate, 4 RCTs</p> <p>5. Abbruch wegen UAW</p> <p>6. schwere Exazerbationen (composite outcome of hospitalisation/emergency room (ER) visit/oral steroid course)</p> <p>7. LuFu (PEF, FEV1)</p> <p>8. Anzahl der Hübe Notfallmedikation/Tag</p> <p><b>9. Symptome/ symptomfreie Tage:</b> moderate, 2 RCTs</p> <p>10. nächtliches Erwachen</p> <p><b>11. Lebensqualität:</b> 1 RCT, very low</p>		<p>budesonide and formoterol (single inhaler) for maintenance and reliever therapy (SiT).</p> <p>C: Combination ICS/LABA inhalers (fluticasone/ salmeterol or budesonide/ formoterol) at a higher maintenance steroid dose than the maintenance dose in the SiT group, with additional fast-acting beta2-agonist inhaler for symptom relief.</p> <p>S: randomised trials of parallel-group design of at least 12 weeks' duration.</p>	<p>who had an exacerbation requiring a course of oral corticosteroids (OR 0.75, 95% CI 0.65 to 0.87; I2 = 0%, P = 0.82, n=9096).</p> <p>4. We could not rule out a possible increase or decrease in serious adverse events with Single-inhaler therapy (OR 0.92, 95% CI 0.74 to 1.13; I2 = 0%, P = 0.98; n= 9130).</p> <p>9. Moderate-quality evidence suggested a small but significant improvement with Single-inhaler therapy on the ACQ-5 (MD -0.04, 95% CI -0.07 to 0.00; I2 = 3%, P = 0.31, n= 4432).</p> <p>11. For AQLQ evidence of very low quality suggested a small benefit of Single-inhaler therapy compared with a higher-dose luticasone/ salmeterol combination (MD -0.06, 95% CI -0.10 to -0.02; n=2143).</p>	
<p>Lasserson TJ. <b>Combination fluticasone and salmeterol versus fixed dose combination budesonide and formoterol</b> for chronic asthma in <b>adults and children</b>. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;12. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004106.pub4/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004106.pub4/abstract</a> Selektive Recherche</p>	11	<p><b>1. Exacerbations of asthma requiring oral steroids:</b> moderate, 4 RCTs</p> <p>2. Exacerbations of asthma requiring hospital admission.</p> <p><b>3. Asthma-related serious adverse events:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p>4. Exacerbations leading to emergency department (ED) visit/ admission to hospital.</p> <p><b>5. Mortality:</b> low, 5 RCTs</p> <p><b>6. Quality of life:</b> very low, 2 RCTs</p> <p>7. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF).</p> <p>8. Clinic spirometry (FEV1, clinic PEF, FVC).</p> <p>9. Rescue medication use.</p> <p><b>10. Symptoms:</b> low, 3/2 RCTs</p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet</p> <p>EP6: RoB vorhanden, Heterogenität zu stark für Pooling, keine präzise Aussage möglich</p> <p>EP10: RoB vorhanden, Effektschätzer schneidet Nullwert</p> <p>EP11: RoB vorhanden, Effektschätzer schneidet Nullwert</p>	<p>P: adults and children with a diagnosis of chronic asthma.</p> <p>I: ICS fluticasone (FP) and LABA salmeterol (SAL)</p> <p>C: ICS (BUD) and LABA for formoterol (F).</p> <p>only included studies where both preparations were delivered in one inhaler device.</p> <p>S: randomised controlled trials (RCTs) with a parallel design, as the minimum wash-out period of ICS has not been adequately established which precludes the inclusion of crossover trials</p>	<p>1. Treatment with FP/SAL led to a slightly lower odds of experiencing an exacerbation requiring OCS treatment compared with BUD/F, although the wide confidence interval meant that this could have been a chance finding (OR 0.89, 95% CI 0.74 to 1.07, P = 0.22, I2=0%, n=4949 Erwachsene). With an assumed control group rate of 106 per 1000 over six months in the BUD/F group, between 81 and 113 per 1000 participants given FP/SAL would experience an exacerbation.</p> <p>3. The risk of an asthma-related SAE was higher with FP/SAL but the CI was wide and the overall result was not statistically significant (N = 4879; OR 1.47, 95% CI 0.75 to 2.86, P = 0.26; I2=29%). Based on an assumed control group rate of seven per 1000 over six months in the BUD/F groups, between five and 20 people per 1000 given FP/SAL would experience a serious adverse event.</p> <p>5. COMPASS reported one death in the FP/SAL group and no deaths in the BUD/F group, and there were no other deaths in any of the studies.</p> <p>6. Two studies assessed quality of life with AQLQ. However, differences in the way that this outcome was</p>	<p>Passt nur indirekt: <b>Vergleich zweier Fix-Kombinationen: Fluticasone/Salmeterol vs. Budesonid/Formoterol</b></p> <p>We only included studies where both preparations were delivered in one inhaler device.</p> <p><b>Subgruppenanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Schweregrad</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RoB</li> <li>- Dosis</li> <li>- Inhalationssystem</li> </ul>



Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		11. Adverse events: 12. Study withdrawal.			measured in the studies (mean differences in COM-PASS, and the number of participants achieving clinically meaningful change in Busse 2008) precluded us from combining their data. No statistically significant differences between the treatments were reported in either study. 10. There was no significant difference between treatments in the mean change in symptom scores (3 studies, n = 3464; -0.02, 95% CI -0.6 to 0.03; I <sup>2</sup> =0%), and also in the mean change in symptom-free days (2 studies, n = 3027; 1.25 days, 95% CI -1.18 to 3.67; I <sup>2</sup> =0%). 11. The odds of experiencing any adverse event were similar between FP/SAL and BUD/F (three studies, N = 3547; OR 1.00, 95% CI 0.88 to 1.15; I <sup>2</sup> =0) - Differences between treatments in the odds of headache (OR1.08, 95% CI 0.82 to 1.43), candidiasis (OR 1.64, 95% CI 0.68 to 4.00), upper respiratory tract infection (OR 1.09, 95% CI 0.81 to 1.47), dysphonia (OR 1.45, 95% CI 0.87 to 2.43) and throat irritation did not differ significantly between treatments.	
Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in <b>children</b> . Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816</a>	10	<u>LABA+ICS vs. ICS in gleicher Dosis</u> <b>Exazerbationen, die orale CS erfordern</b> - moderate 1. ohne Differenzierung des Inhalationssystems: 12 RCTs 1.1 fixe Inhalation: 6 RCTs 1.2. vs. freie Inhalation: 6 RCTs <u>LABA+ICS vs ICS in höherer Dosis</u> <b>Exazerbationen, die orale CS erfordern</b> - moderate 2. ohne Differenzierung des Inhalationssystems: 3 RCTs 2.1. fixe Inhalation: 2 RCTs 2.2 vs. freie Inhalation: 1 RCTs	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	Siehe Stufe 3	<u>LABA+ICS vs. ICS in gleicher Dosis</u> 1. n= 1669; RR = 0.95; 95% CI 0.70, 1.28 1.1. n= 1227; RR = 0.99; 95% CI 0.66, 1.47 1.2. n= 442; RR = 0.90; 95% CI 0.57, 1.42 <u>LABA+ICS vs ICS in höherer Dosis</u> 2. n= 581; RR = 1.69; 95%CI 0.85, 3.32 2.1. n= 461; RR = 2.05; 95%CI 0.72, 5.82 2.2. n= 120; RR = 1.43; 95%CI 0.58, 3.50 >> <u>narrative Zsf. der Subgruppenanalysen</u> 1.1/1.2 Airway obstruction as determined by baseline mean FEV1, dose of ICS, dose of LABA, type of LABA, use of single versus separate inhaler(s) to deliver LABA and ICS and trial duration did not influence the magnitude of response. 2.1/2.2 Dose of ICS, dose of LABA, type of LABA, use of single versus separate inhaler(s) to deliver LABA and ICS and trial duration did not influence the magnitude of response.	- <b>Subgruppenanalyse</b> zu Fix-Kombination durchgeführt - RR < 1 zugunsten ICS+LABA statt ICS allein
Chauhan BF. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus	11	1. Anzahl der Pat. Mit einer oder mehr <b>Exazerbationen</b> , startifiziert nach Inhalationssystem (frei vs. fix) - moderate, 7 RCTS 2. <b>schwere UAW</b> stratifiziert	- EP1: Heterogenität hoch - EP2: Effektschätzer schneidet Nullwert	Siehe Stufe 3	1. Use of a single inhaler to deliver LABA + ICS appeared to provide significantly greater protection against exacerbations compared with LTRA + ICS (RR 0.64, 95% CI 0.45 to 0.91) versus use of two separate inhalers (RR 1.06, 95% CI 0.80 to 1.41), yet because of the wide confidence interval around each estimate, no	- <b>Subgruppenanalyse</b> - für einzelne und kombinierte Inhalationssysteme - Typ und Dosis der LTRA/ICS

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050</a>		nach Inhalationssystem (frei vs. Fix) - moderate, 9 RCTs			statistically significant difference in the magnitude of effect was noted between subgroups of trials using a single inhaler versus two separate inhalers (Chi <sup>2</sup> = 2.69, df = 1 (P value 0.10), I <sup>2</sup> = 62.9%). 2. The RR of SAE was 0.77 (95%CI 0.31 to 1.90) in the four studies using a single inhaler to deliver LABA + ICS compared with LTRA + ICS, and the RR was 1.43 (95% CI 1.04 to 1.96) in the five studies in which LABA + ICS were delivered by separate inhalers. The difference between the two subgroup estimates did not reach statistical significance (subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 1.59, df = 1 (P value 0.21), I <sup>2</sup> = 37.2%). (Post-hoc-Analyse)	- Studiendauer  Authors' Conclusion: These findings would support the use of a single inhaler as the preferred device for delivery of LABA + ICS.
Cates CJ. Combination for-moterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;1. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract</a>	8	<b>Erwachsene:</b> 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation 1.2. requiring OCS: moderate, 2 RCTs 1.3 not otherwise specified 3. Serious adverse events (mortality and lifethreatening events), low, 2 RCTs 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day 7. nächtliches Erwachen: low. 2 RCTs 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal <b>Kinder:</b> 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation 1.2. requiring OCS: 1.3 not otherwise specified 3. Serious adverse events (mortality and lifethreatening events): low 1 RCT	<b>Bude-sonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever:</b> Erwachsene: gilt für alle EP: Fragestellung nur indirekt zur eMpfehlung passend EP3: gepoolter effekt-schätzer schneidet Nullwert EP7: mäßige Heterogenität EP8/9 sind nicht berichtet Kinder: EP3: niedrige Fallzahl	Suchzeitraum: 2009/04 P: Adults and children with a diagnosis of chronic asthma. I: combined formoterol and ICS through a single inhaler device for relief of symptoms. 1. As needed, in addition to regular maintenance therapy with combination iICS and LABA (i.e. as needed and regular combination therapy). 2. As needed, in addition to regular maintenance therapy with ICS only (i.e. as needed combination therapy and regular ICS). 3. As needed only (i.e. combination therapy used without maintenance treatment). C: prescribed RABA such as terbutaline, salbutamol or formoterol alone, given on an as needed basis S: Randomised trials of parallel group design	<b>Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to terbutaline as reliever:</b> <u>Erwachsene:</u> 1.2. The combined results from these two studies show a reduction in the number of patients needing oral corticosteroids with single inhaler therapy, Odds Ratio 0.54 (95% CI 0.44 to 0.65; I <sup>2</sup> =0, n=3838). This translates into a number needed to treat over 12 months of 15 (95% CI 13 to 21) in order to prevent one patient being treated with OCS. 3. The combined data on adults with all cause serious adverse events did not show a significant difference between budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, Odds Ratio 1.04 (95% CI 0.79 to 1.36; I <sup>2</sup> = 0, n=3854). There were four deaths in 1,940 patients on terbutaline from the two studies and one death in 1,914 patients on budesonide/formoterol, giving a pooled Odds Ratio of 0.34 (0.05 to 2.14, I <sup>2</sup> =0, n=3854) for all cause fatal serious adverse events. There were no patients recorded as having an asthma-related fatal event on budesonide/formoterol and one patient on terbutaline. 7. Overall the pooled risk difference was -3.16% nights with awakenings (95% CI -4.64 to -1.69, I <sup>2</sup> =45%, n=4079). <u>Kinder:</u> 1.2. The number of children with exacerbations requiring OCS were not reported in the paper. 3. Children with serious adverse events of any cause	- Fixkombi ICS+Formoterol vs. SABA als Bedarf <b>weitere Medikamentenvergleiche:</b> - Budesonide/ formoterol as reliever in mild asthma with no maintenance therapy - Budesonide/ formoterol as reliever in asthma with ICS maintenance therapy >> Auswertung bei Bedarf

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day 7. nächtliches Erwachen: low, 1 RCT 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal			were significantly less with budesonide/formoterol as reliever, (two events in contrast to 16 events with fixed dose budesonide/formoterol and terbutaline as reliever, odds ratio 0.11 (95% CI 0.02 to 0.48). No fatal events were reported in children. 7. Change in percentage nights with awakenings is reported as a significant reduction in the adjusted mean difference in favour of budesonide/formoterol. However this represents 2.4% nights with awakenings on budesonide/ formoterol and 4.4% on terbutaline, and the baseline difference between groups is the same size (12.8% and 10.8% respectively).	
Cates CJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;1. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007085.pub2/abstract</a>	9	<b>Erwachsene:</b> 1. Exacerbations: 1.1. requiring hospitalisation <b>1.2. requiring OCS:</b> moderate, 1 RCT 1.3 not otherwise specified <b>3. Serious adverse events (mortality and lifethreatening events):</b> moderate, 1 RCT 4. Clinic spirometry Fixed Expiratory Volume in one second (FEV1) 5. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF) 6. Number of rescue medication puffs required per day <b>7. nächtliches Erwachen:</b> low. <b>2 RCTs</b> 8. Quality of life 9. Adverse events 10. Study withdrawal	EP 1.2: nur eine Studie betrachtet, gepoolter Effektschätzer sehr nah am Nullwert EP3: gepoolter effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2009/05 P: Adults and children with a diagnosis of chronic asthma. I: This review included studies which assessed the effects of using a combined formoterol and ICS delivered through a single inhaler device for relief of symptoms. - As needed, in addition to regular maintenance therapy with combination iICS andLABA (i.e. as needed and regular combination therapy). - As needed, in addition to regular maintenance therapy with ICS only (i.e. as needed combination therapy and regular ICS). 3. As needed only (i.e. combination therapy used without maintenance treatment). C: prescribed fast-acting beta2-agonist such as terbutaline, salbutamol or formoterol alone, given on an as needed basis	<b>Fortsetzung</b> <b>Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS and LABA maintenance therapy compared to formoterol as reliever:</b> 1.2. Asthma exacerbations requiring oral corticosteroids were not reported but could be calculated by subtracting the number of patients with admissions/ER visits from the total number with exacerbations. This represented a significant reduction using budesonide/ formoterol as reliever from 120 to 89 patients (OR 0.74 95% CI 0.56 to 0.99, n=2244). 3. There were 16 patients in the budesonide/formoterol arm in comparison to 23 in the formoterol arm with serious adverse events leading to hospitalisation, odds ratio 0.71 (95% CI 0.37 to 1.35, n=2244). Non-fatal serious adverse events relating from any cause were not significantly different, budesonide/formoterol 70 participants and formoterol 55 participants, odds ratio 1.33 (95%CI 0.92 to 1.91, n=2244). There was one fatal serious adverse event on budesonide/ formoterol and one on formoterol, neither was reported as due to asthma. The results [...] and night awakenings were very similar to the findings when budesonide/formoterol was compared to terbutaline, with clinically small, but statistically significant advantages for budesonide/formoterol as reliever. Again the difference in asthma control days was not statistically significant.	- Fixkombi ICS+Formoterol vs. Formoterol als Bedarf - nur Erwachsene betrachtet <b>weitere Medikamentenvergleiche:</b> - Budesonide/formoterol as reliever in mild asthma with no maintenance therapy - Budesonide/formoterol as reliever in asthma with ICS maintenance therapy >> Auswertung bei Bedarf

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				S: Randomised trials of parallel group design were included in the review.		

### Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Bewertung	Extraktion
Turner S, Richardson K, Murray C, et al. Long-Acting $\beta$ -Agonist in Combination or Separate Inhaler as Step-Up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2017; 5(1):99-106.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.009. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421902">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421902</a> .	<p><b>Kohortenstudie</b></p> <p>Patientencharakteristika beschrieben: ja ausbalanciert zwischen den Gruppen: teilweise</p> <p>Drop-out beschrieben/Consort-Diagramm: ja</p> <p>Statistische Methoden beschrieben: ja angewendete Methoden und Definitionen beschrieben (z. B. Schmerzskala, Definition von Schmerz, Messmethoden etc.): ja</p> <p>potentielle Confounder erhoben: ja</p> <p>Limitationen/Confounder diskutiert: ja</p> <p>Interessenkonflikte/Sponsoring beschrieben: ja,</p> <p>- funded by the Respiratory Effectiveness Group (a not-for-profit initiative; supported by Pharmaceutical or medical company)</p>	<p><b>OBJECTIVE:</b></p> <p>- to compare the effectiveness of a LABA added as an FDC inhaler, and as a separate inhaler, in children with uncontrolled asthma.</p> <p><b>METHODS:</b></p> <p>- Two UK primary care databases were used to create a matched cohort study with a 2-year follow-up period.</p> <p>- children prescribed their first step-up from ICS monotherapy.</p> <p>- Two cohorts formed for children receiving an add-on LABA as an FDC inhaler, or a separate LABA inhaler.</p> <p>- Matching variables and confounders were identified by comparing characteristics during a baseline year of follow-up.</p> <p>Outcomes were examined during the subsequent year.</p> <p>- The primary outcome was an adjusted odds ratio for overall asthma control (defined as follows: no asthma-related hospital admission or emergency room visit, prescription for oral corticosteroids or antibiotic with evidence of respiratory consultation, and <math>\leq 2</math> puffs of SABA daily).</p> <p><b>RESULTS:</b></p> <p>- 1330 children in each cohort (mean age 9 years; 59% male).</p> <p>- In the separate ICSDLABA cohort, the odds of achieving overall asthma control were lower (adjusted odds ratio, 0.77 [95% CI, 0.66-0.91]) compared with the FDC cohort.</p> <p><b>CONCLUSION:</b> small but significant benefit in achieving asthma control from an add-on LABA as an FDC, compared with a separate inhaler and this supports current guideline recommendations.</p>

## Anhang 6.5 Stufe 4

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Chauhan BF. Addi-	11	<b>1. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:</b>	Bewertung der Datenqualität teilweise	Suchzeitraum 2012/12	Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3	

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
tion to <b>inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes</b> for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003137. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050</a>		high; 1 RCTs  Ausführliche extraktion siehe Stufe 3	von Autoren des SR durchgeführt EP7: CI des gepoolten Effektschätzers schneidet Nullwert	P: Kinder und Erwachsene mit mildem bis moderatem Asthma I/C:: LABA vs. LTRA als Zusatz zu niedrig bis mitteldosiertem ICS	<u>Subgruppenanalyse ICS mitteldosiert:</u> RR 0,85 (95%KI 0,67; 1,08); 1 RCT, n= 1452, zugunsten ICS+LABA	
Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;5. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract</a>		Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3	Datenqualität Subgruppenanalyse 1: moderat - Direktheit: unklarheit der Altersgruppen Datenqualität Subgruppenanalyse 2: niedrig - Direktheit: unklarheit der ICS-Dosierung - Effektschätzer schneidet Nullwert, niedrige Fallzahl		<u>Subgruppenanalysen:</u> 1. mitteldosiertes ICS + LABA vs. mitteldosierten ICS Monotherapie: Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern (POR 0,68 (95% KI 0,48; 0,97) I <sup>2</sup> = 0%, 6 RCTs, n = 1076), zugunsten Kombinationstherapie; Datenqualität moderat 2. Kinder und Jugendlichen ohne Differenzierung der Höhe der ICS-Dosis: - Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern: (RR 0,88 (95% KI 0,58; 1,39) 6 RCTs, n = 604; I <sup>2</sup> = 0%), Datenqualität niedrig	
Chauhan BF. Addition of <b>anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma</b> . Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009585. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/240">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/240</a>	11	<b>1. Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus the same dose of ICS (step 2)</b> <b>1.1. Anzahl der Pat. mit einer oder mehr Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> 1 RCT, low 1.2. Exazerbationen (Hospitalisierung, RST- Besuche) erfordern 1.3. Klinische Parameter	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet - keine Studien zu LQ und Symptomen identifiziert - Basis für UAW/schwere UAW: 1 Studie - 1.5. Abwertung der	2013/01	<b>1. Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus the same dose of ICS (step 2)</b> 1.1 There was no statistically significant group difference in the only trial reporting the risk of children (aged six to 14 years) with exacerbations requiring oral corticosteroids over 12 weeks. There were eight children with an exacerbation on anti-leukotrienes, 10 on placebo, and one child who had an exacerbation on both treatments (N = 268 participants; (RR) 0.80, 95%CI 0.34 to 1.9).	<b>Übergang von Stufe 3 zu 4</b> <b>Stufe 3: LTRA + ICS bei Kindern und Jugendlichen mit persistierendem Asthma</b> drei Therapieregime ausgewertet, daher in zwei Tabellenzeilen dargestellt

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
89325		<ul style="list-style-type: none"> <li>- LuFu (FEV1, PEFR)</li> <li>- <b>Asthmasymptome -na</b></li> <li>- Notfallmedikation (Beta-2-Agonisten)</li> <li>- Tage ohne Symptome</li> <li>- Tage ohne Notfallmedikation</li> <li>- nächtliches Erwachen</li> <li>- <b>Lebensqualität- na</b></li> <li>1.4. Biologische Marker (Eosinophile in Blut und Sputum, FeNO, Leukotriene)</li> <li><b>1.5. UAW:</b> 1 RCT, moderate</li> <li><b>1.6. schwere UAW:</b> 1 RCT, moderate</li> <li>1.7. Therapieabbrüche</li> </ul>	<p>Präzision weil Effektschätzer Nullwert für alle UAW schenidet</p> <p>- 1.6. Präzision -1 weil geringe fallzahl betrachtet</p>		<p>1.5/1.6. Based on only one trial, there were no reported serious adverse effects or death in either treatment group. The only trial reporting each of the following outcomes observed no group difference in overall adverse effects (N = 270; OR 0.87, 95%CI 0.62 to 1.23); upper respiratory tract infections (N = 270 ; OR 0.85, 95% CI 0.46 to 1.54); headache (N = 270; OR 1.02, 95% CI 0.55 to 1.88); nausea (N = 270; OR 0.39, 95%CI 0.07 to 2.00); and elevated liver enzymes (N = 270; OR 1.96, 95% CI 0.18 to 21.70).</p>	<p><b>keine Studien zu 3. Medikamentenregim:</b> Anti-leukotrienes and tapering dose of ICS (step 3) versus a tapering dose of ICS (step 3)</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tadesdosis ICS</li> <li>2. Alter</li> <li>3. Schwere der Atemwegsobstruktion</li> <li>4. Art des LTRA</li> <li>5. Dauer der Intervention</li> <li>6. Funding</li> </ol> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Publikationsstatus</li> <li>2. methodische Qualität</li> </ol> <p>&gt;&gt; nicht durchgeführt</p>
<p>Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for <b>chronic asthma in children</b>. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816</a></p>	10	<p><u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosis</u> 1. <b>Anzahl von Asthmaexazerbationen</b> (Erfordernis oraler CS): moderate; 12 RCTs</p> <p>2. <b>Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:</b> moderate; 6 RCTs</p> <p>3. RST-Besuche</p> <p>4. Lungenfunktion</p> <p>5. <b>Symptome:</b> moderate; 6 RCTs</p> <p>6. <b>Lebensqualität:</b> low; 4 RCTs</p> <p>7. Notfallmedikation (SABA)</p> <p>8. nächtliches Erwachen</p> <p>9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum</p> <p>10. <b>UAW:</b> moderate; 15 RCTs</p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet</p> <p><u>Stufe 2 zu 3</u></p> <p>- EP5/6: oft Unklares RoB</p> <p>- EP 6: Effektschätzer schneidet Nullwert</p> <p>- LQ für Stufe 3 nicht berichtet</p> <p><u>Stufe 3</u></p> <p>- EP 5: Effektschätzer schneidet Nullwert</p> <p><u>Subgruppenanalyse EP 1 (ICS mitteldosiert):</u> low; <u>Effektschätzer schneidet Nullwert, keine Heterogenität bestimmbar</u></p> <p><u>Subgruppenanalyse</u></p>	<p>Suchzeitraum: 2015/01</p> <p>P: Children and adolescents 2 - 18 y; persistent asthma on daily ICS therapy for at least four weeks before study entry.</p> <p>I: LABA (salmeterol or formoterol) vs. placebo administered daily for at least four weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- with the same ICS dose; or</li> <li>- with an increased dose of ICS.</li> </ul>	<p><u>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung</u></p> <p>1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS in der gleichen Dosis erhielten, unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 0.95, 95% CI 0.70 to 1.28, N = 1669; I<sup>2</sup>=0) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.74, 95% CI 0.90 to 3.36, N = 1292; I<sup>2</sup>=0%).</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p><u>ICS niedrigdosiert + LABA vs ICS niedrigdosiert:</u></p> <p>1. RR 0.96 (95%CI 0.67, 1.37) n= 1376, 8 RCTs, I<sup>2</sup>=0% (moderate Datenqualität)</p> <p><u>ICS mitteldosiert + LABA vs. ICS mitteldosiert</u></p> <p>1. RR 0.89 (95%CI 0.48, 1.64) n= 270, 3 RCTs, niedrige Datenqualität)</p> <p><u>ICS hochdoseit + LABA vs ICS hochdosiert</u></p> <p>Keine Studien identifiziert</p>	<p><b>Übergang Stufe 3 zu 4</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stufenschema für Kinder zugeordnet</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis ICS /Dosis LABA</li> <li>- Typ LABA</li> <li>- Kombi/Single-Inhaler</li> <li>- Studiendauer</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Funding, Publikationsstatus</li> </ul> <p><b>Symptome mit verschiedenen EP ausgewertet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mean symptom score</li> </ul>

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		<p><b>11. schwere UAW:</b> moderate; 16 RCTs <u>ICS+LABA vs. ICS in steigender Dosis</u></p> <p><b>1. Anzahl von Asthmaexazerbationen</b> (Erfordernis oraler CS): moderate; 3 RCTs</p> <p><b>2. Hospitalisierung wegen Asthmaexazerbation:</b> moderate; 4 RCTs</p> <p>3. RST-Besuche</p> <p>4. Lungenfunktion</p> <p><b>5. Symptome:</b> moderate; 3 RCTs</p> <p><b>6. Lebensqualität</b> -k.A</p> <p>7. Notfallmedikation (SABA)</p> <p>8. nächtliches Erwachen</p> <p>9. Entzündungsparameter im Blut oder Sputum</p> <p><b>10. UAW:</b> high; 6RCTs</p> <p><b>11. schwere UAW:</b> moderate; 7 RCTs</p>	<p><i>EP 1 (ICS niedrigdosierte): moderare; Effektschätzer schneidet Nullwert</i></p>		<p>5. The addition of LABA did not result in significant group differences for the following outcomes: change in mean symptomscores (SMD-0.07, 95%CI -0.17 to 0.04, six studies, n= 1653), change in nighttime symptom scores (MD - 0.03, 95%CI -0.07 to 0.02, N= 534).</p> <p>6. The addition of LABA did not result in significant group differences for change in paediatric asthma quality of life (MD -0.02, 95% CI - 0.14 to 0.10, N = 668).</p> <p>10/11. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.04, 95%0.98 to 1.10, 15 studies, N = 3284) und schwerer UAW (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, N = 4021).</p> <p><u>ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung</u></p> <p>1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS, jedoch in höherer Dosis erhielten unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 1.69, 95% CI 0.85 to 3.32, N = 581 (<i>ICS der Kontrollgruppe niedrig-doseiert</i>)) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.90, 95% CI 0.65 to 5.54, N = 1008).</p> <p><i>--&gt; keine weiteren Subgruppenanalysen für ICS-Dosis vorhanden</i></p> <p>5. There was no statistically significant group difference in change in daytime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329) and change in nighttime asthma symptom score (MD 0.01 L, 95% CI -0.20 to 0.23, N = 329).</p> <p>10. Es gab keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von UAW jeglicher Art (RR 1.01, 95% CI 0.92 to 1.10, N= 1254).</p> <p>11. Die Daten zeigen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer UAW (RR 1.54, 95%CI 0.81 to 2.94, N= 1343).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nighttime symptoms</li> <li>- % symptom-free day</li> <li>- % symptom-free nights</li> <li>- % days without bronchodilator use</li> <li>- change in nighttime awakening</li> <li>- % nights with awakening</li> <li>- % change in awakening-free nights</li> <li>- change in rescue medication-free days</li> <li>- % change in asthma control days</li> </ul> <p><b>- ggf. relevantes Ergebnis:</b> Senkung der SABA-Notfallmedikation am Tag (MD - 0.07 puffs/d, 95% CI - 0.11 to -0.02, 7 studies, N =1798) und in der Nacht (MD -0.08 puffs/d, 95% CI -0.13 to -0.03, 3 studies, N = 672)</p>

## Anhang 6.5.1 Langwirksame Anticholinergika

### Systematische Übersichtsarbeiten: Erwachsene

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Anderson DE. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus the same dose of ICS alone <b>for adults</b> with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD011397. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301488">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26301488</a></p>	2015/04	11	<p><b>1. Exazerbationen, die orale CS erfordern</b> - high, 4 RCTs  <b>2. Lebensqualität</b> - high, 4 RCTs  <b>3. Schwere UAW</b> - low, 5 RCTs  4. Exazerbationen, die Hospitalisierungen erfordern  5. LuFu (FVC, FEV1)  <b>6. Asthmakontrolle (ACQ)</b> - moderate, 3 RCTs  <b>7. UAW</b> - low, 5 RCTs</p>	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	<p><b><u>LAMA+ ICS vs. ICS allein bei unkontrolliertem Asthma</u></b>  1. LAMA reduced the odds that participants would need to take oral corticosteroids (OCS) for an exacerbation of asthma compared with those for ICS alone (OR 0.65, 95% CI 0.46 to 0.93; n = 2277; I2 = 0%).  2. Scores on the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) were slightly higher for those taking a LAMA than for those continuing on ICS alone, but confidence intervals showed benefit for both treatments and were not within the range of the scale's established minimal clinically important difference (MCID) of 0.5 (MD 0.05, 95% CI -0.03 to 0.12; n = 1713; I2 = 0%).  3. People who were taking LAMA reported fewer serious adverse events, but the pooled effect was too inconsistent and imprecise to suggest a definitive benefit over ICS alone (OR 0.60, 95% CI 0.23 to 1.57; n = 2562; I2 = 59%).  6. Participants taking LAMA add-on improved slightly more on the Asthma Control Questionnaire (ACQ) than those taking ICS alone, but confidence intervals for the effect showed no difference and heterogeneity was significant (MD -0.08, 95% CI -0.19 to 0.03; n = 1916; I2 = 72%).  7. People taking LAMA add-on did not have a significantly different number of adverse events of any kind compared with those given ICS alone (OR 0.95, 95% CI 0.80 to 1.14; n = 2562; I2=0%).</p>	<p>LAMA+ ICS vs. ICS allein  - Erwachsene  <b>Subgruppenanalysen:</b>  - Therapiedauer  - Dosis der ICS  - Dosis und Typ des LAMA  <b>Sensitivitätsanalysen:</b>  - Blinding  - unpublizierte Daten  <b>eingeschlossene Studien:</b>  NCT01340209  NCT01316380  NCT01172821  NCT01172808  NCT00350207</p>
<p>Rodrigo GJ. What is the role of tiotropium</p>	2014/09	8	<p>1. PEF  2. FEV1  <b>3. AQLQ:</b> high, 4 RCTs</p>	- Egger Regressionstest durchgeführt aber Ergebnis nicht be-	<p><b><u>1. Tiotropium + ICS vs. ICS allein (mildes bis moderates Asthma)</u></b>  3./4. Tiotropium significantly improved</p>	zurückgestellt: aktuelleres Cochrane-Review mit besserer AMSTAR-Bewertung



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-96. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075</a></p>			<p>4. <b>ACQ</b>: high., 8 RCTs                      5. <b>Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation</b>: high., 6 RCTs                      6. <b>schwere UAW</b>: moderate, 10 RCTs                      7. <b>UAW</b>: moderate, 9 RCTs                      8. Anzahl der symptomfreien Tage                      9. NoFallmedikation                      10. Therapieabbrüche</p>	<p>richtet, dafür nach grauer Literatur gesucht, keine Abwertung                      - EP6/7: Effektschätzer schließt Null-Wert ein</p>	<p>AQLQ (MD = 0.07; 95%CI 0.01 to 0.13; P &lt; 0.03; I<sup>2</sup>= 0; n=1656) and ACQ-7 ( MD=- 0.14; 95%CI -0.19 to -0.09; P &lt; 0.00001; I<sup>2</sup>=22%; n=2633) total scores from baseline, although these improvements and their CIs did not achieve the MCID. However, tiotropium showed a greater likelihood of achieving an MCID in ACQ-7 (66.3% vs 60.2%), with an NNTB of 16.                      5. Tiotropium produced a significant decrease in the number of patients with at least one episode of asthma exacerbation compared with ICS monotherapy (10.5% vs 13.3%), with an NNTB of 36 (RR=0.74 95% CI 0.57 to 0.95, p&lt;0,02; I<sup>2</sup>=0; n=2466).                      6./7. There were no significant differences in [...], AEs (34.6% vs 34.6%; RR= 0.90; 95%CI 0.75 to 1.07; I<sup>2</sup>= 0; p=0.22;n=2674) and SAEs (1.9% vs 2.1%; RR 0.80; 95%CI 0.49 to 1.30; I<sup>2</sup>= 24; p=0.37;n=3,093).</p>	<p>3 verschiedene Medikamentenregime betrachtet (3x in MASTER verortet, jeweils unter thematisch passendem Cochrane Review)                      - Jugendliche &gt;12J. und Erwachsene gemeinsam ausgewertet                      - mildes und moderates Asthma gemeinsam ausgewertet                      - Symptomfreie Tage nicht erfasst, weil ACQ als übergeordneter Parameter der Asthmakontrolle als EP erfasst  <b>eingeschlossene Studien:</b>                      Peters et al                      Bateman et al                      BI 205.464                      BI 205.420                      Vogelberg et al                      Beeh et al                      BI 205.442                      BI 205.418                      BI 205.419                      BI 205.444                      --&gt; in RefID Anderson 2015 nur Vogelberg 2014 ausgeschlossen, weil Jugendliche betrachtet</p>
<p>Evans DJ. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD011437. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196545">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196545</a></p>	2015/04	11	<p>1. <b>Exazerbationen, die orale CS</b> erfordern - low; 1 RCT                      2. <b>Lebensqualität</b> - low; 1 RCT                      3. <b>Schwere UAW</b> - low; 1 RCT                      4. Exazerbationen, die Hospitalisierungene erfordern                      5. LuFu (FVC, FEV1)                      6. <b>Asthmakontrolle (ACQ)</b> - low, 1 RCT                      7. <b>UAW</b> - n.a.</p>	<p>Datenqualität von Autoren des SR bewertet</p>	<p><b>LAMA+ ICS vs. ICS in höherer Dosierung bei unkontrolliertem Asthma</b>                      1. Fewer people taking a LAMA add-on had an exacerbation requiring treatment with oral steroids compared with people taking double dose ICS (OR 0.57, 95% CI 0.22 to 1.43), but the confidence intervals did not exclude the possibility that doubling ICS was better.                      2. People treated with LAMA add-on were not found to have a different quality of life compared with those treated with an increased dose of ICS (MD in change from baseline 0.10, 95% CI - 0.07 to 0.27).                      3. The confidence intervals were too wide to determine if there was a difference in the number of people who experienced</p>	<p>- Erwachsene                      - nur eine Studie identifiziert, kein Pooling erfolgt  <b>Subgruppenanalysen:</b>                      - Therapiedauer                      - Dosis der ICS                      - Dosis und Typ des LAMA  <b>Sensitivitätsanalysen:</b>                      - Blinding                      - unpublizierte Daten                      - Cross-over-Design</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>serious adverse events (SAEs) whilst taking a LAMA add-on compared with an increased dose of ICS (OR 1.00, 95% CI 0.20 to 5.09).</p> <p>6. Asthma control was found to be slightly improved in people taking a LAMA add-on compared with those taking an increased dose of ICS (MD in change from baseline - 0.18, 95% CI - 0.34 to - 0.02).</p> <p>7. The published article (Peters 2010) reports that people taking the double dose of ICS had a higher number of unscheduled visits for asthma symptoms and events for which urgent care was needed compared with people taking a LAMA.</p>	
<p>Kew KM. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for <b>adults</b> with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD011438. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392</a></p>	2015/04	11	<p><b>1. Exazerbationen, die orale CS erfordern:</b> low, 3 RCTs</p> <p><b>2. Lebensqualität:</b> high, 4 RCTs</p> <p><b>3. Schwere UAW:</b> low, 4 RCTs</p> <p>4. Exazerbationen, die Hospitalisierungen erfordern</p> <p>5. LuFu (FVC, FEV1)</p> <p><b>6. Asthmakontrolle (ACQ):</b> high, 3 RCTs</p> <p><b>7. UAW:</b> moderate, 3 RCTs</p>	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	<p><b><u>LAMA + ICS vs LABA+ ICS bei unkontrolliertem Asthma</u></b></p> <p>1. Three more people per 1000 would have an exacerbation on LAMA compared with LABA, but the CIs ranged from 29 fewer to 61 more. The effect was too imprecise to determine whether one treatment reduced these exacerbations more than the other (OR 1.05, 95%CI 0.50 to 2.18; n= 1753 ; 3 studies).</p> <p>2. People treated with LAMA add-on scored slightly worse than LABA add-on for quality of life measured on the AQLQ (MD - 0.12, 95% CI -0.18 to -0.05; n = 1745; 4 studies; I2 = 0%). Both CIs fell well below the established minimal clinically important difference (MCID) of 0.5 on the AQLQ, so it is unlikely to be a clinically meaningful difference.</p> <p>3. The CIs were too wide to determine whether serious adverse events were more likely with LAMA or LABA because so few events occurred in the studies (OR 0.84, 95% CI 0.41 to 1.73; n=2012; 4 studies; I2 = 23%).</p> <p>6. Three studies reporting the ACQ showed that the asthma of people taking</p>	<p>LAMA + ICS vs LABA+ ICS</p> <p>- Erwachsene</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>- Therapiedauer</p> <p>- Dosis der ICS</p> <p>- Dosis und Typ des LABA</p> <p>- Dosis und Typ des LAMA</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>- Blinding</p> <p>- unpublizierte Daten</p> <p>- Cross-over-Design</p> <p><b>eingeschlossenen Studien:</b></p> <p>NCT00350207</p> <p>NCT00565266</p> <p>NCT01172808 (I)</p> <p>NCT01172821</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>LAMA add-on were slightly less controlled than people taking LABA add-on (MD 0.06, 95% CI 0.00 to 0.13; n= 1483, I<sup>2</sup> = 0%). The difference between the treatments was unlikely to be of clinical significance.</p> <p>7. More people taking LAMA had an adverse event than people taking LABA, but the difference was not statistically significant (OR 1.11, 95% CI 0.92 to 1.35; n=1839; 3 studies; I<sup>2</sup> = 0%).The CIs were relatively tight but not so much that equivalence of the two treatments could be concluded.</p>	
Rodrigo GJ. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-96. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25322075">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25322075</a>	2014/09	8	<ol style="list-style-type: none"> <li>PEF</li> <li>FEV1</li> <li><b>AQLQ</b>: high, 4 RCTs</li> <li><b>ACQ</b>: low, 3 RCTs</li> <li><b>Anzahl der Pat. Mit mindestens einer Exazerbation</b>: moderate, 3 RCTs</li> <li><b>schwere UAW</b>: moderate, 4 RCTs</li> <li><b>UAW</b>: moderate, 3 RCTs</li> <li>Anzahl der symptomfreien Tage</li> <li>Nofallmedikation</li> <li>Therapieabbrüche</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Egger Regressionstest durchgeführt aber Ergebnis nicht berichtet, dafür nach grauer Literatur gesucht, keine Abwertung im Publication Bias</li> <li>-EP4: hohes I<sup>2</sup>, Effektschätzer schließt Nullwert ein</li> <li>- EP5: Effektschätzer schließt Nullwert ein, erhöhtes I<sup>2</sup>, ggf. durch unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien erklärbar</li> <li>- EP 6/7: Effektschätzer schließt Nullwert ein</li> </ul>	<p><b>2. Tiotropium + ICS vs. LABA + ICS (moderates Asthma)</b></p> <p>3. Patients receiving LABA experienced an improved AQLQ total score (MD= -0.12 ; 95%CI -0.06 to -0.18; p&lt;0,0001; I<sup>2</sup>=0; n=1718) without reaching the MCID.</p> <p>4./5./6./7. There were no significant differences in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACQ-7 total score (MD=0.00; 95%CI=-0.07 to 0.07) I<sup>2</sup>=73; p=0.98; n= 1456);</li> <li>- number of patients with at least one asthma exacerbation (RR=1.23; 95%CI 0.83 to 1.83; I<sup>2</sup>=32; p=0.30; n=1320);</li> <li>- AEs (67.6% vs 72.8%; RR=1.02; 95%CI 0.82 to 1.28; I<sup>2</sup>=0; p=0.84; n=1321) and</li> <li>- SAEs (1.9% vs 2.5%; RR=0.75 95%CI 0.39 to 1.44; I<sup>2</sup>=17; p=0.39; n=1740).</li> </ul>	<p>zurückgestellt: aktuellerer Cochrane-Review mit besserer AMSTAR-Bewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jugendliche &gt;12J. und Erwachsene gemeinsam ausgewertet</li> <li>- Symptomfreie Tage nicht erfasst, weil ACQ als übergeordneter Parameter der Asthmakontrolle als EP erfasst</li> </ul> <p><b>eingeschlossenen Studien:</b></p> <p>Peters et al Bateman et al BI 205.418 BI 205.419</p> <p>--&gt; keine der 4 Arbeiten in SR Kew 2015 (ID 25130) ausgeschlossen</p>
Kew KM. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database	2016/01	11	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Exazerbationen, die orale CS erfordern</b> - moderate, 2 RCTs</li> <li><b>Lebensqualität</b> - high, 2 RCTs</li> <li><b>Schwere UAW</b> - low, 3 RCTs</li> <li>Exazerbationen, die Hospitalisierungen folgen</li> <li>LuFu (FVC, FEV1)</li> <li><b>Asthmakontrolle(ACQ)</b>:</li> </ol>	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	<p><b>LAMA + ICS/LABA vs. ICS/LABA bei unkontrolliertem Asthma</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Fewer people taking tiotropium add-on (271/1000 vs 328/1000) had exacerbations that needed treatment with oral corticosteroids, but the confidence intervals (CIs) for the effect estimate included no difference (OR 0.76, 95% CI 0.57 to 1.02; n = 907; I<sup>2</sup> = 1%).</li> <li>Two studies reporting scores from the Asthma Quality of Life Questionnaire</li> </ol>	<p>LAMA + ICS/LABA vs. ICS/LABA (GINA 2016: Stufe 4/5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene (≥18 J.)</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapiedauer (Grenze: 6 Monate)</li> <li>- Dose and type of LABA/ICS</li> <li>- Dose and type of LAMA</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blinding</li> <li>- unpublizierte Daten</li> <li>- Cross-over-Design</li> </ul> <p><b>ggf. weitere relevante Ergebnisse:</b></p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Syst Rev 2016;1:CD011721. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26798035">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26798035</a>			high; 2RCTs 7. <b>UAW</b> - high; 3 RCTs		(AQLQ) did not show a benefit of tiotropium over LABA/ICS alone (MD0.09, 95%CI -0.03 to 0.20; n= 907; studies = 2; I2 = 0%). The effect estimate favoured tiotropium add-on, but the confidence intervals included a benefit of LABA/ICS alone, and they were both well within the minimal clinically important difference for the scale (0.5). 3. The effect estimate suggested fewer serious adverse events when people took tiotropium, but the difference against LABA/ICS alone was not statistically significant (OR 0.60, 95% CI 0.24 to 1.47; n = 1197; studies = 3; I2 = 76%). 6. Scores on the Asthma Control Questionnaire (ACQ) were slightly better with tiotropium add-on compared with LABA/ICS alone, but the difference was not clinically significant (MD -0.13, 95% CI - 0.23 to - 0.02; n = 907; studies = 2; I2 = 0%). 7. People taking tiotropium add-on were less likely to have adverse events than those taking LABA/ICS alone (OR 0.70, 95%CI 0.52 to 0.94; participants = 1197; studies = 3; I2 = 0%).	Tiotropium add-on did not reduce the number of people needing to go to hospital for an exacerbation of their asthma (OR 0.68, 95% CI 0.34 to 1.38; n = 1191; studies = 3; I2 = 11%). <b>eingeschlossene Studien:</b> Kerstjens 2012 (2x weil replicate design) NCT02127697 Ohta 2014
Rodrigo GJ. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. Chest 2015;147(2):388-96. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25322075</a>	2014/09	8	1. PEF 2. FEV1 3. <b>AQLQ</b> : high, 4 RCTs 4. <b>ACQ</b> : moderate, 2 RCTs 5. <b>Anzahl der Pat. Mit mindestens einer Exazerbation</b> : high,3 RCTs 6. <b>schwere UAW</b> : moderate, 3 RCTs 7. <b>UAW</b> : moderate, 3 RCTs 8. Anzahl der symptomfreien Tage 9. Nofallmedikation 10. Therapieabbrüche	- Egger Regressionstest durchgeführt aber Ergebnis nicht berichtet, dafür nach grauer Literatur gesucht, keine Abwertung - EP3: erhöhtes I <sup>2</sup> , ggf. durch unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien erklärbar - EP4: hohes I <sup>2</sup> , nicht erklärbar, da exakt gleiches Studiendesign - EP6/7: Effektschätzer schließt Null-Wert ein	<b>3. Tiotropium + ICS +LABA vs. ICS + LABA</b> 3./4. Although the combination of tiotropium, LABA, and ICS resulted in significant increases in AQLQ and ACQ-7 total scores, they did not reach the MCDI. However, tiotropium showed a greater likelihood of achieving an MCID in ACQ-7 score (58.1% vs 45.1%), with a NNTB of 8. <b>AQLQ change from baseline:</b> n= 1,169 MD 0.12, 95%CI 0.05 to 0.18; I <sup>2</sup> = 26; p=0.003 <b>ACQ-7 (change from baseline):</b> n=912, MD = -0.20, 95% CI -0.25 to -0.09, I <sup>2</sup> = 73; p=0,98	zurückgestellt: aktuellerer Cochrane-Review mit besserer AMSTAR-Bewertung - Jugendliche >12J. und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - mildes und moderates Asthma gemeinsam ausgewertet - Symptomfreie Tage nicht erfasst, weil ACQ als übergeordneter Parameter der Asthmakontrolle als EP erfasst <b>eingeschlossene Studien:</b> Kerstjens 2012 (2x weil replicate design) Fardon 2007 (A bei Kew 2016 (ID 25133): Participants not taking LABA/ICS combination, and too

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>5. Triple therapy showed a significant reduction in the number of patients who experienced at least one asthma exacerbation (18.2% vs 24.0%), with a NNTB of 17; n=1,119; RR=0.70; 95% CI = 0.53 to 0.94; I<sup>2</sup>= 0, p= 0.02.</p> <p>6./7. There were no significant differences between groups in the remainder of outcomes.</p> <p>Any AE n= 1,119; RR= 0.77; 95% CI= 0.59 to 1.01, I<sup>2</sup>= 15, p=0.06</p> <p>SAE n= 1,119; RR= 0.71; 95% CI= 0.32 to 1.55, I<sup>2</sup>= 55, p=0.39</p>	<p>short)</p> <p>Kerstjens 2011(A bei 25133: Too short, 8 weeks)</p>
<p>Lee SW. Long-acting anticholinergic agents in <b>patients with uncontrolled asthma</b>: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18(12):1421-30. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25517806">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25517806</a></p>	2013/06	8	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FEV1/FVC</li> <li>2. Notfallmedikation</li> <li>3. <b>Lebensqualität</b>: moderate, 3 RCT</li> <li>4. <b>Veränderungen im ACQ</b>: moderate, 3 RCT</li> <li>5. <b>schwere UAW</b>: low, 2 RCT</li> <li>6. <b>schwere akute Exazerbationen</b>: moderate, 4 RCT</li> <li>7. Asthmafreie Tage</li> </ol>	<p>alle EP: zu wenige Studien für funnel plot und keine graue Literatur gesucht</p> <p>- EP5: weite KI und Übertritt des Null-Wertes</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. The quality of life score assessed by the AQLQ increased by 0.1 (95%CI 0.04–0.16, P=0.001, I<sup>2</sup>=0%) [compared to placebo or double dose of ICS].</li> <li>4. The change in ACQ score decreased statistically ( 0.18, 95%CI 0.25 to 0.11, P &lt; 0.001, I<sup>2</sup> = 0%), although it did not reach a minimally clinical important difference.</li> <li>5. When tiotropium was added to baseline treatment, serious adverse events did not occur more frequently (OR 0.88, 95%CI 0.57–1.34, P = 0.54, I<sup>2</sup> = 0%)</li> <li>6. Two trials evaluated the number of severe acute exacerbations of asthma. Although each trial failed to show statistical significance, the positive effect on the reduction in severe acute exacerbations was noted when data were pooled from these trials (OR 0.73, 95%CI 0.56–0.96, P= 0.02; I<sup>2</sup> = 0%).</li> </ol>	<p><b>LAMA bei unkontrolliertem Asthma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene</li> <li>- verschiedene Basismedikation, zu der LAMA Add-on (ICS/LABA oder nur ICS)</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studien:</b></p> <p>Fardon 2007 Peters 2010 Bateman 2011 Kerstjen 2011 Kerstjen 2012</p> <p>--&gt; Überschneidungen der Einschüsse zu Rodrigo et al. (ID 25197)</p> <p><b>ggf. weitere wichtige Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LQ: the effect of tiotropium on the AQLQ score was not significant in ICS/LABA users (0.11, 95%CI 0.03 – 0.25, P=0.12, I<sup>2</sup>=43%).</li> </ul>
<p>Tian JW. Tiotropium versus placebo for <b>inadequately controlled asthma</b>: a meta-analysis. Respir Care 2014;59(5):654-66.</p>	2012/12	6	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. FEV1</li> <li>2. FVC</li> <li>3. <b>Asthmakontrolle(ACQ-7)</b>: moderate, 3 RCTs</li> <li>4. nächtliches Erwachen</li> <li>5. Notfallmedikation</li> <li>6. <b>Lebensqualität</b>- moderate, 3 RCTs</li> <li>7. <b>UAW</b> - moderate, 6 RCTs</li> </ol>	<p>- funnel plot durchgeführt, Ergebnis nicht dargestellt, graue Literatur gesucht, daher keine Abwertung</p> <p>- EP 6/7/8: Effektschätzer überschreitet Nullwert</p> <p>-EP3: klinisch kritischer Schwellenwert nicht erreicht</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. The score was statistically lower with tiotropium than with placebo (WMD 0.12, 95% CI 0.21 to 0.03, P = 0.01). However, the improvement in ACQ-7 score did not achieve the minimum clinically important difference of 0.5 units in asthma.</li> <li>6. Although the cumulative analysis showed a little decrease in patients receiving tiotropium compared with those receiving placebo (WMD 0.09, 95% CI 0.01</li> </ol>	<p>zurückgestellt: Cochrane-Reviews mit differenzierter Untersuchung einzelner Therapieoptionen</p> <p><b>LAMA bei unkontrolliertem Asthma unter Standardtherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jugendliche und Erwachsene gemeinsam betrachtet</li> <li>- nur Tiotropium 5 µg betrachtet</li> </ul>

Zitat	Suchzeit- raum	AMSTAR	endpunktspezifische Daten- qualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten End- punkte	Kommentar
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24170916">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24170916</a>			8. <b>schwere UAW</b> - moderate, 6 RCTs		<p>to 0.20; I<sup>2</sup>=0%, P= 0.09), no significant difference between the two groups was observed.</p> <p>7. The overall cumulative incidence of adverse events was 44% in the tiotropium group and 47.4% in the placebo group. The overall analysis showed no statistically significant increase in the total number of adverse events in the tiotropium group (OR 0.80, 95%CI 0.62–1.03,P=0.08; I<sup>2</sup>=0).</p> <p>8. There was no statistical significant difference in serious adverse events between the two groups (OR 1.15, 95% CI 0.74 –1.79, P=0.54;I<sup>2</sup>=0).</p>	- Überschneidungen mit 25197 und 25268 (Kerstjens, 2012)

## Systematische Übersichtsarbeiten: Jugendliche

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
Rodrigo GJ. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115(3):211-6.	<p><b>Systematischer Review</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> Is inhaled tiotropium equally effective and safe in adolescents as in adults with asthma? Is the 5 µg once-daily dose appropriate for adolescents?</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> 05/2015</p> <p><b>Eingeschlossene Studien:</b> Hamelmann E. NCT01277523 Hamelmann E. NCT01257230 Vogelberg C. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. Respir Med 2014;108(9):1268-76.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12-18y</li> <li>• stabiles Asthma jeglichen Schweregrades</li> <li>• Therapie: ICS oder ICS+LABA</li> <li>• RCT (auch Cross-over)</li> <li>• Vergleich: 2,5 oder 5 µg Tiotropium vs. jegliche Behandlung</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FEV1</li> <li>2. ACQ-7 responder rate: moderate, 2 RCTs</li> <li>3. Notfallmedikation</li> <li>4. schwere UAW: moderate; 3 RCTs</li> <li>5. UAW: moderate; 3 RCTs</li> <li>6. Anzahl der Patienten, mit einer Asthmaexazerbation: moderate, 2 RCTs</li> </ol>	<p>2. Although there was no significant difference in the rate of ACQ-7 responders between tiotropium and placebo (74.6% vs 69.9%, P = 0.17), tiotropium significantly reduced the percentage of patients who experienced an ACQ-7 worsening episode - defined as a change from trial baseline of 0.5 points or more compared with placebo (2.1% vs 4.8%; NNT = 38; 95% CI 19-139; P=0.05; RR 0,45 95%CI 0,20-0,99; I<sup>2</sup>=0%).</p> <p>4./5. No significant differences were found in [...], AEs (27.3% vs 27.1%; RR 1.01 95%CI 0.83; 1.44; I<sup>2</sup>=0, p=0,89), and SAEs (6.5% vs 7.1%; RD=- 0,01; 95%CI -0.04; 0.03; I<sup>2</sup>=0; p=0,74).</p> <p>6. Tiotropium treatment was associated with a significantly decreased risk of exacerbation (number of patients with at least one episode of asthma exacerbation) compared with placebo (17.6% vs 23.8%; NNT=16: P=0.04; RR 0,74; 95% CI 0,56;0,98; I<sup>2</sup>=0%).</p>	9/11
<b>Eingeschlossene Primärstudien in systematischem Review von Rodrigo et al.</b>			
Hamelmann E. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol	<p><b>Phase-III-Studie:</b> randomisiert, doppel-blind, placebokontrolliert</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4-week screening</li> <li>- randomized1:1:1</li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen, bis auf Passivrauchexposition</p> <p><b>Population:</b> n= 398 (54.2%: 12-14 y; 45.6%: 15-17 y; n=1: 11 y)</p> <p>Primärer EP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- peak FEV1(0-3h) after 24 weeks: greater improvement</li> </ul>	<p>Selection bias</p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment: low</p> <p>Kommentar: pseudo-random number generator with a supplied seed number and fixed</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
2016;138(2):441-50.	<p>- to 5 µg (2 puffs of 2.5 µg)/ to 2.5 µg (2 puffs of 1.25 µg) of tiotropium/ to placebo (2 puffs) 1/d in the evening (5-7 PM) through Respimat Soft Mist inhaler</p> <p>Begleitmedikation:</p> <p>- ICS maintenance therapy budesonide or equivalent: 200 to 800 µg for (12 to 14 y) and 400 to 800 µg (15 to 17 y): unaltered during study.</p> <p>- required to stop LABA therapy at least 72h before screening (visit 1)</p> <p>- permitted to continue LTRAs at the same dose throughout the study</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>- 12-17 years</p> <p>- history of asthma: &gt; 3 months</p> <p>- ACQ-7: ≥1.5</p> <p>- maintenance therapy with ICSs +/- LABA or LTRA for 4 or more weeks before screening;</p> <p>- LuFu: prebronchodilator FEV1 of 60% to 90% of predicted, FEV1 reversibility of ≥ 12% and ≥ 200 mL 15 to 30 minutes after 400 mg of salbutamol (albuterol), variability of absolute FEV1 values from screening to randomization within 630%; never to have smoked or to have stopped smoking ≥1 years before enrollment</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>diagnosis of any significant lung disease other than asthma.</p> <p><b>Follow-up</b> 48 Wo + 21d</p> <p><b>Ort:</b> multicenter</p>	<p>with both doses of tiotropium vs. placebo</p> <p>- adjusted MD in response was greater with the 5-µg dose (174 mL [95% CI, 76-272 mL] vs 134 mL [95% CI, 34-234 mL] for the 2.5- µg dose)</p> <p><b>Sekundäre EP</b> (ausgewählt):</p> <p>- at least 1 severe asthma exacerbation: 2 (1.5%) in 5 µg-group, 5 (4.0%) in 2.5 µg- group, 9 (6.5%) in placebo group.</p> <p>- At least 1 episode of asthma worsening: 30 (22.4%) in 5 µg-group, 34 (27.2%) in the 2.5 µg-group, and 37 (26.8%) in placebo group.</p> <p>- proportion of patients who achieved the minimal clinically important difference for both the ACQ-6 and ACQ-7: higher with both tiotropium doses at week 24 compared with placebo, but the differences were not statistically significant</p> <p>Sicherheit:</p> <p>- <i>adverse events</i>: overall incidence was comparable across 3 groups (2,5 µg: 63,2% ; 5 µg: 62,7%; Placebo: 59,4%)</p> <p>&gt;&gt; häufigste AE: Asthmaverschlechterung/ Exazerbation: (2,5 µg: 21,6% ; 5 µg: 17,2%; Placebo: 23,2%)</p> <p>- <i>serious AE</i>: 3 (2.2%) in 5 µg -group(1 with an asthma exacerbation, 1 with upper abdominal pain, and 1 with anaphylactic reaction after a plant sting); 2 (1.6%) in 2.5 µg -group (1 with multiple injuries after an accident, 1 with appendicitis)</p>	<p>block sequence, with a block size of 6</p> <p>Performance bias</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p>Kommentar: gleicher Inhalator, gleiche Häufigkeit</p> <p>Detection bias</p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: high</p> <p>Kommentar: k.A.</p> <p>Attrition bias</p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high</p> <p>Kommentar: unausgeglichen zwischen Gruppen</p> <p>ITT-Analyse: unclear</p> <p>Kommentar: as treated, 1 Verlust nach Randomisierung, Grund nicht angegeben</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: high</p> <p>Kommentar: Änderung der sekundären EP im Protokoll</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Kommentar: ausgeglichen</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim</p> <p>Fragen an Autoren:</p> <p>1. Birgt die Änderung der Begleitmedikation ein Verzerrungsrisiko?</p>



Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Hamelmann E. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. Eur Respir J 2017;49(1).</p>	<p><b>Phase-III-Studie</b>, 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomised in a 1:1:1 ratio</li> <li>- 5 µg (two puffs of 2.5 µg) or 2.5 µg (two puffs of 1.25 µg) Tiotropium or placebo (two puffs) via Respimat</li> </ul> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12–17 y</li> <li>- severe symptomatic asthma</li> <li>- ≥3-month of symptomatic asthma, defined by (ACQ-7) mean score of ≥1.5 at screening and before randomisation.</li> <li>- LuFu: prebronchodilator FEV<sub>1</sub>: 60–90% predicted at screening; FEV<sub>1</sub> reversibility ≥12% and ≥200 mL 15–30 min after 400 µg salbutamol (albuterol; if patients aged 12–14 years exhibited a very small total lung volume, positive reversibility testing could be based solely on FEV<sub>1</sub> reversibility ≥12%); and variability of absolute FEV<sub>1</sub> values from screening to randomisation within ±30%.</li> <li>- be never-smokers or to have stopped smoking ≥1 year before enrolment</li> </ul> <p>Begleitmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥4 weeks before screening: maintenance treatment with high-dose ICS plus one or more controller therapies (e.g. a LABA or LTRA) or medium-dose ICS plus two or more controller therapies (e.g. a LABA and/or LTRA and/or sustained-release theophylline).</li> <li>- High-dose ICS budesonide or equivalent: &gt;400 µg (12–14 y); 800-1600 µg (15–17 y)</li> <li>- Medium-dose ICS (budesonide or equivalent): 200-400 µg (12–14 y); 400-800 µg (15–17 y)</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnosis of any significant disease other than asthma</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> 12 Wochen + 3 Wochen</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen; n = 392; Alter: 14,2±1,7; male: 61,7%</p> <p>Primärer EP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adjusted MD from placebo in <i>peak FEV<sub>1</sub>(0–3h) response</i> was not statistically significant with tiotropium 5 µg</li> </ul> <p><b>Sekundäre EP</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Asthmakontrolle at week 12:</i> no statistically significant difference in the response of both ACQ-6 and ACQ-7 scores between both tiotropium doses and placebo (classed as responder, no change or worsening)</li> <li>- <i>severe asthma exacerbation:</i> 1 in 2.5 µg-group (0.79%) ; 1 in placebo (0.74%); 2 (1.54%) in 5 µg-group</li> <li>- <i>At least one episode of asthma worsening:</i> 15 (11.5%) in 5 µg-group, 18 (14.2%) in 2.5 µg-group and 25 (18.5%) in Placebo</li> </ul> <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- any AE: (2,5 µg: 33,1% ; 5 µg: 33,1%; Placebo: 35,6%)</li> <li>&gt;&gt; häufigste AE: Asthmaverschlechterung/ Exazerbation: (2,5 µg: 11,0% ; 5 µg: 11,5%; Placebo: 10,4%)</li> <li>- SAE: (2,5 µg: 0% ; 5 µg: 2,3%; Placebo: 0%)</li> </ul>	<p>Selection bias</p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment: low</p> <p>Kommentar: pseudo-random number generator and supplied seed number, to ensure the allocation was both reproducible and nonpredictable, and was performed in blocks of six, stratified by country</p> <p>Performance bias</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p>Kommentar: gleicher Inhalator, gleiche Häufigkeit <b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p>Kommentar: keine Angabe</p> <p>Attrition bias</p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p>Kommentar: sehr wenige, Drop-out berichtet</p> <p>ITT-Analyse: low</p> <p>Kommentar: all randomised patients</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: hoch</p> <p>Kommentar: Änderung der sekundären EP im Protokoll</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Kommentar: ausgeglichen</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Bewertung
	Ort: multicenter		

### Randomisiert kontrollierte Studien: Kinder

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
Szeffler SJ. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. J Allergy Clin Immunol 2017.	<p><b>Phase-III-Studie</b> (VivaTinA-asthma)</p> <p><b>Design/ Intervention:</b> 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomized 1:1:1 to once-daily tiotropium 5 µg (2 puffs of 2.5 µg) or 2.5 µg (2 puffs of 1.25 µg), or placebo (2 puffs),</li> <li>Screening: 4 Wo, alle 4 Wo Visite</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> 3 Wo post-treatment</p> <p><b>Population:</b> n=635, randomisiert: n= 401</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6-11y</li> <li>severe symptomatic asthma</li> <li>min 6 Mo erkrankt</li> <li>ACQ ≥ 1,5 (interviewer-administered)</li> <li>maintenance therapy(min. 4 Wo): ICSs at stable high dose in combination with 1 or more controller (eg, LABA or LTRA) or at stable medium dose in combination with 2 or more controller</li> <li>required to show compliance of ≥ 80% (recorded with the AM3 asthma monitor device [electronic peak flow meter and eDiary; eResearch Technology, Hochberg, Germany]) at randomization</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diagnosis of any significant disease other than asthma</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> change from baseline (response) in peak FEV1 within 3 hours after dosing (FEV1(0-3h)).</p> <p><b>Studienzeitraum:</b></p> <p><b>Ort:</b> 17 countries (Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, Germany, Guatemala, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, Russia, Slovakia, Ukraine, and the US)</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen, bis auf: Altersgruppen</p> <p><b>Primäre EP</b> (at week 12):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>statistically significant improvement vs. placebo in peak FEV1(0-3h) response, with the 5µg dose (adjusted MD: 139 mL; 95% CI, 75;203; P &lt; 0.001) but not with the 2.5µg dose (adjusted MD: 35 mL; 95% CI, 228;99; P = 0.27)</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (at week 12; ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Changes in adjusted mean ACQ-IA score with both doses of tiotropium were similar to placebo</li> <li>adjusted mean number of asthma symptom-free days was increased by a similar degree in all treatment groups</li> <li>no significant difference versus placebo in adjusted mean daytime rescue medication use with both tiotropium doses</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE: tiotropium 5µg (n=56; 43.1%); 2.5µg (n=59; 43.4%), placebo (n= 66; 49.3%).</li> <li>most common AE: asthma, decreased PEF rate, nasopharyngitis, respiratory tract infection</li> <li>treatment related AE: tiotropium 5µg, n=1 (dizziness); placebo, n=2 (cough, n=1; asthma, cough, decreased appetite, fatigue, and metabolic cardiomyopathy, n=1).</li> <li>discontinuation due to AE: tiotropium 5µg (asthma, n=2); placebo (cough, n=1; metabolic cardiomyopathy, n=1).</li> <li>SAE: tiotropium 5µg, n= 4 (asthma, n=3; appendicitis, n=1); tiotropium 2.5µg, n=2 (asthma, n=1; epilepsy, n= 1); placebo, n= 2 (asthma, n=1; asthmatic crisis, n=1).</li> <li>SAE treatment related: keine</li> <li>death: keine</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low Allocation concealment: unclear</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim, Pfizer</p>	

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
NCT01634113 (NinaTinA-asthma)	<p><b>Phase-II-Studie</b> (NinaTinA-asthma) <b>Design/ Intervention:</b> Randomized, Parallel Assignment, Double-Blind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Experimental: tiotropium bromide low dose Once daily, delivered with Respimat inhaler</li> <li>• Experimental: tiotropium bromide high dose Once daily, delivered with Respimat inhaler</li> <li>• Placebo Comparator: placebo Once daily, delivered with Respimat inhaler</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> k.A. <b>Population:</b> n= k.A. , randomisiert: n= 102 <b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-5 y, physician diagnosed</li> <li>• 6 month persistent symptoms (wheezing, cough, and/or shortness of breath); persistent =need for ICS maintenance therapy to control symptoms</li> <li>• wenn durchführbar: impaired lung function (i.e. pre-bronchodilator FEV1 is smaller or equal to 90% of predicted normal)</li> <li>• symptomatic (partly controlled) in the week prior to Visit 1 (screening) and in the week prior to randomisation (Visit 2)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere andere Erkrankung, Herzerkrankungen, Malignome, Tbc,</li> <li>• abnormal screening haematology or blood chemistry</li> <li>• in a pulmonary rehabilitation program or have completed a one in the 6 weeks prior screening</li> </ul> <p><b>Primärer EP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weekly Mean Combined Daytime Asthma Symptom Score</li> <li>• FEV1 Peak (0-3h) Change From Baseline</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b> 07/2012-03/2015 <b>Ort:</b> multicenter (AM(N), EU, AS)</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> Alter ausgeglichen, weibliches Geschlecht nicht ausgeglichen</p> <p><b>Primäre EP</b> (at week 12): daytime asthma symptom Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo vs R2.5: MD -0.080, 95%KI -0.312; 0.152</li> <li>• Placebo vs. R5: MD -0.048, 95%KI -0.292; 0.195</li> </ul> <p>FEV1-Change from Baseline MD (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: n=4, 0,158 (0,026); R2.5: n=7, 0,130 (0,125); R5: n= 2; 0,145 (0,078)</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (ausgewählt): Overnight Asthma Symptom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo vs R2.5: MD 0.083, 95%KI -0.229; 0.394</li> <li>• Placebo vs. R5: MD 0.015, 95%KI -0.303; 0.333</li> </ul> <p>Nighttime Awakenings:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo vs R2.5: MD 0.061, 95%KI -0.161; 0.283</li> <li>• Placebo vs. R5: MD -0.075, 95%KI -0.305; 0.156</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b> (ausgewählt): SAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 3/34 (8,82%); R2.5: 0/36 (0%); R5: 0/31 (0%)</li> <li>• Appendizitis, Bronchopneumonie, viraler Infekt der oberen Atmewege, Asthma</li> </ul> <p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo: 24/34 (70,59%); R2.5: 19/36 (52,78%); R5: 16/31 (51,61%)</li> <li>• häufigste: Nasopharyngitis, Asthma</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: Allocation concealment:</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal:</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation:</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high, as treated</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung:</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim , Pfizer</p> <p>&gt;&gt; noch nicht möglich, da noch keine Vollpublikation vorliegt</p>	Primäre EP im Studienverlauf erweitert

NCT01634113 liegt zum Zeitpunkt der Besprechung der Kommentare aus der Konsultationsphase als Vollpublikation vor:

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
<p>Vrijlandt EJ. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2018</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361462">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361462</a>.</p>	<p><b>Ziel:</b> evaluate the safety and efficacy of two doses of tiotropium inhalation once daily in the afternoon in patients (1 to 5 years old) with persistent asthma on top of inhaled corticosteroid (ICS) treatment</p> <p><b>Phase-II-Studie</b> (NinaTinA-asthma)</p> <p><b>Design/ Intervention:</b> Randomized, Parallel Assignment, Double-Blind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Experimental: tiotropium bromide low dose Once daily, delivered with Respimat inhaler</li> <li>Experimental: tiotropium bromide high dose Once daily, delivered with Respimat inhaler</li> <li>Placebo Comparator: placebo Once daily, delivered with Respimat inhaler</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> 3 Wo nach letzter Studieinmedikation</p> <p><b>Population:</b> randomisiert: n=102, mittleres Alter: 3,1y</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1-5 y, physician diagnosed</li> <li>6 month persistent symptoms (wheezing, cough, and/or shortness of breath); persistent =need for ICS maintenance therapy to control symptoms</li> <li>wenn durchführbar: impaired lung function (i.e. pre-bronchodilator FEV1 is smaller or equal to 90% of predicted normal)</li> <li>symptomatic (partly controlled) in the week prior to Visit 1 (screening) and in the week prior to randomisation (Visit 2)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schwere andere Erkrankung, Herzerkrankungen, Malignome, Tbc,</li> <li>abnormal screening haematology or blood chemistry</li> <li>acute exacerbation 4 wks before visit 1</li> <li>required salbutamol or albuterol as rescue medications (≥ 6puffs by metered-dose inhaler or ≥ 3 nebulised treatments/ day on &gt; two consecutive days) during 2 weeks before assignment</li> </ul> <p><b>Primärer EP</b></p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen, bis auf Geschlecht, Passivrauchen, Haustierexposition, Komorbiditäten</p> <p><b>Primäre EP</b> (at week 12): daytime asthma symptom Score (negative Werte = Verbesserung):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD -0.080, 95%KI -0.312; 0.152</li> <li>Placebo vs. R5: MD -0.048, 95%KI -0.292; 0.195</li> </ul> <p>Weekly frequency of worsening of asthma symptoms (by the PACD): not significantly different between the tiotropium and placebo; adjusted MD versus placebo was -0,658 (95% CI -2,413 to 1,098) with 2-5 µg tiotropium and -1.063 (-2,897 to 0,772) with 5 µg tiotropium.</p> <p><b>Sekundäre EP</b> (ausgewählt): Overnight Asthma Symptom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD 0.083, 95%KI -0.229; 0.394</li> <li>Placebo vs. R5: MD 0.015, 95%KI -0.303; 0.333</li> </ul> <p><b>Nighttime Awakenings:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD 0.061, 95%KI -0.161; 0.283</li> <li>Placebo vs. R5: MD -0.075, 95%KI -0.305; 0.156</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b> (ausgewählt): SAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 3/34 (8,82%); R2.5: 0/36 (0%); R5: 0/31 (0%)</li> <li>Appendizitis, Bronchopneumonie, viraler Infekt der oberen Atemwege, Asthma</li> </ul> <p><b>AE</b> (in Publikation anders berichtet als im Protokoll):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 25/34 (74%); R2.5: 20/36 (56%); R5: 18/31 (58%)</li> <li>häufigste: Asthma, Nasopharyngitis</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (nur 1 Drop out, Gründe dokumentiert) ITT: low (as treated – jedoch nur eine Abweichung)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung:</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim</p>	<p>Keine Power-Kalkulation durchgeführt (da Effektgröße nicht abschätzbar)</p> <p>Explorative Analysen</p>

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weekly Mean Combined Daytime Asthma Symptom Score</li> <li>FEV1 Peak (0-3h) Change From Baseline</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b> 07/2012-03/2015 <b>Ort:</b> multicenter (AM(N), EU, AS)</p>			
NCT 01634139 (CanoTinA-asthma)	<p><b>Phase-III-Studie</b> (CanoTinA-asthma) <b>Design/ Intervention:</b> Randomized, Parallel Assignment, Double-Blind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Experimental: tiotropium high dose QD Once daily,</li> <li>Experimental: tiotropium low dose QD Once daily,</li> <li>Placebo Comparator: placebo QD Once daily</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> k.A. (min 48 Wo) <b>Population:</b> n=, randomisiert: n= 403 <b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6-11y</li> <li>6-month history of asthma</li> <li>treatment with ICS (stable medium dose), either as mono or in combination with another controller,(at least 4 weeks before Visit1)</li> <li>LABAs are not permitted</li> <li>be symptomatic (partly controlled) ACQ-IA mean score <math>\geq 1.5</math></li> <li>bronchodilator reversibility: <math>\geq 12\%</math>, 15 to 30 minutes after 200 mcg salbutamol/albuterol</li> <li>able to use the RespiMat inhaler, trial related procedures</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schwere andere Erkrankung, Herzerkrankungen, Malignome, Tbc, narrow-angle glaucoma</li> <li>abnormal screening haematology or blood chemistry</li> <li>renal impairment, as defined by a creatinine clearance <math>&lt;50</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> BSA</li> <li>treated with anti-IgE (prior 6 mo), Beta-Blocker (prior 4 mo), theophylline (2/4 Wo)</li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> Alter ausgeglichen, Geschlecht nicht ausgeglichen</p> <p><b>Primäre EP</b> (at week 24):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD 0.170, 95%KI 0,108; 0.231</li> <li>Placebo vs. R5: MD 0,614, 95%KI 0,103; 0.255</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (at week; ausgewählt):</p> <p>ACQ-IA Total Score (Weeks 24)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD -0.120, 95%KI -0,262; 0.022</li> <li>Placebo vs. R5: MD -0,182, 95%KI -0.323; -0.041</li> </ul> <p>ACQ-IA Total Score (Weeks 48)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD -0.065, 95%KI -0,208; 0.078</li> <li>Placebo vs. R5: MD -0,093, 95%KI -0.236; 0.049</li> </ul> <p>PAQLQ(S) Total Score Weeks 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD 0.176, 95%KI 0.035; 0.316</li> <li>Placebo vs. R5: MD 0.127, 95%KI -0.013; 0.267</li> </ul> <p>PAQLQ(S) Total Score Weeks 48</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo vs R2.5: MD -0.021, 95%KI -0.163 to 0.120</li> <li>Placebo vs. R5: MD 0.017, 95%KI -0.124 to 0.158</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b> (ausgewählt):</p> <p>SAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 6/131 (4,58%); R2.5: 3/135 (2,22%); R5: 1/135 (0,74%)</li> </ul> <p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 79/131 (60,31%); R2.5: 76/135 (56,3%); R5: 71/135 (52,59%)</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: Allocation concealment:</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal:</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation:</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high (as treated)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung:</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: Boehringer Ingelheim, Pfizer</p> <p>&gt;&gt; noch nicht möglich, da noch keine Vollpublikation vorliegt</p>	Primären EP im Studienverlauf erweitert

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE)	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>acute asthma exacerbation or respiratory tract infection in the 2 weeks prior Visit 1 and /or in 4weeks prior Visit 2</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> FEV1 peak 0-3h response (24 Wo) <b>Studienzeitraum:</b> 07/2012-06/2015 <b>Ort:</b> AM(N, Z, S), EU, AS</p>			

## Anhang 6.6 Stufe 5 bei Kindern und Jugendlichen

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Chauhan BF. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for <b>chronic asthma in children</b>. Cochrane Database Syst Rev 2015;11:CD007949. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816</a></p>	10	Ausführliche extraktion siehe Stufe 4	Datenqualität schwach, da zusätzlich Abwertung für Indirektheit durch LL-Gruppe		<p><b>ICS+ LABA vs. ICS in gleicher Dosierung</b> <b>Subgruppenanalysen:</b> <i>ICS hochdosiert + LABA vs ICS hochdosiert</i> <i>Keine Studien identifiziert</i></p> <p><b>ICS+ LABA vs. ICS in höherer Dosierung</b> 1./2. Zwischen der Gruppe, die ICS kombiniert mit LABA erhielten und der Gruppe, die nur ICS, jedoch in höherer Dosis erhielten unterschied sich weder die Anzahl der Kinder, die eine Asthmaexazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Glukokortikoiden hatte (RR 1.69, 95% CI 0.85 to 3.32, N = 581 (<i>ICS der Kontrollgruppe niedrig-dosiert</i>)) noch die Anzahl der Kinder mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte signifikant (RR 1.90, 95% CI 0.65 to 5.54, N = 1008). --&gt; <i>keine weiteren Subgruppenanalysen für ICS-Dosis vorhanden</i></p> <p><b>Auswertung ohne Differenzierung der ICS-Dosis:</b> <b>ICS+LABA vs. ICS in gleicher Dosis</b> <i>no significant group difference in:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- exacerbations requiring oral steroids (RR) 0.95, 95% CI 0.70 to 1.28, 12 studies, 1669 children; moderate-quality evidence)</li> <li>- hospital admissions (RR 1.74, 95% CI 0.90 to 3.36, seven studies, 1292 children; moderate-quality evidence)</li> <li>- serious adverse events (RR 1.17, 95% CI 0.75 to 1.85, 17</li> </ul>	<p>- Stufenschema für Kinder zugeordnet <b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>- <b>ggf. relevantes Ergebnis:</b> Senkung der SABA-Notfallmedikation am Tag (MD -0.07 puffs/d, 95% CI -0.11 to -0.02, 7 studies, N =1798) und in der Nacht (MD -0.08 puffs/d, 95% CI -0.13 to -0.03, 3 studies, N = 672)</p>

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					studies, N = 4021; moderate-quality evidence). --> weitere Abwertung der Datenqualität wegen Indirektheit auf schwach für alle EP	
<p>Chauhan BF. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD009585. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325</a></p>	11	<p><b>2. Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus a higher dose of ICS (step 3).</b>  <b>2.1. Anzahl der Pat. mit einer oder mehr Exazerbationen, die OCS erfordern:</b>  <b>1 RCT, low</b>                  2.2. Exazerbationen (Hospitalisierung, RST-Besuche) erfordern                  2.3. Klinische Parameter                  - LuFu (FEV1, PEFR)  <b>- Asthmasymptome</b>                  - Notfallmedikation (Beta-2-Agonisten)                  - Tage ohne Symptome                  - Tage ohne Notfallmedikation                  - nächtliches Erwachen  <b>- Lebensqualität</b>                  2.4. Biologische Marker (Eosinophile in Blut und Sputum, FeNO, Leukotriene)  <b>2.5. UAW: n.a</b>  <b>2.6. schwere UAW: na.a</b>                  2.7. Therapieabbrüche</p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet                  - nur 2.1. ausgewertet                  - keine Studien zu übrigen EP identifiziert</p>	2013/01	<p><b>Fortsetzung</b>  <b>2. Anti-leukotrienes and ICS (step 3) versus a higher dose of ICS (step 3).</b>                  2.1. There was no statistically significant group difference observed in children and adolescents with exacerbations requiring oral corticosteroids over 16 weeks (N = 182 ; RR 0.82, 95% CI 0.54 to 1.25).</p>	<p><b>Übergang von Stufe 4 zu 5</b>                  LTRA + ICS bei Kindern und Jugendlichen mit persistierendem Asthma                  drei Therapieregime ausgewertet, daher in zwei Tabellenzeilen dargestellt  <b>keine Studien zu 3. Medikamentenregim:</b> Anti-leukotrienes and tapering dose of ICS (step 3) versus a tapering dose of ICS (step 3)  <b>Subgruppenanalysen</b>                  -Tagesdosis ICS                  2. Alter                  3. Schwere der Atemwegsobstruktion                  4. Art des LTRA                  5. Dauer der Intervention                  6. Funding  <b>Sensitivitätsanalyse</b>                  1. Publikationsstatus                  2. methodische Qualität                  &gt;&gt; nicht durchgeführt</p>
<p>Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. Cochrane</p>		<p>Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3</p>	<p>- Effektschätzer schneidet Nullwert                  - Indirektheit: keine Differenzierung für LAtersgruppen</p>		<p><u>Subgruppenanalysen für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern :</u>                  hochdosierte ICS-Monotherapie vs. ICS hochdosiert + LABA : kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: POR 0.94 (95%KI 0.58, 1.54) n=1366, 7 RCTs; Datenqualität schwach</p>	

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Da-tabase of Sys-tematic Re-views 2010;5. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005535.pub2/abstract</a>						
Ducharme FM. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Re-views 2010;4. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005533.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005533.pub2/abstract</a>		Ausführliche Extraktion siehe Stufe 3			Die Subgruppenanalyse, in der eine Kombination aus mitteldosiertem ICS und einem LABA mit einer ICS-Monotherapie in höherer Dosierung verglichen wird, errechnet keinen signifikanten Unterschied für das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern: RR 1.21 (95%KI 0.69, 2.12), n= 445, 3 RCTs	siehe S. 218

## Anhang 6.7 Stufe 5 bei Erwachsenen und Stufe 6 bei Kindern und Jugendlichen

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Lai T. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with <b>persistent</b>	2014/03	8	Behandlungseffekt und Sicherheit <b>1. Rate der Asthmaexazerbationen:</b> high, 5 RCTs <b>2. UAW:</b> moderate, 4 RCTs 3. Reduktion der ICS-Dosis	EP1: Exazerbationen in Studien unterschiedlich definiert, inhaltliche Heterogenität - EP2: Effektschätzer schließt Null-Wert ein	1. The data showed that omalizumab-treated patients experienced significantly lower rates of clinically significant asthma exacerbations compared with patients who received a placebo during the stable phase (0.45 vs 0.64; p 5 0.007), and the relative risk (RR) was 0.69 [0.53, 0.90].	- Langzeit-Effektivität (52 Wochen) - persistierendes unkontrolliertes moderates bis schweres Asthma



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p><b>uncontrolled allergic asthma:</b> a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2015;5:8191. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25645133">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25645133</a></p>			<p><b>4. AQLQ</b> moderate., 2 RCTS  <b>5. Asthma symptom score:</b> low, 2 RCTS            6. Lungenfunktion            7. Ende der Steroidreduktionsphase  <b>8. schwere UAW:</b> 4 RCTS, moderate</p>	<p>- EP4: kleine Fallzahl            - EP5: Zwei Studien mit je Symptomerfassung Tag oder Nacht, kein Pooling, eine Open-Label-Studie            - EP 8: kleine Eventrate bei recht hoher Fallzahl</p>	<p>&gt;&gt; Jugendliche und Erwachsene: 0.65 [0.56, 0.76], p=0.00001            &gt;&gt; Kinder: 0.41 [0.29, 0.58], p=0.00001            2. Patienten, die mit Omalizumab behandelt wurden, haben ähnlich viele unerwünschte Nebenwirkungen (UAW) gezeigt wie Patienten in der Placebogruppe (RR 0.97, 95% CI [0.93, 1.01]; p = 0.11; I<sup>2</sup> = 3%, p = 0.38).            &gt;&gt; Jugendliche und Erwachsene: 0.99 [0.93, 1.07], p=0.54            &gt;&gt; Kinder: 0.91 [0.75, 1.12], p=0.06            8. Die Inzidenz schwerer UAW war in der mit Omalizumab behandelten Patientengruppe etwas niedriger ausgeprägt als in der Placebogruppe (RR 0.55, 95% CI [0.37, 0.82]; p = 0.003; I<sup>2</sup> = 0%, p = 0.70).            4. At 52 weeks, AQLQ scores (≥1.5 points from baseline) favored omalizumab RR 2.08, 95% CI [1.03, 4.20]; p =0.04.            &gt;&gt; Jugendliche und Erwachsene: 2.08 [1.03, 4.20], p=0.04            &gt;&gt; Kinder: k.A.            5. With regard to asthma symptoms and lung function, descriptive analysis methods were utilized, as most of these data were unavailable or unsuitable for analysis. Two RCTs demonstrated greater reductions in asthma symptom scores than placebo.</p>	<p>- Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet  <u>Auswertungszeiträume:</u>            - stable steroid phase and steroid-reduction phase            - Omalizumab als Add-on zu ICS oder oralen Kortikosteroiden            - Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen siehe Tabelle 3, Seite 5 (Risk of Bias, Alter, Schweregrad, Intervention etc)            → 2 der eingeschlossenen Studien auch in Normansell 2015 (ID 25390) eingeschlossen: Lanier 09, Busse 11; Buhl 02 in 25390 ausgeschlossen, hier nicht)            - Symptome nur narrativ dargestellt, 2 Studien eingeschlossen, kein Pooling erfolgt</p>
<p>Rodrigo GJ. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of <b>asthmatic children and adolescents</b>. Pediatr Allergy Immunol 2015;26(6):551-6. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25963882">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25963882</a></p>	2015/01	6	<p><b>1. Anzahl der Patienten mit einer Asthmaexazerbation</b> - moderate, 3 RCTS            - Asthmaexazerbationen, die Hospitalisierung bedürfen            - Mittlere Exazerbationen pro Patient            2. Herabdosieren von Steroiden (oral, inhalativ oder beides)  <b>3. schwere UAW</b>- 3 RCTS            4. FEV1            5. Peak Flow            6. Notfallmedikation  <b>7. Asthmasymptome:</b> 2 RCTS  <b>8. gesundheitsbezogenen LQ</b> - na  <b>9. UAW</b> - 3 RCT</p>	<p>- alle EP: Limitation im RoB            - EP3: Effektschätzer schließt Nullwert ein            - EP9: Effektschätzer schließt Nullwert ein</p>	<p>1. Die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit moderatem bis schwerem persistierendem allergischem Asthma mit mindestens einer Exazerbation unter Therapie mit Omalizumab war im Vergleich zur Placebogruppe niedriger (26.7% vs. 40.6%, NNTB = 7, 95% CI 5-11; RR= 0,69; 98% CI 0,59-0,80, I<sup>2</sup>=0).            Auch die Anzahl von Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, war in der Interventionsgruppe seltener als in der Placebogruppe (2.0 % vs, 4.7%, NNTB = 36, 95%, CI. 21-215, RR= 0,35; 95%CI 0,2-0,64, I<sup>2</sup>=29%).            3.. Schwere unerwünschte Wirkungen traten in der Interventionsgruppe etwas seltener auf als in der Placebogruppe (5,2% vs 5,6%, RR = 1,02 [CI 0,96-1,09] p=0,50, I<sup>2</sup>=9).            7. Patienten, die Omalizumab erhielten, zeigten gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Verbesserung der Symptome (-0,57 vs. -0,45; MD 0,12, 95%</p>	<p>Omalizumab bei moderatem bis schweren persistierendem allergischem Asthma (Kinder und Jugendliche)            - Metaanalysen nur für primäres Outcome dargestellt            - Post-hoc-Subanalysen zu Studiendauer vorhanden            → alle eingeschlossenen Studien auch in 25390 eingeschlossen, dort jedoch keine kinderspezifische Auswertung</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>CI 0,04-0,20; p=0,005, I<sup>2</sup>=0; n= 1047).</p> <p>8. keine Metaanalyse dargestellt</p> <p>9. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von UAW allgemein zwischen mit Omalizumab und Placebo behandelten Patienten (76,3% vs 74,2%, RR=1,02; 95%CI 0,96-1,09; p=0,5, I<sup>2</sup>=9, n=1381).</p>	
<p>Normansell R. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003559.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882</a></p>	2013/06	10	<p>steroidstabile Phase</p> <p><b>1. Asthmaexazerbationen</b></p> <p><b>1.1 Anzahl von Patienten mit einer Exazerbation</b> - moderate, 10 RCTs</p> <p><b>1.2 Anzahl von Patienten mit schwerem Asthma und einer Exazerbation</b> - moderate, 2 RCTs</p> <p><b>1.3 Anzahl von Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma und einer Exazerbation</b> - moderate, 7 RCTs</p> <p><b>2. Mortalität</b> - low, 9 RCTs</p> <p><b>3. Hospitalisierungen:</b> moderate, 4 RCTs</p> <p>4. <b>schwere UAW</b>-moderate, 15 RCTs</p> <p>5. Reduktion von Steroiden (inhalativ, oral, beides) Sekundär</p> <p>6. <b>Asthmasymptome</b> - low, 9 RCTs</p> <p>7. <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>, 6 RCTs</p> <p>8. Notfallmedikation</p> <p>9. Lungenfunktion i.F.v. FEV1/PEF</p> <p><b>10. UAW</b>, 14 RCTs</p> <p>11. Therapieabbrüche</p>	<p>- Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt</p> <p>- EP6: kein Pooling für Symptome Scores erfolgt weil ausgeprägte Heterogenität</p>	<p>1. Die Behandlung mit subcutanem Omalizumab führte in der steroidstabilen Phase zu einer Reduktion der Chance für eine oder mehrere Exazerbationen im Vergleich zur Placebogruppe (OR 0.55, 95% CI 0.46 to 0.65; 10 Studien, n= 3261).</p> <p>→ je schwerer die Erkrankung, desto unsicherer der Effekt des Omalizumab:</p> <p>- moderates bis schweres Asthma + ICS-Therapie: (OR 0.50, 95% CI 0.42 to 0.60; 7 studies, 1889 participants)</p> <p>- schweres Asthma + ICS-Therapie: (OR 1.00, 95%CI 0.50 to 1.99; 2 studies, 277 participants)</p> <p>- schweres Asthma + ICS + orale Steroide: (OR 1.65, 95% CI 0.66 to 4.13; 1 study, 95 participants).</p> <p>2. No significant difference between subcutaneous omalizumab and placebo with respect to mortality was observed (OR 0.19, 95%CI 0.02 to 1.67).</p> <p>3. Hinsichtlich der Häufigkeit von Hospitalisierungen in der steroidstabilen Phase wird der Therapie mit Omalizumab (0,5%) im Vergleich zu Placebo (3%) ein signifikanter Nutzen zugesprochen (OR 0.16, 95%CI 0.06 to 0.42; 4 studies, n=1824).</p> <p>4. Patienten, die Omalizumab erhielten, zeigten signifikant weniger schwere UAW als Patienten, die ein Placebo erhalten (OR 0.72, 95% CI 0.57 to 0.91; I<sup>2</sup>=7%, n=5713).</p> <p>6. Treatment with omalizumab generally improved asthma symptom scores in both steroid stable and steroid reduction phases. In view of the heterogeneity among different approaches to assessing symptom scores, we have avoided statistical aggregation of these data.</p> <p>7. Significantly greater improvement in the overall Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) favoured omalizumab (MD 0.31, 95%CI 0.23 to 0.39; 2981 participants), but this finding did not reach the validated clinically relevant effect size of 0.5.</p>	<p>Effektivität von Omalizumab bei Erwachsenen und Kindern</p> <p>- steroidstabilen Phase und Phase des Steroidausschleichens</p> <p>- Ergebnisse <u>Steroidausschleiphase</u> bei Bedarf extrahierbar</p> <p>- auch Analysen zu iv- und venöser Gabe vorhanden</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>- Alter</p> <p>- Schweregrad</p> <p>- Studienmedikation</p> <p>- Einschlusskriterien der Studien</p> <p>- Medikationsdauer</p> <p>- Alter nicht durchgeführt:</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>10. In terms of all adverse events, no significant difference was seen between subcutaneous omalizumab and placebo (OR 0.92, 95%CI 0.81 to 1.06, I<sup>2</sup>=22%, 5167 participants).</p> <p>- kein vordefinierter EP des SR: Participants' global asthma control was significantly better when taking omalizumab than placebo (OR 2.12, 95%CI 1.67 to 2.68; 4 studies, 1136 participants; I<sup>2</sup> = 69%).</p>	
<p>Normansell R. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD003559.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414989">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414989</a></p>	2013/06	10	<p><u>Steroid-Ausschleichphase Phase</u> 1. Asthmaexazerbationen 1.1 Anzahl von Patienten mit einer Exazerbation: 4 RCTs, moderate 6. Asthmasymptome: 2 RCTs, low 7. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 1 RCT 8. Notfallmedikation 9. Lungenfunktion i.F.v. FEV1/PEF 11. Therapieabbrüche</p>	<p>EP1: häufig unklares Bias-Risiko EP6 und 7: häufig unklares Bias-Risiko, niedrige Fallzahl</p>	<p><u>Steroid-Ausschleichphase Phase</u> 1. During the steroid tapering phase, participants treated with subcutaneous omalizumab were less likely to experience an asthma exacerbation compared with those treated with placebo (OR 0.46, 95% CI 0.36 to 0.59; four trials, 1631 participants). &gt;&gt; Again, we were less certain of the benefit of omalizumab when the data from participants with severe asthma were considered alone (OR 0.59, 95% CI 0.30 to 1.16). 6. nicht gepoolt, in 2 Studien berichtet, heterogene Ergebnisse 7. 1 Studie (unpublizierte Daten): Overall change was 0.68 (SD 1.02) for omalizumab versus 0.26 (SD 0.96) for placebo. A greater number of participants in the omalizumab group (16%) than in the placebo group (5.9%) also reported clinically relevant improvement in their overall quality of life (P &lt; 0.05). ungeplanter Endpunkt: Asthmakontrolle: Moderate to severe participants in two studies were more likely to rate treatment as good or excellent when treated with omalizumab than with placebo (OR 2.72, 95% CI 2.04 to 3.62; two studies, 842 participants).</p>	<p>Daten zur Sicherheit nicht differenziert nach: - steroidstabile Phase - Steroid-Ausschleich-Phase</p>
<p>Norman G. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess</p>	2011/10	10	<p><u>Erwachsene</u> <b>1. klinische signifikante Exazerbation:</b> moderate, 5 RCTs <b>2. Asthmasymptome:</b> moderate, 3 RCTs 3. klinisch signifikante schwere Exazerbation 4. Notfallmedikation <b>5. Mortalität:</b> moderate, 3 RCTs</p>	<p>kein Pooling erfolgt <u>Erwachsene:</u> EP 1/2/7/9: Heterogenität der eingeschlossenen Studien hoch, damit sinkt auch Präzision der Ergebnisse, Abwertung nur in einem Item EP 5: Studien nicht genug power für Mortalitätsanalyse</p>	<p><u>Erwachsene und Jugendliche ≥12 J.</u> 1. There is evidence from RCTs, one of which had a low risk of bias, that omalizumab reduces the total rate of CS (clinically significant) exacerbations, including CSS (severe) exacerbations, in the licensed adult population. 2. In RCTs there was evidence of a statistically significant benefit of omalizumab on symptom scales in the three licensed population groups in adults (INNOVATE, EXALT and IA-04-EUP) and also in the supportive SOLAR and Hanania et al. trials; the studies of</p>	<p>nur Kapitel 3 bearbeitet: klinische Effektivität - Kosten nicht ausgewertet - Omalizumab sc - Kinder ≥ 6a - auch retrospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen - für UAW zusätzlich die Daten von EMA und FDA bearbeitet - kein Pooling erfolgt - Informationen aus Reviews zu</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
2013;17(52):1-342. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24267198">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24267198</a>			6. Gebrauch oraler Corticosteroiden (steroidsparender Effekt) <b>7. UAW und schwere UAW:</b> moderate, 9 RCTs 8. Therapieabbrüche <b>9. gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 RCTs</b> 10. Hospitalisierungen <u>Kinder</u> <b>1. klinische signifikante Exazerbation:</b> moderate, 1 RCT <b>2. Asthmasymptome:</b> moderate, 1 RCT 3. klinisch signifikante schwere Exazerbation 4. Notfallmedikation 5. Mortalität 6. Gebrauch oraler Corticosteroiden (steroidsparender Effekt) 7. UAW und schwere UAW: 2 RCTs 8. Therapieabbrüche <b>9. gesundheitsbezogene Lebensqualität:</b> moderate, 1 RCT 10. Hospitalisierungen	<u>Kinder:</u> EP1/2/9: nur ein RCT, niedrige Fallzahl	Bardelas et al. and Ohta et al. showed non-significant benefits. 5. Six RCTs assessed mortality; three of these (including IA-05 trial in children only) reported no deaths, whereas the remaining three reported a total of six deaths (one in the omalizumab group and five in the comparator group). RRs were calculated for three RCTs, none of which showed statistically significant treatment differences. Six observational studies reported mortality rates; there were a total of 13 deaths, with all-cause mortality rates ranging from 0% to 2.5% in the individual studies These rates were slightly higher than those for the omalizumab arms of the RCTs (0% to 0.71%). 7. Adverse event rates and serious adverse events in adults and adolescents were generally similar between treatment groups. Two RCTs in adults and adolescents showed statistically significant higher rates of adverse events in patients exposed to omalizumab (RR 1.25; 95% CI 1.05 to 1.50; and RR 1.14; 95% CI 1.01 to 1.28). 10. Studies in the adult licensed population showed statistically significant evidence of benefit on the AQLQ. Supporting this, the Hanania et al. trial also showed a statistically significant benefit. <sup>33</sup> <u>Kinder &lt; 12J.</u> 1. The evidence of efficacy in the licensed paediatric population came from a single a priori but underpowered subgroup of a good-quality double-blind RCT. This showed that omalizumab significantly reduced total exacerbations, a benefit sustained during a subsequent steroid-sparing phase of the trial. 2./10. There was no evidence of significant treatment effects on measures of symptom control and QoL in the randomised study in the licensed population. 7. There was also very limited evidence pertaining to the safety of omalizumab in children; the FDA documentation did not indicate any differences from the adult safety profile.	UAW und schweren UAW berichtet, nicht extrahiert (analog umbrella review) Darstellung von schweren UAW: - Anaphylaxie, Maligne Erkrankungen, arterielle Thrombosen  <b>Überschneidungen zu Cochrane Review Normansell 2015 (ID 25390):</b> - zwei zusätzliche RCTs: in Normansell 2015 (ID 25390) mit Ausschlussgründen dokumentiert: Bousquet 2010 (EXALT): A comparison between different clinical measures Hoshino 2012: Open label study

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Powell C. <b>Mepolizumab versus placebo</b> for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD01083 4. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266</a>	2014/11	11	<u>intravenöse Gabe</u> 1. <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität alle Dosierungen (AQLQ)</b> - low, 2 RCTs 2. <b>Anzahl der Pat. mit einer oder mehr Asthmaexazerbationen</b> - low, 4 RCTs 2.1 <b>bei 75 mg</b> - moderate, 2 RCTs 2.2 <b>bei 250mg</b> - moderate, 1 RCT 2.3 <b>bei 750 mg</b> - moderate, 1 RCT 3. <b>schwere UAW</b> - moderate, 5 RCTs 4. Lungenfunktion: PEF/FEV1 5. <b>Asthmasymptome</b> - <b>bei 75 mg</b> - moderate, 2 RCTs - bei 250 mg: - bei 750 mg: low, 4 RCTs 6. <b>UAW</b> - n.n., 6 RCTs 7. Eosinophile in Blut, Sputum, Bronchiallavage	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet - EP5: Heterogenität der Studien je nach Dosis des Mepolizumab unterschiedlich, bei 75mg und 750 mg am stärksten ausgeprägt - bei 750mg überdeckt KI positive Effekte beider Interventionen, zusätzlich weite KI - abgesehen von einer Studie alle eingeschlossenen von (Glaxo)SmithKline gefördert, verhältnismäßig kleine Studiengrößen zu neuem Medikament--> ggf. zusätzliches downgrade für Publication bias (durch Cochrane nicht erfolgt)	<b>i.v.-Gabe</b> 1. Die iv-Gabe von Mepolizumab bei Patienten mit Asthma verbessert die Lebensqualität (AQLQ) im Vergleich zur Gabe von Placebo nicht signifikant (MD 0.21, 95% CI - 0.01 to 0.44; n = 682). 2. Four studies reported the number of patients experiencing an exacerbation. Analysis, which used a random-effects model, did not show a significant difference between IV mepolizumab and placebo (Risk Ratio 0.67, 95%CI 0.34 to 1.31; n = 468, I <sup>2</sup> = 59%). 2.1. Bei einer Dosis von 75 mg Mepolizumab iv bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma kommen klinisch relevante Exazerbationen (systemische CS, RST- besuche, Hospitalisierungen) im Vergleich zur Placebogruppe halb so häufig vor (rate ratio 0.52, 95% CI 0.43 to 0.64; n = 690). 2.2/2.3. Für die Dosierung von 250 mg (rate ratio 0.61, 95% CI 0.46 to 0.81; n = 307) und 750 mg Mepolizumab (rate ratio 0.48, 95% CI 0.36 to 0.64; n = 311) zeigen sich in Einzelstudien ähnliche Ergebnisse. 3. Bei Patienten, die Mepolizumab iv erhalten, treten signifikant seltener schwere UAW auf als bei Patienten, die Placebo erhalten (RR 0.49, 95% CI 0.30 to 0.80; n=1441; I <sup>2</sup> =0%). 5. There were no significant differences between IV mepolizumab at 250 mg or 750 mg and placebo using an asthma symptom score or the JACQ, but there was a significant difference between 75 mg and placebo (MD -0.30, 95% CI -0.55 to -0.04; n=690), although test for subgroup difference was again non-significant (Chi <sup>2</sup> =0.81,df=2,P=0.67, I <sup>2</sup> =0%). 6. Narrative Zusammenfassung der UAW: siehe Seite 15f. im Volltext	Kinder und Erwachsene gemeinsam - <u>geplante Subgruppen</u> : Alter, Eosinophile, Dosis der Intervention, HRQoL, Symptome >> there was no separate reporting of results in adolescents, so we have insufficient evidence to undertake a subgroup analysis based on age.  Eingeschlossene Studien: Leckie 2000, Büttner 2003, Flood-Page 2003, Flood-Page 2007, Nair 2009, Orlega 2014, Haldar 2009, Pavord 2012 >> aktuellerer Suchzeitraum als Liu 2013 (ID 25803) , Unterschiede zu ID 25803: - LQ: alle Dosierungen gemeinsam betrachtet - JACQ: Ortega mit eingeschlossenen - Anzahl der Menschen mit einer oder mehr Exazerbationen vs Rate von Exazerbationen hier Ortega eingeschlossen (in ID 25803)
Powell C. <b>Mepolizumab versus placebo</b> for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;7:CD01083 4.	2014/11	11	<u>subcutane Gabe</u> 1. <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität alle Dosierungen</b> - moderate, 1RCTs 2. <b>Anzahl klinisch signifikanter Exazerbationen</b> - moderate, 1CTs 3. <b>schwere UAW</b> - moderate, 5 RCTs 4. Lungenfunktion: PEF/FEV1	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet	<b>s.c.-Therapie Mepolizumab vs. Placebo:</b> 1. Verbesserung der LQ (SGRQ) unter Mepolizumab s.c.: (MD -7.00, 95% CI -10.19 to -3.81; n = 385; 1 Studie, moderate) 2. Mepolizumab s.c.senkt die Rate klinisch relevanter Exazerbationen:(rate ratio 0.47, 95%CI 0.35 to 0.63;n=385;1 study, moderate) 3. schwere UAW nicht für sc berichtet 5. signifikante Verbesserung des Symptomscores bei s.c.-Gabe: (MD -0.44, 95% CI -0.64 to -0.24; n = 385;	

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266</a>			<b>5. Asthmasymptome: low, 1 RCT</b> <b>6. UAW</b> - n.n., 6 RCTs 7. Eosinophile in Blut, Sputum, Bronchiallavage		1 study, low); less than the minimal clinically important difference of – 0.5 units (keine Differenzierung für Dosierungen erfolgt) 6. Narrative Zusammenfassung der UAW: siehe Seite 15f. im Volltext	
Liu Y. <b>Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.</b> PLoS One 2013;8(3):e59872  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544105">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23544105</a>	2013/01	8	1. Eosinophile im Blut 2. Eosinophile im Sputum 3. FEV1 4. PEF <b>5. Rate der Asthmaexazerbationen:</b> moderate, 4 RCTs <b>6. Asthmakontrolle (JACQ):</b> moderate, 3 RCTs <b>7. asthmaspezifische Lebensqualität:</b> moderate, 2 RCTs	- keine prädefinierten Einschluss/Ausschlusskriterien EP 5: ausgeprägte Heterogenität, unterschiedliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien machen diese ggf. erklärlich EP 6: Effektschätzer schneidet Nullwert knapp EP 7: Effektschätzer schneidet zwar Nullwert nicht, aber Fallzahl < 400	5. Analysis of 4 studies showed a higher proportion of patients in the placebo group (173 of 324; 53.4%) had exacerbations during the study period, compared with the mepolizumab group (91 of 310; 29.3%). From the pooled analysis, mepolizumab treatment was associated with significantly decreased risk of exacerbation (OR 0.30, 95%CI 0.13 to 0.67, P = 0.004; I2= 62%, P = 0.05, n= 634). 6. The pooled analysis showed mepolizumab was associated with a non-significant improvement in scores on the JACQ (MD -0.21, 95% CI -0.43 to 0.01, P = 0.06, I2 = 0%, P = 0.85, n=391). 7. Findings from the meta-analysis showed a greater improvement was observed in the AQLQ score in the mepolizumab group as compared with the placebo group (MD 0.26, 95% CI 0.03 to 0.49, P = 0.03, I2 =0%, P = 0.35, n= 372). - Safety nicht analysiert, lediglich narrative Darstellung: "Mepolizumab was well tolerated. Some serious adverse events reported such as cerebrovascular disorder, asthma exacerbation and gastrointestinal disturbance were not considered by the investigators to be related to study medication. The common adverse events were as follows: headache, chest pain, facial flushing, erectile or ejaculatory dysfunction, rash, conjunctivitis, fatigue, upper respiratory tract infection, rhinitis, bronchitis, sinusitis, viral infection, injury, nausea, and pharyngitis."	zurückgestellt: Powell et al. hat aktuellere Suchzeitraum, aktuellere Studien in die Synthese einbezogen und mehr AMSTAR-Kriterien erfüllt - iv-Applikation in unterschiedlichen Dosierungen - nur Mittelwert des Alters aus einzelnen Studien angegeben, nicht klar, ob für Kinder und Erwachsene - verschiedene Asthmaschweregrade eingeschlossen <b>Subgruppenanalyse:</b> - Anzahl der Teilnehmer - Form des Asthma - Dosierung Mepolizumab - Follow-up-Zeit <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - Qualität im JADAD-Score ≥ 4 <b>Eingeschlossene Studien:</b> Leckie et al, Büttner, Flood-Page PT, Flood-Page P, Nair et al, Haldar et al, Pavord et al
Luo J. The Efficacy and Safety of <b>Antiinterleukin 13</b> , a Monoclonal Antibody, in Adult Patients With Asthma: A Systematic Review	1946-2015/06	8	<b>1. Asthmaexazerbationen</b> - low, 4 RCTs <b>2. UAW</b> - moderate, 9 RCTs 3. Anzahl Eosinophile 4. Lungenfunktion (FEV1) 5. FeNO <b>6. ACQ</b> - low, 4 RCTs <b>7. Notfallmedikation (SABA)</b>	- EP 1: niedrige Eventrate bei mäßiger Fallzahl, hohes I <sup>2</sup> -EP2: Effektschätzer schließt Nullwert ein - EP 6 nur narrativ ausgewertet, unterschiedliche	1. Patienten mit Asthma unterschiedlichen Schweregrades, die ein Antiinterleukin-13 erhalten, haben im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhalten ein niedrigeres relatives Risiko Exazerbationen zu erleiden (RR = 0.55 ;95% CI: 0.31–0.96; z=2.10, P=0.04). 2. Die Inzidenz von UAW bei den mit Antiinterleukin-13 behandelten Patienten unterscheidet sich nicht signifikant von den mit Placebo behandelten Patienten (RR 1.00, 95% CI: 0.91–1.10, z=0.00, P=1.00).	Anti-IL13-Antikörper bei schwerem Asthma (Stufe 5?) - jeweils nur Outcomes für alle Anti-IL-13-Medikamente gepoolt dargestellt. In der Studie wird auch differenziert ausgewertet nach: - Lebrikizumab - GSK679586

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(6):e2556  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26871775">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26871775</a>				EP 4: nur narrativ ausgewertet	6. Four trials with 3 different antiinterleukin 13 antibodies reported ACQ scores. However, a similar outcome was identified that antiinterleukin 13 could not significantly improve asthmatic symptoms though ACQ scores were slightly decreased after antiinterleukin 13 treatment.	- Tralukinumab (CAT-354) - IMA-638 - IMA-026 --> dann jeweils nur geringe Fallzahlen

### Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Kapitel	Bewertung (je nach Studientyp)	Extraktion
Hanania NA. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(8):804-11. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.	Med Therapie	- in Normansell 2015 eingeschlossen <b>dortige Bewertung:</b> - Random sequence generation (selection bias): Low risk - Allocation concealment (selection bias): Low risk - Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes Low risk - Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes Low risk - Selective reporting (reporting bias): Unclear risk	<b>Fragestellung:</b> - assess the potential of fractional exhaled nitric oxide (FE(NO)), peripheral blood eosinophil count, and serum periostin as biomarkers of Th2 inflammation and predictors of treatment effects of omalizumab. <b>Methodik:</b> - patients (aged 12-75 yr) with uncontrolled severe persistent allergic asthma. - Analyses were performed evaluating treatment effects in relation to FE(NO), blood eosinophils, and serum periostin at baseline - Patients were divided into low- and high-biomarker subgroups. - Treatment effects were evaluated as number of protocol-defined asthma exacerbations during the 48-week treatment period (primary endpoint). <b>Ergebnisse:</b> - 850 patients were enrolled. - Data available from 394 (46.4%), 797 (93.8%), and 534 (62.8%) patients for FE(NO), blood eosinophils, and serum periostin, respectively. - After 48 weeks of omalizumab, reductions in protocol-defined exacerbations were greater in high versus low subgroups for all three biomarkers: - FE(NO), 53% (95% confidence interval [CI], 37-70; P = 0.001) versus 16% (95% CI, -32 to 46; P = 0.45); eosinophils, 32% (95% CI, 11-48; P = 0.005) versus 9% (95% CI, -24 to 34; P = 0.54); and periostin, 30% (95% CI, -2 to 51; P = 0.07) versus 3% (95% CI, -43 to 32; P = 0.94).

## Anhang 6.7.1 Randomisiert kontrollierte Studien: Anti-IL-5®-Antikörper

### Mepolizumab

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
Lugogo N. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. Clin Ther 2016;38(9):2058-70. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27553751">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27553751</a>	<p><b>COSMOS, Phase-IIIb-Studie</b>  <b>Design/ Intervention:</b> Multi-center, Open-label auf Basis von MENSA (n=525) und SIRIUS (n=126)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mepolizumab 100mg s.c., every 4 weeks for a total of 48 weeks</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>baseline visit: last visit in previous study,</li> <li>14 visits were completed to week 52, follow-up 12 weeks after last dose.</li> </ul> <p><b>Population:</b> ≥12years, n= 651, zuvor Placebo: n=237, zuvor Intervention n= 414,</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>completed MENSA or SIRIUS treated with ICS and another controller medication</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>study medication-related hypersensitivityreaction that led to withdrawal;</li> <li>clinically significant change in health status (might make the patient unsuitable for participation in study)</li> <li>a malignancy</li> <li>a SAE possibly related to study medication</li> <li>an alanine or aspartate aminotransferase, or alkaline phosphatase, level ≥2-fold the upper limit of normal; and/or a bilirubin level ≥1.5-fold the upper limit of normal</li> <li>pregnancy; baseline ECG values indicative of a clinically significant abnormality; a current smoker; a positive hepatitis B surface antigen result at visit 1</li> <li>use of other monoclonal antibodies or other investigational or experimental anti-inflammatory drugs</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> occurrences of AEs and SAEs  <b>Studienzeitraum:</b> 05/2013-03/2015  <b>Ort:</b> AU, EU, AM (S,Z,N), AS</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen, bis auf Eosinophile, ACQ-5, LuFu  <b>12-18-Jährige:</b> keine Fallzahl oder Subgruppenanalysen identifiziert</p> <p><b>Sicherheit</b> (ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE: 562 (86%)</li> <li>most common AE: nasopharyngitis 196 (30%), upper respiratory tract infection 101 (16%), and worsening or exacerbation of asthma 90 (14%).</li> <li>treatment related AE: 123 (19%)</li> <li>SAE:105 (16%), 94 (14%) while on treatment</li> <li>most common SAE: worsening or exacerbation of asthma 38 [6%], pneumonia 4 [&lt;1%], and atrial fibrillation 3 [&lt;1%]</li> <li>2 SAE treatment related: type IV hypersensitivity reaction (PMG), spontaneous abortion (PPG)</li> <li>discontinuation due to AE: 66 (10%)</li> <li>death: keine</li> <li>injection-site reactions: local: 29 (4%) systemic: 13 (2%), beides etwas häufiger in PPG</li> <li>Any CV-Event: 6 (3%) in PPG, 9 (2%) in PMG</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>on-treatment asthma exacerbations: 311 (48%)</li> <li>requiring hospitalization or an ED visit: 59 (9%)</li> <li>requiring hospitalization: 39 (6%)</li> <li>ACQ-5: improvements in PMG maintained</li> </ul> <p><b>Post-hoc Subgruppenanalysen</b> (ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>median OCS dose bei ehemaligen SIRIUS-Pat.: further reduced from 10 mg/d to 5.0 mg/d following 52-weeks open-label</li> </ul>	<p>Bewertung in Anlehnung an GRADE:  <b>appropriate eligibility criteria</b>  Einschätzung der Autoren?  <b>measurement of exposure and outcome</b> low  <b>control of confounding</b>  unclear, Einschätzung Autoren?  <b>Follow up</b>  low  <b>Attrition bias</b>  Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert)  - as-treated-Auswertung  <b>Reporting bias</b>  selektive Ergebnisdarstellung: low  <b>Andere Biasursachen</b>  Baseline imbalance: low  Interessenkonflikte/ Sponsoring:  GlaxoSmithKline</p>
Bel EH. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic	<p><b>Phase-III SIRIUS</b>  <b>Design/ Intervention:</b> randomized, double-blind  1:1 Mepolizumab 100mg s.c. alle 4Wo vs. Placebo</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen, bis auf Geschlecht, Exazerbationen im vergangenen Jahr  <b>12-18-Jährige:</b> keine Fallzahl oder Subgruppenanalysen identifiziert  <b>primärer EP</b></p>	<p><b>Selection bias</b>  Randomisierung: low  Allocation concealment: low</p>



Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität
<p>asthma. N Engl J Med 2014;371(13):1189-97. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vier Phasen</b> (der OCS-Therapie): optimization, induction, reduction (by 1.25 to 10 mg per day every 4 weeks), maintenance</li> <li>• <b>Follow-up:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Run-in-Phase: 3-8 Wo</li> <li>• Medikation u. Visite: 4-wöchentlich bis Wo 20; Wo 24 (Endpunkt-Messung) u. Wo 32 (Follow-up)</li> </ul> </li> <li>• <b>Population:</b> ≥ 12 y, n=185, randomisiert: n= 135</li> <li>• <b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-month of maintenance treatment with systemic CS (5 to 35 mg/d of prednisone or its equivalent)</li> <li>• eosinophilic inflammation (blood eosinophil level of ≥ 300 cells/μl 12 month before screening) or ≥ 150 cells/μl (during optimization phase)</li> <li>• high-dose ICS and additional controller.</li> </ul> </li> <li>• <b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raucher, andere respirat. oder maligne Erkrankung, Lebererkrankung, CVD, Eosinophilic Diseases, Hypersensitivität, andere Monoklonale Antikörper</li> </ul> </li> <li>• <b>Primärer EP (24 Wo):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• percentage reduction in the daily OCS-dose during weeks 20 to 24 as compared with the dose determined during the optimization phase, following categories: 90 - 100% reduction, 75 - &lt; 90% reduction, 50 - &lt; 75% reduction, &gt; 0 - &lt; 50% reduction, and no decrease in OCS-dose, lack of asthma control during weeks 20 to 24, or withdrawal from treatment</li> </ul> </li> <li>• <b>Studienzeitraum:</b></li> <li>• <b>Ort:</b> AU, EU, AM (Z,N)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OCS-Reduktion in Mepolizumabgruppe Wo 20-24: OR 2,39 (95%KI 1,25-4,56), p=0,008</li> <li>• Placebo n (%) vs. Mepolizumab n (%): 90 to 100%: 7 (11) vs. 16 (23); 75 to &lt;90%: 5 (8) vs. 12 (17); 50 to &lt;75%: 10 (15) vs. 9 (13); &gt;0 to &lt;50%: 7 (11) vs. 7 (10); No decrease in OCS-dose, a lack of asthma control, or withdrawal from treatment 37 (56) vs. 25 (36)</li> <li>• <b>sekundäre EP</b> (Placebo vs. Mepolizumab) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduction in daily OCS- dose of ≥50%: 22 (33%) vs. 37 (54%), OR 2,26 (96%KI 1,10;4,65)</li> <li>• Reduction in daily OCS- dose to a level ≤5 mg: 21 (32%) vs. 37 (54%); OR 2.45 (95%KI 1.12;5.37)</li> <li>• Reduction of 100% in OCS dose: nicht sign.</li> <li>• jährliche Exazerbationsrate: 2,21 vs. 1,44 (rate ratio, 0.68; 95% CI, 0.47; 0.99; P = 0.04)</li> <li>• ACQ-5-Verbesserung: unter Mepolizumab ab Wo 2</li> <li>• LQ-Verbesserung: unter Mepolizumab in Wo 24</li> </ul> </li> <li>• <b>Subgruppenanalysen</b> (ausgewählt)</li> <li>• <b>Sicherheit</b> (Placebo vs. Mepolizumab) <ul style="list-style-type: none"> <li>• non-asthma related AE: 91% vs. 83%</li> <li>• most common AE: Kopfschmerz und Nasopharyngitis</li> <li>• treatment related AE: 18% vs 30%</li> <li>• SAE: 18% vs. 1%</li> <li>• most common SAE: Exazerbationen mit Hospitalisierung, Pneumonie</li> <li>• 4 SAE treatment related</li> <li>• discontinuation due to AE: 5% vs 4%</li> <li>• death: 1 in Placebogruppe</li> <li>• injection-site reactions: 2 vs. 4 (absolut)</li> <li>• systemische reaktionen: 3 vs 4 (absolut)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Biasrisiko</b> high/unclear/low</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: high</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: low</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: Interessenkonflikte/ Sponsoring: GlaxoSmithKline</p>

### Post-hoc Subgruppenanalysen

Zitat	Jahr	Kommentar
Shimoda T. Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. Allergol Int 2017.	2017	- zurückgestellt <b>MENSA</b> - japanische Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma

Zitat	Jahr	Kommentar
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28110896">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28110896</a>		
<p>Magnan A. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. <i>Allergy</i> 2016;71(9):1335-44.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27087007">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27087007</a></p>	2016	<p><b>MENSA und SIRIUS</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> evaluate the effect of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma who had previously been treated with omalizumab and who had participated in MENSA (mepolizumab as adjunctive therapy in patients with severe asthma) or SIRIUS (steroid reduction with mepolizumab study)</p> <p><b>Population:</b> n= 711; 576 (MENSA); 135 (SIRIUS)</p> <p><b>ausgewählte EP:</b></p> <p><u>MENSA:</u> prior omalizumab: Mepolizumab vs. Placebo relative rate of exacerbations reduced (57%) not prior omalizumab: Mepolizumab vs. Placebo relative rate of exacerbations reduced (47%)</p> <p><u>SIRIUS:</u> previously omalizumab vs. no omalizumab: had a similar OCS reduction following mepolizumab previously omalizumab vs. no omalizumab: proportion of patients with no decrease in OCS use, lack of asthma control, or early withdrawal was higher</p> <p><b>Sicherheit:</b> incidence of AEs and serious AEs: comparable between subgroups</p>
<p>Ortega HG. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. <i>Lancet Respir Med</i> 2016;4(7):549-56.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177493">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177493</a></p>	2016	<p><b>MENSA und DREAM</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> analysis of the relationship between baseline blood eosinophil counts and efficacy outcomes after treatment with mepolizumab.</p> <p><b>Population:</b> n=1192 (as-treated-Analyse)</p> <p><b>Ausgewählte EP:</b> rate of mean exacerbations per person per year: was reduced from 1,91 with placebo to 1,01 with mepolizumab (47% reduction; rate ratio [RR] 0,53; 95% CI 0,44;0,62, p&lt;0,0001). Exacerbation rate reductions (baseline eosinophil <math>\geq</math> 150 cells/<math>\mu</math>L): mepolizumab vs placebo: 52% (RR 0,48; 95%KI 0,39;0,58) Exacerbation rate reductions (baseline eosinophil <math>\geq</math> 500 cells/<math>\mu</math>L): mepolizumab vs placebo: 70% (RR 0,30; 95%KI 0,23;0,40) improvements in quality of life, and ACQ-5 across all blood eosinophil thresholds (unterhalb der klinisch relevanten Grenze)</p>
<p>Ortega H. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. <i>Ann Am Thorac Soc</i> 2014;11(7):1011-7.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24983709">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24983709</a></p>	2014	<p><b>DREAM</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> identify distinctive patient characteristics within subgroups of a well-characterized severe asthma population at risk for exacerbations and to determine the treatment response within each subgroup</p> <p><b>Methodik:</b> Cluster-Analyse, to find clusters in the study subjects who had similar baseline characteristics and to maximize treatment differences across subgroups for mean yearly exacerbation rate ratio</p> <p><b>ausgewählte EP:</b></p> <p>Cluster 1: Feature: relative low level of blood eosinophils (90 cells/<math>\mu</math>l), reduction of exacerbations: 12% (mepolizumab vs. placebo)</p> <p>Cluster 2: Feature: low airway reversibility of 11% (5–14%), reduction of exacerbations: 53% (mepolizumab vs. placebo)</p> <p>Cluster 3: Feature: higher level of reversibility, with a mean value of 28.7% and a BMI of 25.3 kg/m<sup>2</sup>; reduction of exacerbations: 36% (mepolizumab vs.</p>

Zitat	Jahr	Kommentar
		placebo) Cluster 4: Feature: higher airway reversibility (mean, 28.3%) and obesity (BMI, 33.9 kg/m <sup>2</sup> ); reduction of exacerbations: 67% (mepolizumab vs. placebo)
Prazma CM. Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. Thorax 2014;69(12):1141-2. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24834924">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24834924</a>	2014	<b>DREAM</b> <b>Fragestellung:</b> Comparison of population demographics, medical conditions and efficacy responses of the OCS-dependent group with the group not managed with daily OCS <b>Population:</b> n=188 using daily OCS, <b>Ausgewählte Endpunkte:</b> average duration of OCS: 4,1y, durchschnittliche OCS-Dosis: 17mg/d median level of blood eosinophils (280 cells/ $\mu$ l), sputum eosinophil levels similar ACQ-6: 2,5 (OCS-group) vs. 2,3 (non-OCS-group) $\geq 3$ Exazerbationen im Vorjahr: 49% (OCS-group) vs. 44% (non-OCS-group) Anzahl Exazerbationen/ Jahr: RR 0,49 (95%KI 0,35;0,70) (OCS-group) vs. RR 0,56 (95%KI 0,42;0,76) (non-OCS-group)

## Reslizumab

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
Bjermer L. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest 2016;150(4):789-98. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27056586">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27056586</a>	<b>Phase-III-Studie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisiert, doppelblind, kontrolliert,</li> <li>• n= 1025, randomisiert: n= 315</li> <li>• 1:1:1-Randomisierung (0,3mg/kg; 3,0 mg/kg; Placebo i.v. alle 4 Wo, für 16 Wo)</li> </ul> <b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 12-75y</li> <li>• inadequately controlled asthma (ACQ-7 score <math>\geq 1.5</math>), airway reversibility (<math>\geq 12\%</math> to SABA)</li> <li>• treatment: at least medium-dose ICS</li> <li>• blood eosinophils <math>\geq 400</math> cells/<math>\mu</math>L (min 1x)</li> <li>• baseline medications: LABA, LTRA, or cromolyn (stable dose for 30d prior screening, remain unchanged)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• other lung disorders or conditions; clinically relevant comorbidities (potential to interfere with the study schedule,</li> </ul>	<b>Baseline-Charakteristika:</b> weitestgehend ausgeglichen <b>Adolescents (12-17 y), in allen Gruppen jeweils: n = 5 (5%)</b> <b>Ergebnisse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• change in FEV1 over 16 weeks: improved with reslizumab 0.3 mg/kg (115 mL; P =0.0237) and 3.0 mg/kg (160 mL; P =0.0018) compared with placebo</li> </ul> <b>Sekundär:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung folgender EP in beiden Dosierungen: asthma symptoms (ACQ,19 ACQ-6, ACQ-5), ASUI20, rescue inhaler use, blood eosinophil levels</li> <li>• Verbesserung nur bei 3,0 mg/kg: AQLQ21</li> </ul> <b>Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (ausgewählt)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer EP nicht von Baseline-Eosinophilen beeinflusst</li> </ul> <b>Sicherheit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proportion of patients experienced <math>\geq 1</math> AE: 0.3 mg/kg (n=59 [57%]); 3.0 mg/kg (n=61 [59%]), placebo (n=66 [63%])</li> <li>• Treatment-related AEs: placebo: 8(8%), 3.0-mg/kg: 12 (12%), 0.3-mg/kg: 6 (6%)</li> <li>• majority of AEs were mild to moderate in severity and were self-limiting</li> </ul>	<b>Selection bias</b> Randomisierung: unklar Allocation concealment: unclear <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear <b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (relativ ausgeglichen, Gründe berichtet) ITT: high (Rand.#Auswertung) <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low <b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Teva Branded Pharmaceutical	Definition Exazerbation (1 von 4 Kriterien): - FEV1-Abfall $\geq 20\%$ - Hospitalisierung - ED-Besuch - systemische CS für 3d stat. Analyse: nur wenn min. eine Dosis erhalten klinisch relevant Verbesserung um 0,5 in: - AQLQ: nur bei 3.0 mg/kg vs. placebo (64% vs. 48%) sign. - ACQ: $\emptyset$ sign.

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
	<p>procedures or safety) hypereosinophilic syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>systemic CS 30 d prior to screening</li> <li>current smoker</li> <li>systemic immunosuppressive/ -modulating agents <math>\leq</math> 6 months prior screening.</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> FEV1 nach 16 Wo</p> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening: 2-4 Wo, Behandlung: 16 Wo (Visite alle 4 Wo), Abschlussvisite: 4 Wo nach letzter Infusion</li> <li>Ø SABA 6h, Ø LABA 12h vor Untersuchung</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b> 2011-2013, multicenter (68 Länder)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>serious AEs: not considered related to the study drug. (<i>Placebo</i>: (n=1) acute myocardial; <i>reslizumab 3.0-mg/kg group</i> (n=4): asthma exacerbation (n=2), sinusitis (n=1), and pneumonia, road traffic accident, rib fracture, and asthma exacerbation (n= 1)</li> <li>Abbruch: Placebo:10%, 0,3mg/kg: &lt; 1%, 3,0mg/kg: 6%, Hauptgrund: Exazerbationen</li> <li>ADA responses: Placebo:8%, 0,3mg/kg: 12%, 3,0mg/kg: 11%,</li> </ul>	<p>Biasrisiko high/unclear/low</p> <p>Products R&amp;D, Inc.</p>	
<p>Corren J. 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. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27018175">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27018175</a></p>	<p><b>Phase-III-Studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>randomisiert, doppelblind, kontrolliert,</li> <li>n= 869, randomisiert: n=496</li> <li>Randomisierung: 4:1 to reslizumab 3.0 mg/kg or placebo i.v. every 4 weeks (total of 4 doses)</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: 18-65 y</li> <li>asthma (ACQ-7 score <math>\geq</math>1.5)</li> <li>airway reversibility: <math>\geq</math> 12% to SABA</li> <li>inadequately controlled with at least medium-dose ICS</li> <li>baseline medications: LABA, LTRA, 5-lipoxygenase inhibitor, cromolyn (stable dose for 30d prior screening, remain unchanged)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>confounding lung disorders or conditions; clinically relevant comorbidities (potential to interfere with the study schedule, procedures or safety), hypereosinophilic syndrome</li> <li>use of systemic CS 30 days prior</li> </ul>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> ausgeglichen, außer Ethnie</p> <p><b>Ergebnisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mean change in FEV1 over 16 weeks: 255 mL (reslizumab) and 187 mL (placebo), between-group difference of 68 mL (SE<math>\pm</math>49.5; P=0.17)</li> <li>relationship between baseline blood eosinophils and change in FEV1: reslizumab positive (slope 0.0229); placebo negative (slope -0.2778)</li> <li>difference in change in FEV1 in the subgroup with eosinophils &lt; 400 cells/mL: between reslizumab (n=275) and placebo (n= 68) was 33 mL (P=0.54).</li> <li>difference in change in FEV1 in patients with eosinophils <math>\geq</math> 400/mL: between the reslizumab (n=69) and placebo (n= 13) groups was 270 mL (P=0.04).</li> </ul> <p><b>Sekundär:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>improvements in other efficacy parameters (ACQ-7, ACQ-6, FVC, and SABA use) at 16 weeks was consistent with that observed for FEV1.</li> <li>decrease in blood eosinophils observed after the first dose of reslizumab compared with placebo, maintained during the 16 weeks (treatment difference -260 cells/mL; P&lt;0.0001)</li> </ul> <p><b>Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen (ausgewählt)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>post hoc: baseline eosinophil quartiles: positive changes in</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: unclear Allocation concealment: unclear</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: unclear</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisse-valuation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (relativ ausgeglichen, Gründe berichtet) ITT: high (Rand.≠ Auswertung)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Teva Branded Pharmaceutical Products R&amp;D, Inc.</p>	<p>The interaction was tested at the significance level 0.10 using the FAS.</p> <p>post hoc analysis of FEV1, FVC, and ACQ-7 stratified by eosinophil quartile categories was also performed.</p> <p>greater proportion of patients achieved a clinically meaningful decrease in ACQ-7 score of <math>\geq</math> 0.5 at week 16 with reslizumab (71%) vs placebo (57%; P =0.01).</p>

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	<p>screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• current smoker</li> <li>• or use of systemic immunosuppressive/</li> <li>- modulating agents ≤6 months prior to screening.</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> FEV1 nach 16 Wo</p> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 3 Wo, Behandlung: 16 Wo (Visite alle 4 Wo)</li> <li>• Ø SABA 6h, Ø LABA 12h vor Untersuchung</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b> 2012-2016, USA (66 Zentren)</p>	<p>FEV1 only for the upper quartiles</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proportion of patients experienced ≥1 AE: reslizumab (55%), placebo (74%)</li> <li>• Treatment-related AEs: reslizumab (7%), placebo (16%)</li> <li>• serious AEs: reslizumab and placebo (je 4%)</li> <li>• 2 patients (reslizumab): anaphylaxis (one associated with reslizumab), without hemodynamic compromise</li> <li>• Abbruch: reslizumab (8%), placebo (12%)</li> <li>• ADA responses: reslizumab 5%</li> </ul>		
<p>Castro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015;3(5):355-66. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990</a></p>	<p><b>Phase-III-Studie</b> randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert</p> <p><b>Design/ Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Studien, n1=1486, randomisiert: n1=489; n2=1111, randomisiert n2=464</li> <li>• 3mg/kg KG i.v. oder Placebo alle 4 Wo (13 Applikationen bis Wo 48)</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> Screening (2-4 Wo), Baseline-Assessment, follow up: 90d nach Ende</p> <p><b>Population:</b> 12-75y,</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• one asthma exacerbation requiring systemic CS use for ≥ 3 days over the past 12 months before screening</li> <li>• blood eosinophil level of ≥ 400 per microliter (at screening)</li> <li>• Airway reversibility of ≥ 12% to beta-agonist administration</li> <li>• ACQ of ≥ 1.5</li> <li>• Medikation: at least medium-dose ICS</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• clinically meaningful comorbidity or other lung disorder or parasites</li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen</p> <p><b>12-18-Jährige:</b> keine Fallzahl oder Subgruppenanalysen identifiziert</p> <p><b>primärer EP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reslizumab assoziiert mit Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen: Placebo 237 (50%) vs. Reslizumab 151 (32%)</li> <li>• Events pro Patient pro Jahr: Placebo 1,81 vs. Reslizumab 0,84; rate ratio 0,46 (95%KI 0,37;0,58)</li> <li>&gt;&gt; Subgruppen: systemische CS sign., ED-Visit nicht sig.</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AQLQ und ACQ-7: sign. verbessert (&lt; 0,5, damit nicht klinisch relevant), Anzahl klinisch relevanter Besserungen höher in Reslizumab-Gruppe</li> <li>• Reslizumab assoziiert mit Verminderung der Eosinophilen im Blut</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: 1: Placebo (85%) vs Reslizumab (80%); 2: Placebo (87%) vs Reslizumab (76%)</li> <li>• most common AE: Verschlechterung des Asthmas, Nasopharyngitis,</li> <li>• treatment related AE: k.A.</li> <li>• SAE: 1: Placebo (14%) vs Reslizumab (10%); 2: Placebo (10%) vs Reslizumab (8%)</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: high</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert)</p> <p>ITT: high for safety (as-treated-Analyse), low for efficacy (ITT)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Teva Branded Pharmaceutical Products R&amp;D, Inc.</p>	<p>Erratum: 26499</p> <p>clinical asthma exacerbation: (1) use of systemic CS or an increase of ICS for ≥ 3 days (dose of CS increased by two-fold for ≥ 3 d); or (2) asthma-related emergency treatment (1 unscheduled visit to the physician's office for urgent treatment to prevent worsening of asthma symptoms, visit to ED for asthma-related treatment, or asthma-related hospitalization.</p> <p>Bestätigung von (1) oder (2) durch: one other measurement to indicate worsening clinical signs and symptoms of asthma, as follows: a decrease in (FEV1 of ≥ 20% from baseline; a decrease in the PEF-rate by ≥ 30% from baseline on 2 consecutive days; or worsening of symptoms or other clinical signs per physician evaluation of</p>

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Current smoker</li> <li>• use of systemic immunosuppressive, -modulating or biologic agents</li> <li>• Prior use of Anti-IL-5-AK</li> <li>• History of allergic reactions to or hypersensitivity to any component of the study drug</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> frequency of clinical asthma exacerbations during the 52-week treatment period</p> <p><b>Studienzeitraum:</b> 1: 4/2011-03/2014; 2: 03/2011-04/2014</p> <p><b>Ort:</b> AM(S,Z,N), EU, AFR, AU, AS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• most common SAE: k.A.</li> <li>• SAE treatment related: 2 anaphylactic reaction in reslizumab group</li> <li>• discontinuation due to AE: 1: Placebo (8/244) vs Reslizumab (4/245); 2: Placebo (9/232) vs Reslizumab (8/232)</li> <li>• death: 1 in Studie 1 in Placebogruppe</li> <li>• injection-site reactions: 1: Placebo (3%) vs Reslizumab (2%); 2: Placebo (&lt;1%) vs Reslizumab (1%)</li> <li>• Drug-related hypersensitivity:</li> <li>• Anti-drug-antibody-response: 3% in Studie 1, 2% in Studie 2; no difference compared to overall population, nicht im Detail dargestellt</li> </ul>		the event.

### Post-hoc Subgruppenanalysen

Zitat	Jahr	Kommentar
<p>Brusselle G. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> 2017;43:39-45.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28159511">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28159511</a></p>	2017	<p><b>Post-hoc-Analyse zu Castro 2015 (ID 26500)</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> determine the efficacy of reslizumab treatment in patients with Late onset (LO) asthma (cut-off <math>\geq 40y</math>) by secondary analysis of pooled data from the two replicate 52-week exacerbation studies</p> <p><b>Population:</b> n=273 with late-onset asthma (placebo, n=130; reslizumab, n=143); lower frequency of allergic disease and atopy, higher proportion of chronic sinusitis with nasal polyps.</p> <p><b>Primärer EP:</b></p> <p>Compared with placebo, reslizumab produced a 75% relative reduction in asthma exacerbations in patients with late-onset asthma (rate ratio [RR] 0.25; 95% confidence interval [CI], 0.16, 0.40), substantially larger than the reduction in earlier onset patients (RR 0.58; 95% CI, 0.44, 0.76).</p> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>Percentages of patients with at least one AE were similar in the two groups, and slightly higher with placebo than with reslizumab. most AEs (both system organ classes and preferred terms) affected similar percentages of patients with versus without LO asthma.</p>

### Benralizumab

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
FitzGerald JM. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as	<p><b>Phase-III-Studie CALIMA</b> – randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert</p> <p><b>Design/ Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Erwachsene und Jugendliche außerhalb EU: 1:1:1:</u></li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen</p> <p><b>Altersgruppe <math>\geq 12</math> to <math>&lt;18</math>:</b> Placebo 23 (5%) vs. Benralizumab 11 (3%)</p> <p><b>primärer EP</b> (für Pat. mit <math>\geq 300</math>cells/<math>\mu</math>l)</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b></p>	- Definition Exacerbation: (1) use of systemic CS, or temporary increase in a stable OCS for

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
<p>add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2016;388(10056):2128-41. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609406">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609406</a></p>	<p>30 mg s.c.: every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first 3 doses given 4 weeks apart); placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Jugendliche der EU: 1:1:</b> 30 mg Q8W (first 3 doses given Q4W) or placebo</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sreening, Randomisierung, dann 4-wöchentlich bis Woche 56, Follow-up in Wo 60.</li> </ul> <p><b>Population:</b> 12-75y, n=2505, randomisiert: n=1306</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ body weight 40 kg</li> <li>• medium- / high-dosage ICS + LABA (min. 1y)</li> <li>• ≥ 2 asthma exacerbations (systemic CS or increase in usual OCS dose within 1 y)</li> <li>• treatment of ICS+LABA with or without OCS and additional asthma controllers for 3 mo</li> <li>• screening: FEV1 &lt; 80% predicted (&lt;90% predicted for patients aged 12–17 y), post-bronchodilator reversibility ≥12% and ≥200 mL in FEV1 within 12mo, ACQ-6 ≥1,5</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• history of anaphylaxis with any biologic drug, pulmonary disease other than asthma, or a helminthic parasitic infection</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> annual asthma exacerbation rate ratio nach 56 Wo</p> <p><b>Studienzeitraum:</b> 08/2013-03/2015</p> <p><b>Ort:</b> multizentrisch (EU, AS, AM(S,Z,N))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• significant reductions in both regimes; Q4W vs placebo : 36% (rate ratio 0,64 [95% CI 0,49;0,85], p=0,0018); Q8W vs. placebo: 28% (0,72 [0,54;0,95], p=0,0188)</li> </ul> <p><b>sekundäre EP:</b>(56 Wo, Pat. mit ≥ 300cells/µl, ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptom score: Q8W vs. Placebo, sign. Verbesserung, keine Unterschiede in Q4W vs. Placebo</li> <li>• Exazerbationen, die zu ED-Visits oder Hospitalisierung führen: keine sign. Unterschiede zwischen Q4W oder Q8W zu Placebo</li> <li>• ACQ-6: Q8W: rel. Verbesserung zu Ausgangswert (beide)</li> <li>• AQLQ(S)+12: nur Q8W rel. Verbesserung zu Ausgangswert</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen</b> (ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 300cells/µl: annual asthma exacerbation rate ratio verbessert</li> <li>• geographic region and baseline asthma severity might have influence on treatment effect</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: 75%, Q4W:74%; Q8W: 75%, placebo: 78%</li> <li>• most common AE: nasopharyngitis (20%)</li> <li>• treatment related AE: Placebo:8%, Q4W:12%, Q8W:13%</li> <li>• SAE: Placebo:14%, Q4W:10%, Q8W:19%</li> <li>• most common SAE: worsening asthma (Placebo:5%, Q4W:5%, Q8W:4%)</li> <li>• 4 SAE treatment related: 1 in Q4W, 2 in Q8W, 1 Placebo</li> <li>• discontinuation due to AE: Placebo:&lt;1%, Q4W:2%, Q8W:2%</li> <li>• death: 4 (&lt;1%): je 2 in Q4W und Q8W, 2 Tote post-treatment, kein Todesfall als studienassoziiert erachtet</li> <li>• injection-site reactions: Placebo:2%, Q4W:3%, Q8W:3%</li> <li>• Drug-related hypersensitivity: alle &lt;1%</li> </ul>	<p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert)</p> <p>ITT: low</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca und Kyowa Hakko Kirin</p>	<p>3d or a single injectable dose of CS or (2) ED or urgent care centre (&lt;24h) for systemic CS or (3) inpatient hospital stay (≥24h)</p>
<p>Bleecker ER. Efficacy and safety of benralizumab for</p>	<p><b>Phase-III-Studie SIROCCO</b> (randomisiert, multizentrisch, doppelblind, Placebo-kontrolliert, 48 Wochen)</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low</p>	<p>- Verbotene Medikamente: s. App.</p>

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
<p>patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2016;388(10056):2115-27. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408</a></p>	<p><b>Design/ Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene und Jugendliche außerhalb EU: 1:1:1: 30 mg s.c.: every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first 3 doses given 4 weeks apart), placebo.</li> <li>• Jugendliche der EU: 1:1: 30 mg Q8W (first 3 doses given Q4W) or placebo</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sreening, Wo 0, dann 4-wöchentlich, dann Aufhebung Verblindung: siehe BORA (n.n publ.)</li> </ul> <p><b>Population:</b> 12-75y, n=2232, randomisiert: n=1205</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medium- / high-dosage ICS + LABA (min. 1y)</li> <li>• 2 documented asthma exacerbations (systemic CS or increase in usual OCS dose within 1 y)</li> <li>• treatment of ICS+LABA with or without OCS and additional asthma controllers for 3 mo</li> <li>• ≥ 18 y: permitted only high-dosage ICS, 12–17y: medium or high-dosage ICS</li> <li>• screening: FEV1 &lt; 80% predicted (&lt;90% predicted for patients aged 12–17 y), post-bronchodilator reversibility ≥12% and ≥200 mL in FEV1 within 12mo, ACQ-6 ≥1,5</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• history of anaphylaxis with any biologic drug, pulmonary disease other than asthma, or a helminthic parasitic infection</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> annual asthma exacerbation rate ratio nach 48 Wo</p> <p><b>Studienzeitraum:</b> 09/2013-03/2015</p> <p><b>Ort:</b> multizentrisch (AU, EU, AS, AM(S,Z,N), AFR)</p>	<p><b>Altersgruppe ≥12 to &lt;18: Placebo 23 (6%) vs. Benralizumab 11 (3%)</b></p> <p><b>primärer EP</b> (für Pat. mit ≥ 300cells/µl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 weeks: decreased significantly for both regimens ; Q4W vs. placebo: 0,55 (95% CI 0,42;0,71; p&lt;0,0001); Q8W vs. placebo: 0,49 (0,37;0,64; p&lt;0,0001)</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (Pat. mit ≥ 300cells/µl, ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• symptom score nach 48Wo: Q8W: least square MD - 0,25, 95% CI -0,45; -0,06, p=0,0118; Q4W: (-0,08, 95% CI -0,27; 0,12; p=0,4420)</li> <li>• time to first asthma exacerbation: probability reduced by 37% (HR 0,63, 95% CI 0,49;0,82; p=0,0005) for Q4W and by 40% (0,60, 95% CI 0,46;0,78; p=0,0002) for Q8W</li> <li>• Exazerbationen, die zu ED-Visits oder Hospitalisierung führen: für Q8W reduziert</li> <li>• ACQ-6: Q8W: sign. verbessert; least-squares MD - 0,29, 95% CI -0,48;-0,10; p=0,0028; Q4W: nicht sign.</li> <li>• AQLQ(S)+12: Q8W sign. verbessert 0,30, 95%KI 0,10;0,50; p=0,0036; Q4W nicht sign.</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen</b> (ausgewählt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 300cells/µl: improvement Q4W in exacerbation rate (p=0.0471); and Q8W in symptoms (p=0.0431); no other secondary EP significant</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: similar percentages for benralizumab (574 [72%] of 797) or placebo (311 [76%])</li> <li>• most common AE: worsening asthma (13%), nasopharyngitis (12%), upper respiratory tract infection (10%)</li> <li>• SAE: benralizumab (12%), placebo (14%)</li> <li>• most common SAE: worsening asthma</li> <li>• 4 SAE treatment related: 3 in Q4W vs.1 in placebo</li> <li>• discontinuation due to AE: 2% in benralizumab 1% placebo</li> <li>• death: 2 in Q4W, 1 in Q8W, 2 in placebo. 1 with post-treatment AE in Q8W</li> <li>• injection-site reactions: 3%, Q4W&gt;Q8W&gt;Placebo</li> <li>• pos. ADA-Response zu Benralizumab: 13%</li> </ul>	<p>Allocation concealment: unclear (n. beschrieben)</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluierung: unklar</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert) ITT: high (Rand. ≠ Auswertung, On treat)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low (fehlende bei NCT berichtet)</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsor: Astra Zeneca</p>	<p>- Stratifizierte Randomisierung: adult or adolescent), country (in adults) or region (within the EU and outside the EU for adolescents), and blood eosinophil counts (2:1; cut-off: 300cells/µl).</p> <p>- Definition Exacerbation: (1) use of systemic CS, or temporary increase in a stable OCS for 3d or a single injectable dose of CS or (2) ED or urgent care centre (&lt;24h) for systemic CS or (3) inpatient hospital stay (≥24h)</p> <p>- Subgruppen: regionale Unterschiede identifiziert</p> <p>Post-hoc: wenn mehr als 3 Exazerbationen im Vorjahr: siehe Publik.</p>



Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
<b>Ergebnisse der Update-Recherche – 04/2018</b>				
Ferguson GT. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2017; 5(7):568–76.	<p><b>BISE</b> (Phase-III-trial)</p> <p><b>Design:</b> randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled</p> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>run in: ICS auf Budesonid DPI umgestellt; LABA abgesetzt</li> <li>Benralizumab 30mg/ml s.c., alle 4 Wo (für 12 Wo)</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> nach Wo 16 und 20</p> <p><b>Population:</b> 18-75 y, n = 211 (mildes - moderates Asthma)</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>postbronchodilator (FEV<sub>1</sub> ≥12% at screening)</li> <li>low- to medium-dosage ICS or low-dosage ICS plus LABA fixed-combination</li> <li>prebronchodilator FEV<sub>1</sub>: &gt; 30% to 90% predicted</li> <li>≥ one of following symptoms (7 days before randomisation): daytime or night time asthma symptom score of at least 1 for ≥ 2 d, rescue SABA use for ≥2 d or night-time awakenings for ≥ 1 night</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>important pulmonary disease</li> <li>history of allergy or reaction to study drug, anaphylaxis to any biologic therapy</li> <li>helminth parasitic infection</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> change from baseline in prebronchodilator FEV<sub>1</sub> at week 12</p> <p><b>Studienzeitraum:</b> 04/2014 - 10/2015</p> <p><b>Ort:</b> multizentrisch</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> ausgeglichen, bis auch Raucher</p> <p><b>primärer EP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>change from baseline in prebronchodilator FEV<sub>1</sub> at week 12: Benralizumab greater improvement than placebo (least square MD 80 ml (95% CI 0-150; p=0.04)); Placebo: change from baseline of 0 ml; benralizumab: of 70 ml</li> </ul> <p><b>sekundäre EP</b> (ausgewählte)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>no significant differences between benralizumab and placebo groups in totalasthma symptom score, ACQ-6 Score, or AQLQ(S)+12 score (overall and domain)</li> <li>no significant least-squares mean differences: PEF (morning and evening; rescue medication use; night-time awakening)</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Exazerbationen:</b> Placebo: 2 (2%); Benralizumab: 1 (1%)</li> <li><b>AE:</b> Placebo: 49 (47%); Benralizumab: 44 (42%)</li> <li><b>Treatment related AE:</b> Placebo: 4 (4%); Benralizumab: 4 (4%)</li> <li><b>AE leading to death:</b> Placebo: 0; Benralizumab: 2 (1%)</li> <li><b>Häufigste AE</b> (jeweils Placebo vs. Benralizumab): Nasopharyngitis (jeweils 8%), Upper respiratory tract infection (jeweils 5%), Worsening asthma (3% vs. 4%), Headache (1% vs. 4%)</li> <li><b>SAE:</b> Placebo: 2% (Zervix-CA, Colonadenom); Benralizumab: 2% (Panzytopenie [57d nach letzter Dosis verstorben], Suizidversuch)</li> <li><b>Injektions-Reaktion:</b> Placebo: 3 (3%); Benralizumab: 0</li> <li><b>ADA-response:</b> Placebo: 2 (2%); Benralizumab: 14 (13%)</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low (stratifiziert nach Eosinophilenzahl)</p> <p>Allocation concealment low</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop outs beschrieben, ausgeglichen)</p> <p>ITT: low</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca</p>	
Nair P. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. <i>N Engl J Med</i>	<p><b>ZONDA</b> (randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial)</p> <p><b>Design:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>run-in: OCS adjusted to minimum dose (without</li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b></p> <p>Ausgeglichen bis auf: Geschlecht, mediane Zeit seit Asthmadiaagnose, mittlere ICS-Dosis, mediane Eosinophilenzahl</p> <p><b>primärer EP:</b></p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low (stratifiziert nach Eosinophilenzahl)</p> <p>Allocation concealment: low</p>	

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
2017; 376(25):2448–58.	<p>loss of asthma control)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>induction phase (4 wk): continued OCS-dose as in run-in</li> <li>dose-reduction phase (wk:4-24): OCS-dose reduced at regular intervals</li> <li>dose-maintenance phase: reduced OCS-dose was maintained or no further OCS received (when OCS discontinued)</li> <li>If the criteria for dose reduction were not met, the OCS-dose was returned to a previous level, which was maintained until the end of the trial.</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benralizumab s.c. 30 mg every 4 weeks;</li> <li>benralizumab s.c. 30 mg every 4 weeks for the first three doses and then every 8 weeks (with placebo administered at the 4-week interim visits; hereafter referred to as the group that received benralizumab every 8 weeks),</li> <li>placebo administered every 4 weeks.</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> 36 wks</p> <p><b>Population:</b> n= 220, <b>Erwachsene Patienten</b> (schweres Asthma)</p> <p><b>Einschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OCS for <math>\geq 6</math> months before enrollment</li> <li>OCS-dose of <math>\leq 12.5</math> mg/d baseline: eligible for a 100% dose reduction</li> <li>blood eosinophil count: <math>\geq 150</math> cells/cubic millimeter</li> <li>medium- to high-dose ICS + LABA <math>\geq 12</math> months before enrollment</li> <li>high-dose ICS + LABA <math>\geq 6</math> months before enrollment</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b> (ausgewählt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>important pulmonary disease</li> <li>Any not stable disorder</li> <li>history of allergy or reaction to study drug, anaphylaxis to any biologic therapy</li> <li>helminth parasitic infection</li> <li>significant cardiac disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Median reduction from baseline (range) — % of baseline value: <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: 25.0 (–150 to 100)</li> <li>Benralizumab (4 Wk): 75.0 (–100 to 100)</li> <li>Benralizumab (8 Wk): 75.0 (–50 to 100)</li> </ul> </li> <li>Reduktion um <math>\geq 90\%</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: n = 9 (12%)</li> <li>Benralizumab (4 Wk): n = 24 (33%)</li> <li>Benralizumab (8 Wk): n = 27 (37%)</li> </ul> </li> <li>Reduktion um <math>\geq 75\%</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: n = 15 (20%)</li> <li>Benralizumab (4 Wk): n = 38 (53%)</li> <li>Benralizumab (8 Wk): n = 37 (51%)</li> </ul> </li> <li>Reduktion um <math>\geq 50\%</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: n = 28 (37%)</li> <li>Benralizumab (4 Wk): n = 48 (67%)</li> <li>Benralizumab (8 Wk): n = 48 (66%)</li> </ul> </li> </ul> <p>OR in OCS-dose were 4.09 times (95% CI 2.22; 7.57) as high with benralizumab administered every 4 weeks as with placebo and 4.12 times (95% CI, 2.22 to 7.63) as high with benralizumab administered every 8 weeks as with placebo</p> <p><b>sekundäre EP</b> (ausgewählte)</p> <p>AER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Benralizumab (4 wks) vs. Placebo: 55% lower (marginal rate, 0.83 vs. 1.83; rate ratio, 0.45; 95% CI, 0.27 to 0.76), zugunsten Benralizumab</li> <li>Benralizumab (8wks) vs. Placebo: 70% lower (marginal rate, 0.54 vs. 1.83; rate ratio, 0.30; 95% CI, 0.17 to 0.53); zugunsten Benralizumab</li> </ul> <p>Asthmakontrolle, Symptome, QoL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>no significant differences between either benralizumab group and the placebo with regard to changes from baseline to the end of the maintenance phase in total asthma symptoms</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <p><b>AE:</b> Placebo: 62 (83%); Benralizumab (4wks): 49 (68%); Benralizumab (8wks): 55 (75%)</p>	<p>(Protokoll S. 167/428)</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: low (Protokoll S.167/428)</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop outs berichtet, ausgeglichen) ITT: low</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unclear Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Zeneca</p>	

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität Biasrisiko high/unclear/low	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Current or former smokers (≥10 py)</li> <li>• History of cancer</li> <li>• significant asthma exacerbation prior 2 wks</li> <li>• History of life-threatening asthma</li> <li>• Asthma control with OCS dose of ≤5 mg/d in run-in/OCS optimization phase.</li> <li>• ALAT or ASAT concentration ≥2.5 times the upper limit of normal confirmed during screening period</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> percentage reduction in the OCS-dose (baseline (randomization at week 0) to final dose at the end of the maintenance phase (week 28) while asthma control was maintained</p> <p><b>Studienzeitraum:</b> 04/2014 – 11/2015</p> <p><b>Ort:</b> multizentrisch</p>	<p><b>SAE (Worsening asthma most common):</b> Placebo: 14 (19%); Benralizumab (4wks): 7 (10%); Benralizumab (8wks): 7 (10%)</p> <p><b>SAE (unrelated to exacerbation):</b> Placebo: 11 (15%); Benralizumab (4wks): 6 (8%); Benralizumab (8wks): 6 (8%)</p> <p><b>Todesfälle:</b> Placebo: 0; Benralizumab (4wks): 0; Benralizumab (8wks): 2 (3%)</p> <p><b>Hypersensitivität:</b> Placebo: 1 (1%); Benralizumab (4wks): 1 (1%); Benralizumab (8wks): 2 (3%)</p> <p><b>Injektions-Reaktionen:</b> Placebo: 1 (1%); Benralizumab (4wks): 0; Benralizumab (8wks): 1 (1%)</p> <p><b>Antidrug antibodies positive:</b> 12/ 145 (8%)</p>		

### Post-hoc Subgruppenanalysen

Zitat	Jahr	Kommentar
Chippis BE. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2018.	2018	<p><b>Post-hoc-Analyse zu SIROCCO und CALIMA</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> investigate the efficacy of benralizumab by atopic status and serum IgE concentrations</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12-75 years with severe, uncontrolled asthma on high-dosage inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists</li> <li>- patients stratified: met/did not meet similar omalizumab-qualifying criteria of atopy and serum IgE 30-700 kU/L; and serum IgE-high (≥150 kU/L) or IgE-low (&lt;150 kU/L) and atopic/nonatopic</li> </ul> <p><b>Intervention:</b> 30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (first three doses Q4W), or placebo Q4W</p> <p><b>Primärer EP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benralizumab Q8W reduced exacerbations by 46% (95% CI, 26 to 61%, p=0.0002) vs. placebo for patients with ≥300 eosinophils/L who met the atopy/IgE criteria.</li> <li>- For eosinophilic patients with high or low IgE, treatment with benralizumab Q8W resulted in 42% and 43% reductions in exacerbation rate (p&lt;=0.0004) vs. placebo, respectively</li> </ul>
Ohta K. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. Allergol Int 2018; 67(2):266–72.	2018	<p><b>Post-hoc-Analyse zu CALIMA</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> to evaluate the efficacy and safety of benralizumab for Japanese patients</p> <p><b>Population:</b> 83 patients randomised in Japan, 46 were receiving high-dosage ICS/LABA and had blood eosinophils ≥300 cells/μL.</p> <p><b>Sicherheit:</b> Percentages of adverse events were consistent with the overall CALIMA group.</p>

Zitat	Jahr	Kommentar
FitzGerald JM. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. <i>Lancet Respir Med</i> 2018; 6(1):51–64.	2018	<p><b>Post-hoc-Analyse zu SIROCCO und CALIMA</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> explore the efficacy of benralizumab for patients with different baseline blood eosinophil thresholds and exacerbation histories</p> <p><b>Stratifizierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- by baseline eosinophil counts (<math>\geq 0</math>, <math>\geq 150</math>, <math>\geq 300</math>, or <math>\geq 450</math> cells per <math>\mu\text{L}</math>)</li> <li>- by number of exacerbations (two vs three or more) during the year before enrolment.</li> </ul> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AER (annual exacerbation rate) among patients with baseline blood eosinophil counts of at least 0 cells per <math>\mu\text{L}</math> was 1.16 (95% CI 1.05-1.28) in patients who received placebo versus 0.75 (0.66-0.84) in patients who received benralizumab every 8 weeks (rate ratio 0.64, 0.55-0.75; <math>p &lt; 0.0001</math>).</li> <li>- In patients who received benralizumab every 4 weeks who had eosinophil counts of 0 or more cells per <math>\mu\text{L}</math>, AER was 0.73 (0.65-0.82); rate ratio versus placebo was 0.63 (0.54-0.74; <math>p &lt; 0.0001</math>).</li> <li>- The extent to which exacerbation rates were reduced increased with increasing blood eosinophil thresholds and with greater exacerbation history in patients in the 4-weekly and 8-weekly benralizumab groups.</li> <li>- Greater improvements in AER: with benralizumab vs. placebo for patients with a combination of high blood eosinophil thresholds and a history of more frequent exacerbations.</li> </ul>
Goldman M. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: Subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. <i>Curr Med Res Opin</i> 2017; 33(9):1605–13.	2017	<p><b>Post-hoc-Analyse zu SIROCCO und CALIMA</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> we evaluated the effect of applying an eosinophil cutoff of <math>\geq 150</math> cells/<math>\mu\text{L}</math>.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benralizumab reduced asthma exacerbation rates by 42% in SIROCCO (rate ratio = 0.58; 95% CI = 0.46-0.74; <math>p &lt; 0.001</math>; <math>n = 325</math>) and 36% in CALIMA (rate ratio = 0.64; 95% CI = 0.50-0.81; <math>p &lt; 0.001</math>; <math>n = 300</math>) vs. placebo (<math>n = 306</math> for SIROCCO, <math>n = 315</math> for CALIMA) for patients with blood eosinophil counts <math>\geq 150</math> cells/<math>\mu\text{L}</math>.</li> <li>- overall adverse events frequency: similar between treatment groups and eosinophil count cohorts.</li> </ul>

## Anhang 6.8 Spezifische (Allergen-)Immuntherapie

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma</b> : Comparative Effectiveness	2012/05	9			<p>Fragestellungen entsprechenden Empfehlungen zugeordnet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Effektivität und Sicherheit von SCIT</li> <li>- Effektivität und Sicherheit von SLIT</li> <li>- Vergleich SLIT und SCIT</li> </ul>	<p>Ergebnisse aus gleicher Arbeitsgruppe teilweise auch in Form von SR veröffentlicht: Erekosima 2014 (ID 25373), Chelladurai 2013 (ID 25725), Kim 2013 (ID 25739), Lin 2013 (ID 25769)</p> <p>- Extraktion erfolgt aus Hauptartikel, denn: <b>ID 25373:</b> SCIT: Ad (7/11, jedoch kein Supplement erhältlich,</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484</a>						Fehlen von Information) <b>ID 25725:</b> Vergleich SLIT und SCIT: Ad (5/11) <b>ID 25739:</b> SCIT und SLIT bei Kindern: Ad (5/11) <b>ID 25769:</b> SLIT: Ad (9/11, in Hauptartikel ausführlichere narrative Synthese)
Lu Y. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in <b>mite-sensitized subjects with asthma</b> : a meta-analysis. Respir Care 2015;60(2):269-78. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25389355">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25389355</a>	1990-2013/02	6	1. <b>Asthma symptom score</b> : low, 13 RCTs 2. Asthma medication score 3. Lungenfunktion 4. FEV1 5. PEF 6. FVC 7. IgE-Level 8. <b>UAW</b> - low, 8 RCTs	- ausgeprägte Heterogenität - publication bias nicht betrachtet, aber nach grauer Literatur gesucht, daher keine Abwertung erfolgt - oft unclear in JADAD - weite KI bei UAW	1. Im Vergleich zu Placebo hatten Patienten, die eine SCIT gegen Hausstaubmilben erhielten, einen signifikant niedrigeren Asthma-Symptomscore (SMD = -0.94; 95%CI -1.58 bis -0.29, P = 0.004; I <sup>2</sup> =92%). 8. Patienten, die eine SCIT gegen Hausstaubmilden erhielten, hatten im Vergleich zur Placebogruppe ein höheres Risiko sowohl für lokale (RR = 1.96; 95% CI 0.96 –3.99, P= 0.06) als auch für systemische UAW (RR = 2.70; 95% CI 0.82– 8.95, P = 0.10).	Effektivität und Sicherheit v <b>SCIT</b> gegen <b>Hausstaubmilben</b> bei Asthma - Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet - ggf. auch 3-31
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma</b> : Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484</a>	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren der Originalarbeit bewertet	<b>SCIT - Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet</b> Relative to placebo or control treatment: (siehe Tabelle 7 S. 27) • High grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma symptom control, based on 16 randomized controlled trials with 1178 subjects. • Moderate grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis symptoms, based on five randomized controlled trials with 175 subjects. • High grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma medication use, based on 12 randomized controlled trials with 1062 subjects. • High grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis medication use, based on five randomized controlled trials with 203 subjects. • Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma/rhinitis/rhinoconjunctivitis symptom control and medication use, based on six randomized controlled trials with 196 subjects.	Alternative: ID 25373 S. 70ff. -> sehr ausführliche narrative Synthese, daher nur Extraktion der Key Points erfolgt

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p><b>Sicherheit (nicht asthmaspezifisch):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lack of a consistent reporting system and grading system for subcutaneous immunotherapy precluded pooling safety data across studies.</li> <li>• Local reactions (occurring at the site of allergen administration) were most common but mild.</li> <li>• Systemic reactions occurred less frequently. Of these, respiratory reactions were the most common and gastrointestinal symptoms were least frequent.</li> <li>• Thirteen anaphylactic reactions were reported in four trials.</li> <li>• No deaths were reported.</li> </ul> <p><b>Besonderheiten ausgewählter Populationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is insufficient evidence to comment on safety and effectiveness in the following populations: the elderly, pregnant women, minorities, inner-city residents, rural residents, and patients with severe asthma.</li> <li>• There is no consistent difference in efficacy of subcutaneous immunotherapy when comparing responses in mono-sensitized and poly-sensitized subjects.</li> <li>• Although the evidence supports the use of subcutaneous immunotherapy to improve asthma and allergic rhinitis outcomes in children, we found that there are fewer pediatric studies, and as a result, the strength of evidence is weaker for the pediatric subpopulation than in the mixed adult and pediatric population.</li> </ul>	
<p>Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma</b>: Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484</a></p>	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren der Originalarbeit bewertet	<p><b>Kinder (3-18 Jahre) key points regarding asthma outcomes - Relative to placebo or control treatment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves asthma symptom control based on 6 randomized controlled trials with 550 subjects. Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma medication use based on 4 randomized controlled trials with 470 subjects.</li> <li>• Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy reduces asthma plus rhinitis/rhinoconjunctivitis medication use based on 2 randomized controlled trials with 80 subjects.</li> </ul>	<p>Alternative: ID 25739 sehr ausführliche narrative Synthese, daher nur Extraktion der key Points erfolgt <b>CAVE:</b> nur indirekt passend; in Studie Kinder von 3-18 Jahre gemeinsam betrachtet, Empfehlung der 2. Aufl.: Kinder unter 5 Jahren)</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low grade evidence supports that subcutaneous immunotherapy improves combined asthma/rhinitis/rhinoconjunctivitis symptom and medication scores use based on 2 randomized controlled trials with 85 subjects.</li> <li><b>Sicherheit: (nicht asthmaspezifisch)</b></li> <li>• Few studies reported adverse events.</li> <li>• Lack of a consistent reporting system and grading system for subcutaneous immunotherapy precluded pooling safety data across studies.</li> <li>• There were no reports of anaphylaxis or deaths.</li> </ul>	
Liao W. Sublingual Immunotherapy for <b>Asthmatic Children Sensitized to House Dust Mite: A Meta-Analysis.</b> Medicine (Baltimore) 2015;94(24):e701. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26091451">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26091451</a>	2014/02	6	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Asthma symptom score</b> - moderate, 8 RCTs</li> <li>2. Medication score</li> <li>3. pteronyssinus IgE-Level</li> <li>4. slgG4-Level</li> <li>5. <b>Sicherheit (UAW)</b> - moderate, 5 RCTs</li> </ol>	- EP 1/5: Heterogenität ausgeprägt	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Ergebnisse der Metaanalyse weisen darauf hin, dass sich der Asthma-Symptom-Score bei Kindern, die eine SLIT erhalten, signifikant mehr verbessert als bei Kindern der Kontrollgruppe (SDM-change= 1.202, 95% CI 2.071 to 0.333, P=0.007, Q=91,19, df=7, P&lt;0.001; I<sup>2</sup>=92.32%).</li> <li>5. Die Ergebnisse der Metaanalyse weisen darauf hin, dass UAW bei mit SLIT behandelten Kindern nicht signifikant häufiger auftreten als in der Kontrollgruppe (combined OR 1.916, 95% CI 0.500–7.347, P=0.343, Q=13.16, df=4, P=0.011; I<sup>2</sup>=69.60%).</li> </ol>	SLIT bei Kindern mit Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und Asthma - in Outcome wird immer vom Asthma symptom score gesprochen, tatsächlich sind die Asthmasymptome jedoch mit verschiedenen Instrumenten erhoben worden
Normansell R. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;8:CD011293. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315994">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315994</a>	2015/03	11	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Exazerbationen</b> (Erfordernis RST-Besuche o. Hospitalisierungen): low, 1 RCT</li> <li>2. <b>Lebensqualität</b> (AQLQ), 0 RCTs</li> <li>3. <b>schwere UAW</b>- moderate, 22 RCTs</li> <li>4. <b>Exazerbation (Erfordernis von OCS)</b> - low, 2 RCTs</li> <li>5. ICS-Gebrauch</li> <li>6. <b>Asthma symptom score</b> - low, 27 RCTs</li> <li>7. <b>jegliche UAW</b>-low, 19 RCTs</li> </ol>	Bewertung der Datenqualität teilweise von Autoren des SR durchgeführt EP6: starke Heterogenität und Inkonsistenz der Ergebnisse erlaubt keine Metaanalyse, Präzision der Ergebnisse gering	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Es konnte nur ein RCT (n=43) identifiziert werden, der keine Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder einen RST-Besuch nach sich zogen, berichtete.</li> <li>2. Die Lebensqualität wurde zwar in 5 Studien berichtet, war jedoch nicht in Metaanalysen vergleichbar, sodass die Autoren des Reviews keine Schlussfolgerung ziehen können.</li> <li>3. Die Analyse der Risikodifferenz ergab, dass wahrscheinlich nicht mehr als 1 von 100 mit SLIT behandelten Patienten eine schwere UAW erleidet (RD 0.0012, 95% (CI) -0.0077 to 0.0102; moderate, n=2560). In total, 22 participants receiving SLIT and 12 in the control groups experienced an SAE.</li> <li>4. Two studies included this outcome, but neither study observed any events (low quality).</li> <li>6. Although many studies reported asthma symptom scores, a variety of largely unvalidated scales were used, and a narrative synthesis of those studies presenting numerical data did not reveal a consistent effect. However, no study reported statistically significant worsening of asthma symptoms with active treatment. (siehe Analyse 1.8. i.F.v. tabellarischer Aufbereitung)</li> <li>7. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass das Risiko für</li> </ol>	Effektivität und Sicherheit SLIT Erwachsene und Kinder → Subgruppenanalysen des Endpunktes UAW für: - Alter - Asthmaschweregrad - Typ des Allergens - Studiendauer

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>UAW jeglicher Art bei Patienten, die eine SLIT erhalten signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe (OR 1.70, 95% CI 1.21 to 2.38; I<sup>2</sup> = 13%, n=1755).</p> <p><b>UAW: Participant age</b> We examined subgroups of children (mean participant age &lt; 18) versus teenagers and adults (mean participant age ≥ 18) versus mixed age study populations or those for which the age range was not specified. The effect for adults and teenagers was more precise than for children because of the numbers of participants in the trials and the numbers of events observed in either group (Analysis 2.1; OR 1.48, 95% CI 1.06 to 2.06 vs OR 2.13, 95% CI 0.83 to 5.47), but results of tests for subgroup differences were not statistically significant (I<sup>2</sup> = 0%, P value = 0.72).</p>	
Tao L. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. Clin Respir J 2014;8(2):192-205. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24118881">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24118881</a>	2012/03	7	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Asthmasymptome:</b> moderate, 14 RCT</li> <li>2. Asthma Medication score</li> <li>3. Lungenfunktion</li> <li>4. allergenspezifische Antikörper</li> <li>5. Pricktest</li> <li>6. <b>Sicherheit:</b> moderate, 13 RCT</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EP1: hohe Heterogenität</li> <li>- EP6: hohe Heterogenität</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Werden Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet, zeigt sich eine signifikante Reduktion der Asthmasymptome bei Patienten, die eine SLIT erhalten im Vergleich zu der Placebogruppe (SMD = -0.74, 95% CI -1.26 to -0.22, I<sup>2</sup>=91.0%).</li> </ol> <p><b>Subgruppenanalyse:</b> Subgroup analysis according to age showed that SMD was -0.87 (95%CI -1.54, -0.21; I<sup>2</sup>=92, P = 0.01) in children (&lt;18 years old) and -0.40 (95% CI -0.76, -0.04, I<sup>2</sup>=0; P = 0.03) in adults.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Das relative Risiko für UAW bei SLIT lag bei 2.23 (95% CI, 1.17 to 4.24; P = 0.01; I<sup>2</sup>=75%).</li> </ol>	<p>SLIT bei allergischem Asthma → Subgruppenanalysen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alter (Kinder vs. Erwachsene)</b></li> <li>- Typ des Allergens (Pollen vs. Milben)</li> <li>- Therapiedauer</li> </ul> <p>zurückgestellt, da:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suchzeitraum älter als Normansell 2015 (ID 25174)</li> <li>- deutlich weniger Studien eingeschlossen</li> <li>- AMSTAR-Bewertung schlechter</li> </ul>
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma:</b> Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession].	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren des SR bewertet	<p><b>SLIT (Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• High grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves asthma symptoms based on 13 randomized controlled trials with 625 subjects.</li> <li>• Moderate grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves asthma or rhinitis/rhinoconjunctivitis (asthma combined scores) symptom control based on 5 randomized controlled trials with 308 subjects.</li> <li>• Moderate grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves allergy symptoms or decreases medication use based on 19 randomized controlled trials with 1462 subjects. (keine asthmaspezifische Auswertung)</li> </ul>	<p>Effektivität und Sicherheit von SLIT (ab S. 105)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAVE: Abgleich mit ID 25174, dort aktuellerer Suchzeitraum, asthmaspezifische Auswertung, Studien eingeschlossen, die nach Recherche des ID 25771 veröffentlicht wurden</li> <li>- Verschiedene Allergentypen</li> <li>- sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points</li> <li>- teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht</li> </ul>



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484</a>					<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate grade evidence supports that sublingual immunotherapy improves disease-specific quality of life based on eight randomized controlled trials with 819 subjects. (keine asthmaspezifische Auswertung)</li> <li><b>Sicherheit: (nicht asthmaspezifisch)</b></li> <li>Local reactions (occurring at the site of allergen administration) were common across trials</li> <li>Systemic reactions were uncommon</li> <li>No life threatening systemic reactions or anaphylaxis were reported in these trials</li> <li>No deaths were reported</li> <li><b>Besonderheiten ausgewählter Populationen:</b></li> <li>The evidence is insufficient to comment on the effectiveness of sublingual immunotherapy in the following subpopulations: the elderly, pregnant women, minorities, inner-city, and rural residents, and severe asthmatics.</li> <li>There is low evidence to support that there is difference in the effectiveness of sublingual immunotherapy for treating mono-sensitized individuals and poly-sensitized individuals.</li> </ul>	Klar ersichtlich ob asthmaspezifisch
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinocconjunctivitis and/or Asthma</b> : Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484</a>	2012/05	9	siehe Extraktion	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	<p><b>SLIT bei Kindern (4-18 Jahre)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The efficacy and effectiveness of SLIT in the treatment of allergic rhinocconjunctivitis and/or asthma were evaluated in these categories of treatment effect: clinical endpoints, long-term outcomes, biomarker endpoints, convenience of therapy, and adherence to therapy.</li> <li>High strength of evidence exists for the benefit of SLIT in asthma symptom control versus control groups, based on nine randomized controlled trials with 471 subjects.</li> <li>Moderate strength of evidence exists for the benefit of SLIT in asthma plus rhinitis/rhinocconjunctivitis (asthma combined scores) symptom control versus control groups, based on one randomized controlled trial with 98 subjects.</li> <li>Moderate strength of evidence exists for the benefit of SLIT versus control on decreasing medication use, based on 13 randomized controlled trials with 1078 subjects.(nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung)</li> <li>Insufficient evidence exists for the benefit of SLIT versus control on improving disease-specific quality of life, based on two randomized controlled trial with 461 subjects.(nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung)</li> <li>The overall strength of evidence for use of SLIT in children and adolescents when considering all domains with pertinent clinical outcomes together is moderate.</li> </ul>	<p>Alternative: ID 25739 Effektivität und Sicherheit von SLIT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abgleich mit ID 25174, dort aktuellerer Suchzeitraum, asthmaspezifische Auswertung, aber Subgruppenanalyse für Kinder nur für EP UAW erfolgt</li> <li>- Verschiedene Allergentypen</li> <li>- sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points</li> <li>- teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch</li> </ul> <p>Vorteil ggü ID 25174:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- altersspezifische Auswertung</li> </ul> <p>Nachteil::</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suchzeitraum älter als ID 25174</li> </ul>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<b>Sicherheit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Local reactions (occurring at the site of allergen administration) were more common across trials</li> <li>Systemic reactions were less common</li> <li>No life threatening systemic reactions or anaphylaxis were reported in these trials</li> <li>No deaths were reported</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- deutlich weniger Studien eingeschlossen</li> <li>- AMSTAR-Bewertung schlechter</li> </ul>
<p>Larenas-Linnemann D. <b>Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012.</b> Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110(6):402-15.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23706708">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23706708</a></p>	2009-2012/12	8	<p><b>1. Symptom and Medication Scores: Seasonal Allergens</b></p> <p><b>2. Symptom and Medication Scores: Perennial Allergens</b></p> <p>3. Symptom and Medication Scores: Dual SLIT With Combined Grass PolleneHDM Extract</p> <p>4. Clinical Outcomes of SLIT With Food Allergens</p> <p>5. PFT and Nasal and Bronchial Provocation Testing</p> <p>6. Skin Prick Testing</p> <p>7. Efficacy Summary</p> <p><b>8. Safety Data</b></p> <p>9. Immunologic Findings</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- for seasonal asthma: moderate evidence of a reduction in exhaled nitric oxide</li> <li>- medication reduction: low and the</li> <li>- effect of grass pollen SLIT on asthma symptoms, PFT results, and non-specific bronchial hyperreactivity is uncertain</li> <li>- seasonal asthma: low-quality evidence of symptom reduction.</li> <li>- HDM SLIT in children: moderate-high quality</li> <li>- Compared with SLIT, the evidence for HDM SCIT efficacy in asthma is superior:</li> <li>- reduction in asthma symptoms, medication and combined scores, and improved specific</li> </ul>	<p>1. Most data from asthma outcomes with pollen SLIT came from studies where seasonal AR was the leading disease and thus are studies not adequately designed or powered to detect changes in asthma symptoms or medication. The only grass pollen SLIT study in pediatric asthma reports encouraging data: asthma clinical parameters improved after 2 years of pre-seasonal treatment comparing the active with the placebo group, reaching statistical significance even though the study was underpowered.</p> <p>2. The overall balance of the efficacy of SLIT with HDM as part of the integral treatment in pediatric asthma as studied in these trials is positive, but because the trials are small scientific quality is not optimal.</p> <p>8. Eight mild-moderate systemic adverse events were reported, with a higher frequency among asthmatic patients, but none discontinued SLIT. The treatment was equally well tolerated by children younger than 15 years in comparison with adult patients.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In 5 trials the principal disease was allergic asthma, caused by HDM (n = 3), grass (n=1), or tree pollen (n=1), with this latter being a safety study.</li> <li>Allergische Rhinitis/ Rhinokonjunktivitis ist Komorbidität</li> <li>- diverse Outcomes nicht asthma-spezifisch ausgewertet</li> <li>- ausführliche narrative und/oder tabellarische Darstellung der Ergebnisse im Volltext</li> </ul> <p>&gt;&gt; nur asthma-spezifische Aussagen extrahiert</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				bronchial challenge testing: high-quality evidence		
Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma</b> : Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638484</a>	2012/05	9	siehe Extraktion	Datenqualität von Autoren der Originalarbeit bewertet	<p><b>Vergleich SLIT/SCIT (Erwachsene und Kinder gemeinsam betrachtet)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low grade evidence favors subcutaneous immunotherapy over sublingual for allergic asthma symptom control.</li> <li>• Low grade evidence exists to suggest little difference between routes of therapy for reducing medication use. (nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung)</li> <li>• Low grade evidence exists to favor subcutaneous immunotherapy over sublingual immunotherapy for reducing symptoms and medication use in dust mite allergic patients.(nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung)</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The recording and reporting of the adverse events was neither uniform nor comparable across studies. Adverse events were divided into local reactions and systemic eactions.</li> <li>- The local reactions consisted of oral cavity/oropharynx itching in the sublingual immunotherapy group and injection site reactions in the subcutaneous immunotherapy group.</li> <li>- Gastrointestinal events such as nausea, pain, and diarrhea were the most frequent systemic reaction reported in sublingual immunotherapy groups. In the subcutaneous immunotherapy group, three studies, the occurrence of respiratory events such as rhinitis/asthma were reported in five patients of which two were severe reactions that required hospitalization.</li> </ul> <p><b>Besonderheiten ausgewählter Populationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The evidence is insufficient to comment on the effectiveness and safety of sublingual immunotherapy compared with subcutaneous immunotherapy in subpopulations of the elderly, pregnant women, ethnic minorities, inner-city residents, rural residents, and patients with severe asthma.</li> <li>• There is no apparent difference in efficacy of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in mono-sensitized versus poly-sensitized subjects.</li> </ul>	<p>Alternative: ID 25725</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschiedene Allergentypen</li> <li>- sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points</li> <li>- teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch</li> </ul>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of <b>Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma</b>: Comparative Effectiveness Review. 2013, DOI: NBK133240 [bookaccession]. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23638484</a></p>	2012/05	9	siehe Extraktion	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	<p><b>Vergleich SLIT/SCIT Kinder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadequate evidence exists to support sublingual immunotherapy over subcutaneous or vice versa for improvement of asthma or rhinitis symptoms or medication use.</li> <li>• Low grade evidence favors subcutaneous immunotherapy over sublingual for allergic asthma symptom control, based on 3 randomized controlled trials with 135 subjects.</li> <li>• Low grade evidence exists to suggest little difference between routes of therapy for reducing medication use, based on 3 randomized controlled trials with 135 subjects. (nicht sicher, ob asthmaspezifische Auswertung)</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Among three studies with a total of 135 patients, local injection site reactions were reported in three patients receiving subcutaneous immunotherapy, and local reactions (oral itching) were reported in three patients receiving sublingual immunotherapy. No systemic reactions were reported in patients receiving sublingual immunotherapy. Among patients receiving subcutaneous immunotherapy, four experienced systemic reactions, including 1 anaphylaxis event and 3 patients with moderate – severe respiratory symptoms. These studies suggest that sublingual immunotherapy may be safer than subcutaneous immunotherapy.</li> </ul>	<p>Alternative: ID 25725</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschiedene Allergentypen</li> <li>- sehr ausführliche narrative Darstellung, daher nur Extraktion der key points</li> <li>- teilweise keine asthmaspezifische Aussage, teilweise nicht klar ersichtlich ob asthmaspezifisch</li> </ul>

### Gezielte Suche: AHRQ

<p><b>Lin SY. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 196 AHRQ Publication No. 17(18)-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2018 <a href="https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research">https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research</a></b></p>	
AMSTAR-Bewertung	y-y-y-y-y-y-y-n-n (9/11)
Suchzeitraum	01/2005 – 08/2017
Fragestellungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KQs 1: Efficacy of SCIT</li> <li>• KQs 2: Safety of SCIT</li> <li>• KQs 3: Efficacy of SLIT</li> <li>• KQs 4: Safety of SLIT</li> </ul>
Charakteristika des systematischen Reviews	<p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Asthma</li> <li>• Jegliches Alter</li> </ul> <p>Intervention:</p>

Lin SY. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 196 AHRQ Publication No. 17(18)-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2018 <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• SCIT</li><li>• SLIT</li></ul> Vergleich: <ul style="list-style-type: none"><li>• Placebo</li><li>• Pharmakotherapie (usual care)</li><li>• SCIT/ SLIT</li></ul> Studientyp: <ul style="list-style-type: none"><li>• KQs 1 and 3: RCTs</li><li>• KQs 2 and 4: RCTs, observational studies, case series, and case reports for the Key Questions on safety</li></ul>
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"><li>• 61 RCTs (31 SCIT, 26 SLIT), 29 non-RCTs (18 SCIT, 18 SLIT)</li><li>• 12 Studien: nur Kinder</li><li>• 43 Studien: <math>\geq 12</math> Jahre</li><li>• 34 Studien: mixed-age</li></ul> <u>KQs1:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• SCIT reduces the need for long-term control medication (moderate strength of evidence [SOE])</li><li>• SCIT may improve asthma-specific quality of life, decrease use of quick-relief medications, decrease use of systemic corticosteroids, and improve FEV1 (forced expiratory volume) (low SOE).</li><li>• insufficient evidence regarding the effect of SCIT on asthma symptom control and health care utilization</li><li>• insufficient evidence about any differential effect of SCIT in pediatric patients</li></ul> <u>KQs2:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Local reactions to SCIT were frequent;</li><li>• reactions also commonly occurred with placebo injections</li><li>• (risk differences ranged from -0.317 to 0.4)</li><li>• local reactions infrequently required a change in the SCIT dosing.</li><li>• Systemic allergic reactions to SCIT were reported frequently (risk differences ranged from 0 to 0.319).</li><li>• majority of systemic allergic reactions: mild, only a small number was consistent with anaphylaxis and required treatment with injectable epinephrine.</li><li>• insufficient evidence to draw conclusions regarding the effect of SCIT on anaphylaxis or death</li><li>• SAE such as anaphylaxis and death were not reported in the included studies in the pediatric population (total of 462 patients in 4 RCTs).</li><li>• None of the studies reported providing patients SCIT in the home setting.</li></ul> <u>KQs3:</u>

Lin SY. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma. Comparative Effectiveness Review No. 196 AHRQ Publication No. 17(18)-EHC029-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2018 <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research>

- SLIT improves asthma symptoms, as measured by validated instruments (high SOE).
- SLIT improves disease-specific quality of life and decreases use of long-term control medications (specifically, ICS), and improves FEV1 (moderate SOE).
- SLIT may decrease quick-relief medication use (short-acting bronchodilators) and may improve disease-specific quality of life (low SOE).
- insufficient evidence on the effect of SLIT on systemic corticosteroid use or health care utilization.
- insufficient evidence about the efficacy of SLIT in children.

KQs4:

- Local reactions to SLIT: frequent (some occurring in up to 80% of patients in RCTs);
- reactions also commonly occurred with placebo (RD ranged from -0.03 to 0.765).
- Systemic allergic reactions to SLIT: frequent (some occurring in up to 22% of patients in RCTs), with only a few reports of anaphylaxis and no reports of deaths (RD ranged from -0.03 to 0.06).
- Although rates of anaphylaxis with SLIT compared to no treatment could not be determined (no cases reported in RCTs, insufficient evidence),
- three case reports suggest that rare cases may occur with SLIT treatment.
- Two of the three reports of anaphylaxis secondary to SLIT were in patients who received multiple-allergen therapy.
- No deaths secondary to SLIT therapy were reported (moderate SOE).

## Anhang 6.9 Weitere Medikamente

### systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Kew KM. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD002997. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371536">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371536</a>	2007-2015/04	11	<p><b>1. Number of exacerbations requiring hospitalisation</b> - very low, 2 RCTs</p> <p><b>1.1 severe exacerbations (requiring ER visits or short-course systemic steroids)</b> - very low, 5 RCTs</p> <p><b>2. Asthma symptoms including:</b></p> <p><b>2.1 symptom scores</b> - very low, 4 RCTs</p> <p><b>2.2 asthma control</b> - very low, 4 RCTs</p> <p><b>2.3 asthma quality of life</b> - very low, 5 RCTs</p> <p>3. Asthma medication re-</p>	Bewertung der Datenqualität von Autoren des SR durchgeführt	<p>1. Two studies reported on exacerbations requiring hospitalisation, with only four events (all recorded in the Brusselle 2013 study, with two in the treatment and two in the placebo group). Thus, the effect was far too imprecise to interpret meaningfully (OR 0.98, 95% CI 0.13 to 7.23; n = 143; I2 = 0%).</p> <p>1.1 Five studies reported data on 'severe' exacerbations and none showed a benefit of macrolides over placebo (OR 0.82, 95% CI 0.43 to 1.57; n = 290; I2 = 0%). The data suggest 34 fewer people per 1000 would have an exacerbation while taking a macrolide compared with placebo over 18 weeks, but the 95% confidence intervals range from 121 fewer to 92 more.</p> <p>2.1. Symptom scales used across studies varied and were mostly not validated. Data from four studies that could be combined in metaanalysis did not suggest a beneficial effect of macrolides compared with placebo (SMD -0.04, 95% CI -0.36 to 0.28; n = 156; I2 = 79%).</p> <p>2.2/2.3 A meta-analysis of four studies reporting measures of asthma control, mostly the Asthma Control Questionnaire, did not show any benefit of macrolide over placebo (SMD -0.05, 95% CI -0.26 to 0.15; n = 353; I2 = 0%), and the same was true for quality of life on the Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ (MD 0.06, 95% CI -0.12 to 0.24; n = 389; I2 = 18%).</p>	<p><b>Makrolide bei Asthma - Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet</b></p> <p>- keine Differenzierung nach Asthmaschweregrad</p> <p>- Subgruppenanalyse: serologische Antwort auf PCR für C. pneumoniae (nicht durchgeführt)</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<p>quirements (need for rescue medications)</p> <p>4. Lung function, including morning and evening peak expiratory flow (PEF) and forced expiratory volume in one second (FEV1)</p> <p>5. Non-specific bronchial hyperreactivity (to histamine or methacholine)</p> <p>6. Lowest tolerated oral corticosteroid dose (in patients requiring oral corticosteroids at baseline)</p> <p><b>7. Serious adverse events</b> - very low, 7 RCTs</p> <p>8. Number of study withdrawals</p> <p>9. Eosinophil count in peripheral blood samples, sputum samples or both</p> <p>10. Eosinophilic cationic protein (ECP) measurements in serum and in sputum.</p>		<p>7. In general, macrolides were well tolerated, and there were no recorded deaths due to treatment with macrolides. A meta-analysis of seven studies did not show a clear difference in the likelihood of serious adverse events in the treatment and placebo groups, but the effect was very imprecise due to the rarity of events (OR 0.80, 95% CI 0.24 to 2.68; n=434; n=7; I<sup>2</sup>=0%).</p>	- Sensitivitätsanalyse: Studienqualität
<p>Tong X. Macrolide antibiotics for treatment of asthma in <b>adults</b>: a meta-analysis of 18 randomized controlled clinical studies. Pulm Pharmacol Ther 2015;31:99-108. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25252142">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25252142</a></p>	2014/05	6	<p>1. FEV1</p> <p>2. FEV1% predicted</p> <p>3. PEF</p> <p>4. AHR</p> <p>5. weitere LuFu (FVC, FEV1/FVC)</p> <p><b>6. Asthmakontrolle und Symptomscore</b> - very low, 11 RCTs</p> <p><b>7. Lebensqualität</b> - low, 6 RCTs</p> <p>8. Bedarfsmedikation/ 24h</p> <p>9. Zellzahlen in Blut und Sputum</p>	<p>EP 6: - Hälfte der eingeschlossenen Studien haben niedrigen Jadad-Score - starke Heterogenität - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert</p> <p>EP7: - Publikationsbias vorhanden</p>	<p>6. Unfortunately, we not found that the statistical significance in patients with prolonged macrolide antibiotics therapy when compared to placebo group (SMD: -0.24, 95%CI: -0.64 to 0.16, p= 0.23, I<sup>2</sup>=81,4; n=582) by the random model. Subgroup analysis was performed after stratification of the data by ethnicity, we also not found any statistically significant among the Caucasian and Asian (SMD: -0.18, 95%CI: -0.41 to 0.06, P =0.14; SMD: -0.28, 95%CI:-1.35 to 0.79, P= 0.61, respectively).</p> <p>7. The pooled result indicated no statistical significance between the experimental cohort and control cohort (SMD: 0.09, 95%CI: -0.11 to -0.29, P=0.39, I<sup>2</sup>=0%, n=450) by fixed model because it haven't heterogeneity.</p>	Av Zurückgestellt, da Kew qualitativ hochwertiger

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				- gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert		
Reiter J. Macrolides for the long-term management of asthma—a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Allergy</i> 2013;68(8):1040-9. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23895667">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23895667</a>	2013/01	6	1. FEV1 2. PEF <b>3. Asthmasymptome</b> - moderate, 8 RCTs <b>4. Lebensqualität</b> - low, 5 RCTs 5. bronchiale Hypereagibilität <b>6. Exazerbationen</b> - very low, 4 RCTs <b>7. UAW</b> - very low	EP 3: - Heterogenität vorhanden EP 4: - I <sup>2</sup> zwar null, aber verschiedene Populationen miteinander gepoolt, Kinder/Erwachsene mildes/schweres Asthma, - in Rechnung kein Publication bias identifiziert, vermutlich trotzdem vorhanden, da Kew 2015 (ID 25131) mehr/andere Studien für EP einschließt EP 6: - zu heterogen für pooling - Aussagen unpräzise - Risiko für publication bias bei fehlender Recherche nach grauer Literatur EP 7: - zu heterogen	3. Macrolides produced a significant reduction in symptoms in studies reporting change from baseline (WMD -0.26, 95% CI -0.50 to -0.03, P = 0.028, I <sup>2</sup> =33,9%) and in those reporting final scores (WMD -0.56, 95% CI -0.73 to -0.39, P < 0.001, I <sup>2</sup> =62,4%); the overall effect was also significant (WMD -0.46, 95% CI -0.60 to -0.32, P < 0.001, I <sup>2</sup> =60,5%, n=478). 4. Overall, macrolides produced a significant improvement in QOL(WMD 0.18, 95% CI 0.001–0.37, P = 0.048, I <sup>2</sup> =0%, n=346). 6. Insufficient data were available for pooled analysis of asthma exacerbations. One trial reported no significant difference in the rate of severe exacerbations between the treatment and placebo arms. On subgroup analysis, however, the rate of exacerbations decreased in subjects with noneosinophilic severe asthma treated with azithromycin . Two other studies reported either no significant differences in the rate of exacerbations but neither reported data. 7. Three studies reported comparable gastrointestinal side effects (nausea, diarrhea, and abdominal pain). Patients receiving macrolides reported significantly more nausea (P = 0.012) than patients in the placebo arm, but there were no differences for diarrhea or abdominal pain (Fig. S1, Supporting Information). Most other studies reported varied side-effects and therefore could not be pooled for analysis: narrative Synthese - five instances of 'GI symptoms' in the treatment arm and two in the placebo arm - similar proportions in each arm of vomiting, rash, swelling, and hearing loss, and one case of acute coronary syndrome in the placebo group, which was the only reported instance in which the trial medication was stopped - very small and similar numbers in each arm of allergic reaction, vertigo, headache, and other side-effects; two patients in the placebo arm and one in the treatment arm discontinued the trial medication. - Three of the studies reported a small number of patients with a reversible increase in liver function tests while on the macrolides - treatment arm patients were not more likely to experience drug-related adverse events. - The rest of studies did not report side-effects.	Av Zurückgestellt, da Kew qualitativ hochwertiger



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				für pooling - Aussagen unpräzise - Risiko für publication bias bei fehlender Recherche nach grauer Literatur		
Luo J. Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?: A Meta-Analysis. <i>Medicine</i> (Baltimore) 2015;94(50):e2185. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26683927">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26683927</a>	2015/07	7	<b>1. Exazerbationen:</b> very low, 3 RCTs <b>2. Adverse Events:</b> low, 3 RCTs 3. FEV1 change 4. FeNO <b>5. ACT:</b> low, (1-2 RCTs ja nach Follow up) 6. Serum 25-hydroxyvitamin D	EP1: - starke Heterogenität - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB EP 2 und 5: - breite KI - Publikationsbias nicht erhoben, keine graue Literatur gesucht --> hohes Risiko für PB	1./2. The pooled RR of asthma exacerbation and adverse events rate was 0.66 (95% CI: 0.32–1.37, z=1.12, P=0.26, n=820, I <sup>2</sup> =81%) and 1.16 (95% CI: 0.74– 1.81, z=0.64, P=0.52, n=326, I <sup>2</sup> =0%). 5. no significant differences in ACT at different follow-up points or in the overall effects.	Vitamin D Supplementierung,  - Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet
Riverin BD. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> 2015;10(8):e0136841. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26322509">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26322509</a>	2014/07	8	<b>1. ED visits and hospitalizations for asthma:</b> 1 RCT, moderate <b>2. Asthma exacerbations:</b> 3 RCTs, low <b>3. Asthma severity/symptom scores:</b> 3 RCTs, low 4. Lung function 5. $\beta$ 2-agonist use 6. Steroid use 7. Serum 25(OH)D concentration	EP1 - niedrige Fallzahl EP2 - nur 3 von 5 Studien konnten gepoolt werden - wenige Events, breite KI EP3 - ausgeprägte Heterogenität	1. im Placebovergleich (monatlich bis 6 Mo follow up) signifikant niedrigere Zahl von RST-Besuchen (1 RCT, n=100, P = 0.015). keine RST-Besuche nach 3 Mo Behandlungsdauer k.A. zu: Hospitalisierung wegen Asthma. 2. four trials found that vitamin D supplementation decreased asthma exacerbations and one reported no significant effect of the intervention. - pooled RR for the 3 trials (with available data for meta-analysis) 0.41 (95% CI 0.27 to 0.63, P<0.0001, I <sup>2</sup> = 0%, P = 0.37, n=378). 3. no effect of vitamin D supplementation on asthma symptom scores in the pooled analysis of the three trials that reported scores at baseline and follow-up using SMD: 0,1 (95% CI -0,59 to 0,80, I <sup>2</sup> =66%, n=102) >> 2 studies noted a statistically significant improvement in asthma severity/asthma symptoms in favor of vitamin D group at six-month followup (P = 0.016 and P = 0.01). 8. One trial reported no adverse events and one reported that levels of serum calcium,	Vitamin D Supplementierung Kinder SR von RCTs

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<b>8. Adverse effects:</b> 2 RCTs	- kleine Fallzahl, breites KI EP8 - narrative Synthese	phosphorus, and parathyroid hormone as well as urinary calcium levels were within normal ranges in the vitamin D-receiving group. Other trials did not mention adverse events.	
Fares MM. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. BMC Res Notes 2015;8:23. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25643669">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25643669</a>	2013/02	10	Zurückgestellt: siehe Vergleichstabelle			Vitamin D Supplementierung Kinder SR von RCTs
Pojsupap S. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2015;52(4):382-90. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25365192">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25365192</a>	2014/01	8	Zurückgestellt: siehe Vergleichstabelle: Av siehe Vergleichstabelle			Vitamin D Supplementierung Kinder SR von RCTs

## Anhang 6.10 Impfung

### Aussagen der STIKO zur Impfung gegen Influenza

Zitat	Jahr	Inhalte
Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018	2017	<b>Indikationsimpfung:</b> Personen jeden Alters mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Krankheiten der Atmungsorgane (inklusive Asthma und COPD)</li> <li>• [...]</li> </ul> <b>Anwendungshinweise:</b>

Zitat	Jahr	Inhalte
<a href="http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile">http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile</a>		Jährliche Impfung im Herbst mit einem Impfstoff mit aktueller, von der WHO empfohlener Antigenkombination. Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden. Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Hindernissen für eine Injektion (z. B. Spritzenphobie, Gerinnungsstörungen) sollte präferenziell LAIV verwendet werden. Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte LAIV bevorzugt angewendet werden.
Wissenschaftliche Begründung für die geänderte Empfehlung zur Anwendung von Influenza-Impfstoffen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 17 Jahren <a href="http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/35_17.pdf?__blob=publicationFile">http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/35_17.pdf?__blob=publicationFile</a>	2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die STIKO präzisiert ihre Influenza-Impfempfehlung und empfiehlt für die Impfung von 2- bis 17-Jährigen, bei denen eine Indikation für die saisonale Influenza-Impfung besteht, entweder die Anwendung des Lebendimpfstoffs (live attenuated influenza vaccine, LAIV, intranasale Anwendung) oder eines inaktivierten Impfstoffs (inactivated influenza vaccine, IIV).</li> <li>Die STIKO zieht ihre bisherige generelle Empfehlung für die bevorzugte Verwendung von LAIV in der Altersgruppe 2 – 6 Jahre zurück.</li> </ul> <p><b>Wissenschaftliche Begründung:</b></p> <p><u>Wirksamkeitsdaten der letzten Saisons konnten eine Überlegenheit von LAIV nicht mehr belegen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>US-amerikanischen Influenza-Surveillance-System (US Influenza Vaccine Effectiveness Network): in keiner der vier Influenza-Saisons nach der Pandemie (2010/2011 – 2013/2014) eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV bei 2- bis 17-Jährigen.</li> <li>Gegen Influenza A/H1N1pdm2009: IIV signifikant besser wirksam als LAIV (OR: 3,1; 95% KI: 1,7 – 5,5), die Impfeffektivität gegen Influenza-A/H3N2 und Influenza B unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Impfstofftypen.</li> <li>Saison 2015/2016 (hauptsächlich A/H1N1pdm2009-Viren und B-Viren): Überlegenheit von LAIV nicht belegt, Hinweise auf eine im Vergleich zu IIV reduzierte bzw. fehlende Impfeffektivität von LAIV gegen Influenza-A/H1N1pdm2009.</li> </ul> <p><u>Die Ergebnisse der Saison 2015/2016 werden im Folgenden kurz zusammengefasst (s. a. Tab. 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In einer großen Beobachtungsstudie aus den USA (US Flu VE Network) 3,4 zeigte sich bei Kindern im Alter von 2 – 17 Jahren im Gegensatz zu IIV keine signifikante Impfeffektivität von LAIV gegen laborbestätigte Influenza-Infektionen. Als IIV wurden teils trivalente (IIV3), teils quadrivalente (IIV4) Impfstoffe verwendet, während LAIV ausschließlich als quadrivalenter Impfstoff (LAIV4) verfügbar war.</li> <li>In einer Beobachtungsstudie aus Sachsen-Anhalt und Niedersachsen fand sich weder bei 2- bis 17-Jährigen noch bei 2- bis 6-Jährigen eine Überlegenheit von LAIV4 gegenüber IIV3; gegen Influenza A/H1N1pdm2009 zeigte IIV eine bessere Impfeffektivität als LAIV.</li> <li>Daten aus England 6 zeigten eine vergleichbare Impfeffektivität von LAIV4 und IIV4 gegen irgendeinen Influenza-Subtyp bei 2- bis 17-Jährigen.</li> <li>Auch in einer Beobachtungsstudie aus Finnland war die Impfeffektivität von LAIV4 und IIV3 bei 2-jährigen Kindern vergleichbar.</li> </ul> <p><u>Zusätzlich eine Cluster-randomisierte kontrollierte Studie aus Kanada in den drei Saisons 2012/2013 – 2014/2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine Überlegenheit von LAIV gegenüber IIV bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen. In dieser Studie erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 3 – 15 Jahren entweder LAIV oder IIV (jeweils als trivalente Formulierung).</li> <li>primärer Endpunkt war eine laborbestätigte Influenza-Infektion. Der Anteil der an Influenza Erkrankten lag in der LAIV-Gruppe bei 5,3% und in der IIV-Gruppe bei 5,2% (HR 1,03; 95%KI: 0,85 – 1,24).</li> <li>Auch bei Kindern im Alter von &lt; 6 Jahren war in der LAIV- und IIV-Gruppe der Anteil der an Influenza Erkrankten mit 6,2% und 6,3% fast identisch.</li> <li>Eine nach Influenztypen stratifizierte Analyse zeigte eine signifikant schlechtere Impfeffektivität von LAIV im Vergleich zu IIV gegen Influenza A (HR: 1,62; 95%KI: 1,02 – 2,59) sowie eine signifikant bessere Impfeffektivität gegen Influenza B (HR: 0,66; 95%KI: 0,46 – 0,96).</li> </ul>
Hintergrundpapier der STIKO: Evaluation der bestehenden Influenzaimpfempfehlung	2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Für Erwachsene mit Asthma bronchiale oder mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) konnten keine Studien zur Wirksamkeit der Impfung identifiziert werden.</li> </ul>

Zitat	Jahr	Inhalte
für Indikationsgruppen und für Senioren (Standardimpfung ab 60 Jahren) <a href="http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/influenzaimpfempfehlung.pdf?__blob=publicationFile">http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Begruendung/influenzaimpfempfehlung.pdf?__blob=publicationFile</a>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Kindern mit Asthma bronchiale liegt Evidenz von moderater Qualität vor, dass die Impfung keinen protektiven Effekt gegen influenzaabedingte Asthmaexazerbationen zeigt.</li> <li>Bei Personen mit Asthma zeigte 1 Studie eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einer Influenzainfektion und Pneumonie (OR: 1,5, 95 % KI: 1,1 – 1,6). Für ICU-Einweisungen (OR: 1,4, 95 % KI: 0,3 – 6,8) oder Mortalität jeglicher Ursache (OR: 0,89, 95 % KI: 0,1–7,7) fanden sich keine erhöhten Risiken.</li> <li>Bei Personen mit Asthma fand sich kein erhöhtes Risiko für die in dem Review evaluierten Endpunkte. Die OR lagen dabei je nach Endpunkt zwischen 0,83 (95 % KI: 0,6–1,2) für ICU-Einlieferung und 1,9 (95 % KI: 0,9–4,1) für Pneumonie.</li> </ul> <p><u>Review von Cates et al (2013) zitiert und interpretiert:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Es gibt keine Hinweise auf schwerwiegende UAWs von Influenzatompfstoffen bei Personen mit Asthma bronchiale (Evidenzqualität niedrig bis moderat).</li> <li>Die Datenlage zur Wirksamkeit von TIV bei Personen mit Asthma ist mit einem RCT (bei Kindern) äußerst begrenzt. Hier konnten keine statistisch signifikanten Effekte gegen influenzaabedingte Asthmaexazerbationen oder Asthmaexazerbationen jeglicher Art gezeigt werden (Evidenzqualität moderat bis hoch).</li> </ul>
Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Influenza <a href="http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/36_37_13.pdf?__blob=publicationFile">http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/36_37_13.pdf?__blob=publicationFile</a>	2013	<p>Wird nicht mehr aufbereitet, da die damals ausgesprochene Empfehlung in diesem Jahr überarbeitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis einschließlich 17 Jahren können mit inaktiviertem Impfstoff oder mit einem attenuierten Influenza-Lebendimpfstoff (LAIV) geimpft werden, sofern keine Kontraindikation besteht (s. Fachinformation). Bei Kindern im Alter von 2 bis einschließlich 6 Jahren sollte LAIV bevorzugt angewendet werden.“</li> </ul>

### systematische Übersichtsarbeiten - Influenza

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Cates CJ. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD000364. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450529">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450529</a>	2012/11	8	<ol style="list-style-type: none"> <li>asthma exacerbations</li> <li>admission to hospital (asthma related and from all causes)</li> <li>pneumonia (confirmed by chest X-ray);</li> <li>asthma symptom scores, both in the two weeks and six months following immunisation;</li> <li>LuFU: PEF, FEV1 (both absolute and % predicted), in 2</li> </ol>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren de SR bewertet</p> <p><b>Vergleich 1:</b> <u>Exazerbationen 3d nach Impfung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- starke Heterogenität,</li> <li>- Effektschätzer schneidet Nullwert</li> </ul> <p><b>Vergleich 2:</b> <u>AE 2 Wochen nach Impfung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig unklares RoB</li> </ul>	<p><b>1. Vergleich: Inactivated influenza vaccine (i.m. vs Placebo)</b> <u>Protective effects of vaccination measured during the influenza season:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder: influenza-related exacerbations: Intervention 20 vs. Placebo 17 --&gt; RD 0.0089; 95%CI -0.024 to 0.042, n=696, 1 RCT, moderate</li> <li>- Kinder: any asthma exacerbation: Intervention 297 vs. Placebo: 314: RD of -0.044; 95% CI -0.092 to 0.0048; n= 696, 1 RCT, moderate</li> <li>- Lebensqualität Kinder (n=40): Änderung um 0.5 bei 10 (48%) in Intervention vs. 13 (68%) in Placebo; signifikant nur für Symptome u. Aktivität, nicht im Gesamtscore.</li> </ul> <p><u>AE caused by vaccination measured in the first 2 weeks following vaccination:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risiko für Exazerbationen 2 Wochen nach Impfung: (RD 0.014; 95%CI -0.010 to 0.037, I<sup>2</sup>=0%, 2 RCTs: n=1526 adults and 712 children (&gt;3 y)).</li> <li>&gt;&gt; Kinder: RD 0.01; 95% CI -0.04 to 0.05, 1 RCT, moderate Datenqualität,</li> </ul>	

Zitat	Suchzeit- raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
			<p>weeks and 6 months following immunisation; <b>6. number of visits to the emergency department or for other medical attention (excluding routine visits) concerning asthma in the 2 weeks and 6 months following immunisation; k.A.</b></p> <p>7. number of rescue courses of corticosteroids (e.g. prednisolone, prednisone, dexamethasone or triamcinolone) in the 2 weeks and 6 months following immunisation; <b>8. mortality: k.A.</b></p>	<p>- geringe Fallzahl <b>Vergleich 4:</b> <u>Alle Endpunkte:</u> - hohes Risiko für Performance und Detection bias (fehlende Verblindung) <u>Exazerbationen während Infuenzaphase und Hospitalisierung:</u> - Effektschätzer schneiden Nullwert</p>	<p>&gt;&gt; Erwachsene: RD 0.02; 95% CI -0.01 to 0.05, 1 RCT, moderate Datenqualität <u>Exazerbationen innerhalb der ersten 3 Tage nach Impfung:</u> RD 0.01; 95% CI -0.03 to 0.05, I2 = 83%, n=2212, 2 RCTs, niedrige Datenqualität - Hospitalisierung, symptomfreie Tage, Schul-/ Arbeitsabwesenheit: nicht signifikant <b>2. Vergleich: Live attenuated cold recombinant vaccine (intranasal) vs. Placebo</b> <u>Protective effects during the influenza season:</u> keine asthmaspezifischen EP berichtet <u>AE caused by vaccination measured in the first 2 weeks following vaccination:</u> kein Pooling erfolgt, Exazerbationen, Hospitalisierungen: nicht signifikant (2 RCT, n= 65; 48 Kinder, 17 gemischt), <i>Datenqualität niedrig</i> <b>3. Vergleich: Inactivated whole virus versus split virus vs. subunit vaccine:</b> keine patientenrelevanten EP berichtet <b>4. Vergleich: Live attenuated vaccine (intranasal) vs. trivalent inactivated vaccine (i.m.)</b> <u>Protective effects of vaccination measured during the influenza season:</u> - asthma exacerbations: no significant difference 1.6%; 95% CI -2.2 to 5.4%; 1 RCT, n=2229, <i>Datenqualität niedrig</i> - Hospitalisierung: OR 0.2; 95% CI 0.01 to 4.17 n=2229, 0 Events bei intranasaler Gabe vs. 2 Events bei i.m.-Gabe, <i>Datenqualität niedrig</i> - Schulabwesenheitstage: RR 1.09; 95% CI 1.0 to 1.2, marginal zugunsten Kontrolle (i.m) - ungeplante Inanspruchnahme Gesundheitssysteme oder AE: nicht signifikant <u>AE caused by vaccination measured in the first 2 weeks following vaccination:</u> - runny nose: 66% (intranasal) vs. 53% (i.m); OR 1.78; 95% CI 1.50 to 2.11, 1 RCT, n=2229 - rhinitis: 9% (intranasal) vs 5% (i.m); OR 1.76; 95% CI 1.27 to 2.44, 1 RCT, n=2229 - pain from injection: 60% of children - Brochospasmus: nicht signifikant - Giemen: 18% (intranasal) vs 22%(i.m); OR 0.79; 95% CI 0.64 to 0.97 - Exazerbationen 41 d Follow-up: nicht signifikant; RD -0.1 % points; 95% CI -2.8 to 2.6</p>	

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Andersohn F. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine - analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. <i>GMS Health Technol Assess</i> 2014;10:Doc03. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371764">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371764</a></p>	2013/07	6		Datenqualität von Autoren des HTA bewertet, siehe Endpunktextraktion	<p><b>Wirksamkeit LAIV vs. andere Interventionen oder Placebo:</b> - RCT zeigen, dass LAIV bei Kindern (sechs Monate bis 18 J.) sowohl Placebo als auch TIV hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist. &gt;&gt; 6 Mo bis ≤7 J: LAIV sowohl Placebo als auch TIV überlegen, Evidenzlage sowohl für Kinder aus Allgemeinbevölkerung als auch für Kinder mit Asthma als hoch &gt;&gt; 7 bis 17 J: LAIV der Impfung mit TIV überlegen, keine Studien für Placebovergleich, moderate Evidenz für Kinder mit Asthma <b>Sicherheit LAIV vs. andere Interventionen oder Placebo</b> (nicht asthmaspezifisch): - LAIV in eingeschlossenen Studien bei Kindern (2 bis 17 J.) sicher und gut verträglich. - häufigste UAW: Lokalreaktionen (Rhinorrhoe/Rhinitis/verstopfte Nase), allgemeine Reagenitätszeichen (z.B. Fieber, erniedrigter Appetit, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, erhöhte Erregbarkeit) - keine Unterschiede in der Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen führten (sofern berichtet) - Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet. - Hinweise aus einer Studie: LAIV (6 bis 11 Mo) im Vergleich zu TIV zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie zu einer erhöhten Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führt. LAIV (6 bis 24 Mo) eine erhöhte Rate akuten Giemens; Basierend auf diesen Befunden wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr beschränkt. <b>Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV abhängig von bestimmten Faktoren:</b> Geschlecht: Hinweise (aus Meta-Analyse) weiblichen Geimpften &gt; als bei männlichen Alter: 6 Mo bis 6 J: Wirksamkeit von LAIV, Hinweise, dass unter 2J Sicherheit schlechter <b>Epidemiologische Perspektive:</b> <u>Wirksamkeit (nicht asthmaspezifisch):</u> - Effektstärke von LAIV kann, gegenüber Nichtimpfung, mit etwa 10% geschätzt werden. - hohes Biasrisiko in Studien <u>Sicherheit:</u> - in Beobachtungsstudien sicher und gut verträglich - Es fanden sich keine Hinweise auf klinisch relevante höhere Risiken unter LAIV als unter TIV. - gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Erkrankungen. <u>Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV abhängig von bestimmten Faktoren:</u></p>	<p>- deutscher HTA-Bericht - Daten aus Diskussionsteil des deutschen Original-HTA extrahiert</p>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinweise, dass die Impfung von Kindern im Vorschulalter die höchste Effektivität zeigt</li> <li>- Ethnie oder Gesundheitszustand/ Komorbidität (soweit dies nicht die Anwendbarkeit von LAIV ausschließt) wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit gefunden</li> </ul>	

### Systematische Übersichtsarbeiten (01.02.2016 – 13.12.2017)

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Vasileiou E. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2017 Oct 15;65(8):1388-1395. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28591866">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28591866</a></p>	2016/01	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>- much of this evidence comes from observational studies, and therefore bias and residual confounding are alternative possible explanations.</li> <li>- For each outcome, the quality of the body of evidence (across all included studies using GRADE) was also very low</li> </ul>	<p><b>Vaccine Efficacy/Effectiveness Against Influenza Infection</b> <u>gepoolte Impeffektivität von LAIV bei Kindern in 2 RCTs:</u> 81% (95%CI 33%–94%) n= 61, I<sup>2</sup>= 0 <u>Ergebnis eines großen multicenter-RCTs:</u> LAIV efficacy significantly higher than that of inactivated influenza vaccine. <u>meta-analysis of 2 test-negative design (TND) studies:</u> - influenza VE for persons with asthma: range from 38% (95% CI, 0%–63.0%) in 2011–2012 to 46% (32%–58%) in 2012–2013. - pooled VE 45% (95% CI, 31%–56%) in preventing laboratory-confirmed influenza (real-time PCR) n=1825, aged ≥6 months <u>One prospective cohort study:</u> no laboratory-confirmed influenza infection cases in the vaccinated group vs. 8 (4.4%) of the unvaccinated children had an infection <u>non-RCT:</u> efficacy of inactivated vaccine 42% (95% CI, 21%–57%) against influenza infection; n=137 (2–14 y.)</p> <p><b>Vaccine Efficacy/Effectiveness Against Asthma Attacks and Other Clinical Outcomes</b> <u>Protective effects of vaccination against asthma exacerbation were observed in 4 studies:</u> - incidence of acute asthma attacks: lower in the vaccinated group than in the unvaccinated (39/79 vs. 82/122 children; RR 0.73; 95% CI, .57–.95) 1RCT, n= 201, Alter: 1-15y <u>VE against asthma attacks in 3 observational cohort studies</u> - first study: inactivated influenza vaccine provided greater protection against asthma attacks - second study: reduction in attacks after controlling for asthma severity and other confounders - third study: rate of asthma attacks significantly lower in vaccine group than in control</p>	<p>Im Vergleich zu 25786 2 RCTs mehr: - Miller 2003 - Gharagozlou 2006 &gt;&gt; auch epidemiologische Studien eingeschlossen  VE = vaccine efficacy/ effectiveness</p>

Zitat	Suchzeit- raum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				<p><u>Six studies assessed VE in preventing hospitalizations from asthma attacks or respiratory infections</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 RCT: duration of hospitalization significantly shorter in the bivalent inactivated vaccine group than in unvaccinated group</li> <li>- 1 cohort study: mean number of hospitalizations 0.2 [0.6] in inactivated vaccine recipients vs. 1.3 [1.5] in controls</li> </ul> <p><u>Two studies assessed the protective effects of vaccination against asthma or respiratory illness consultations.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 retrospective cohort: higher visits to pediatric clinic in vaccine recipients than in unvaccinated</li> </ul> <p><u>VE against respiratory illness was found in 4 studies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 RCTs: pooled VE of 72% (95%CI 20%–90%) against febrile illness during 2 nosocomial outbreaks</li> <li>- another trial, clinical efficacy of inactivated subunit vaccine against febrile influenza illness was 49% (95%CI 24%–66%) n=137 (2–14y)</li> </ul> <p><u>Three cohort studies reported protective effects of vaccination against respiratory illness.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 study: number of respiratory tract illnesses significantly lower in the inactivated vaccine recipients than in the unvaccinated group</li> <li>- second study: 0.6% of vaccine recipients had a respiratory syncytial virus infection, compared with 2.5% of controls</li> <li>- last study: effectiveness of the inactivated subunit vaccine was 56% (95% CI, 18%–76%) against acute respiratory disease (defined as ILI, bronchitis, bronchiolitis, asthma exacerbation, or otitis media) during the 1996–1997 season</li> </ul> <p><u>The VE in preventing asthma-related emergency department (ED) visits evaluated in 3 studies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cohort study: fewer ED visits for asthma exacerbations among inactivated vaccine recipients than in the unvaccinated group</li> <li>- another cohort study of vaccinated children had more ED visits for asthma or pneumonia (OR 2.0; 95%CI 1.2–3.1)</li> </ul> <p><u>protective effects against increased use of asthma medication were also reported in 2 studies</u></p> <p><b>Safety</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no increased risk of serious local or systemic adverse reactions or vaccine-related asthma exacerbations or symptoms (eg, wheeze) or respiratory illnesses</li> <li>- One trial comparing live with inactivated vaccine: found a significant increase in wheezing symptoms in inactivated vaccine group</li> </ul>	



Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/16 studies: deterioration in pulmonary function after vaccination, although changes were not accompanied by asthma symptoms or increased use of medication or healthcare services.</li> <li>- 4 non-RCTs and 1 observational study (not included in the review by Cates and Row): influenza vaccine led to no increase in postvaccine asthma attack or symptoms when compared with placebo (for non-RCTs) or no vaccine (observational studies)</li> </ul>	

### Aussagen der STIKO zur Impfung gegen Pneumokokken

Zitat	Jahr	Inhalte
<p>Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2017/2018</p> <p><a href="http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile">http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/34_17.pdf?__blob=publicationFile</a></p>	2017	<p><b>Indikationsimpfung:</b> Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grundkrankheit:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Angeborene oder erworbene Immundefekte bzw. Immunsuppression, wie z. B.: [...]</li> <li>2. Sonstige chronische Krankheiten, wie z. B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Erkrankungen des Herzens oder der Atmungsorgane</li> <li>• [...]</li> </ul> </li> <li>3. Anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokken-Meningitis, wie z. B.: [...]</li> </ol> <p><b>Anwendungshinweise:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu 2.: Personen ab dem Alter von 16 Jahren erhalten eine Impfung mit PPSV23. Personen im Alter von 2 – 15 Jahren erhalten eine sequenzielle Impfung mit PCV13 gefolgt von PPSV23 nach 6 – 12 Monaten. **</li> <li>• ** Aufgrund der begrenzten Dauer des Impfschutzes soll die Impfung mit PPSV23 in allen drei Risikogruppen mit einem Mindestabstand von 6 Jahren wiederholt werden. Hinweise zur praktischen Umsetzung s. Kapitel „Anmerkungen zu einzelnen Impfungen“ s. S. 347.</li> </ul>
<p>Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Empfehlungen zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken für Risikogruppen</p> <p><a href="http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/37/Art_01.html">http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/37/Art_01.html</a></p>	2016	<p><b>Personen der Risikogruppe 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nur für Personen mit COPD Daten vor.</li> <li>• In 5 RCTs gibt es Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit von PPSV23 gegen Pneumonien jeglicher Ursache.</li> <li>• Die berechnete Impfeffektivität war allerdings statistisch nicht signifikant, was möglicherweise durch den unspezifischen Endpunkt erklärt sein kann.</li> <li>• In dem einzigen RCT mit Pneumokokken-spezifischen Endpunkten reichte die Fallzahlen nicht aus, um eine Effektivität verlässlich nachweisen oder ausschließen zu können. Studien die eine sequenzielle Impfung untersuchen bzw. aussagekräftige Studien, die PCV direkt mit PPSV23 vergleichen, liegen nicht vor.</li> <li>• Da die in dieser Risikogruppe zusammengefassten Grundkrankheiten prinzipiell nicht zu einer Immundefizienz führen und eine breite Serotypenabdeckung anzustreben ist, empfiehlt die STIKO die alleinige Impfung mit PPSV23, sofern die Patienten nicht aufgrund einer immunsuppressiven Therapie Risikogruppe 1 zugeordnet werden müssen.</li> </ul>
<p>Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken</p>	2014	Keine asthmaspezifischen Aussagen

Zitat	Jahr	Inhalte
<a href="http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/36/Art_01.html">http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/36/Art_01.html</a>		

### Systematische Übersichtsarbeit - Pnerumokokken

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Boikos C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. Vaccine 2013;31(42):4820-6.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23965221">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23965221</a></p>	2013/02	5	<p>Studienspezifische Extraktion:</p> <p><u>Flory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prospective population-based surveillance study, n=609, Erwachsene,</li> <li>- For individuals with a history of asthma, the incidence was 21.1 (95% CI 16.7–26.6) cases per 100,000 person years compared to 8.8 (95% CI 7.9–9.8) for individuals without a history of asthma.</li> </ul> <p><u>Hjuler:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population-based case–control study (n = 17 028; 60 cases and 282 controls with asthma, 0-17y),</li> <li>- Adjusted IPD rate ratio 1.1 (95% CI 0.7–1.6) in asthmatic children compared to control children without asthma on record.</li> </ul> <p><u>Hsu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospective population-based surveillance study, &lt;18 y.</li> <li>- Asthma: increased likelihood of presenting with pneumonia (65 vs. 31% if NKR p &lt; 0.05).</li> </ul> <p><u>Juhn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population-based retrospective case–control/cumulativeincidence case–control study (n = 3941),</li> <li>- SPD associated with a prior history of asthma in adults, suggesting that asthma increased risk for SPD</li> </ul> <p><u>Klemets:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nationwide Finnish registry- and population-based case–control study (n = 14,067; 18-49 y, 1282 cases, 12,785 controls)</li> <li>- IPD associated with both LRA: mOR 2.3 (95% CI 2.1–3.6) and HRA: mOR 12.3 (95% CI 5.4–28.0).</li> </ul> <p><u>Pilishvili:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lab-based case–control study, n = 3294 (cases 782, controls: 2512, 3-59y),</li> <li>- Vaccinated: underlying HR condition: OR 23.9 (9.5–60.4) Daycare 1.1 (0.6–2.2);</li> <li>- Unvaccinated: underlying HR: 4.1 (2.4–7.2) Daycare 2.0 (1.3–3.0) Black 3.5 (1.9–6.6)</li> </ul> <p><u>Talbot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nested matched case–control study (n = 6985; 635 cases, 6350 controls, 2-49y),</li> <li>- Any asthma: OR 2.4 (95% CI 1.9–3.1);</li> <li>- High-risk asthma: OR 2.6 (95% CI 2.0–3.5);</li> <li>- Low-risk asthma: OR 1.7 (95% CI 0.99–3.0)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- methodische Mängel im systematischen Review</li> <li>- Conclusion nicht sicher nutzbar</li> <li>- weil Alleinstellungsmerkmal: Inhalte der Primärstudien aus Baseline-Tabelle extrahiert</li> </ul>

## Anhang 6.11 Inhalationssysteme

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<p>Dima AL. Asthma inhaler adherence determinants in adults: systematic review of observational data. Eur Respir J 2015;45(4):994-1018.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25504997">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25504997</a></p>	2014/06	7	- keine endpunktspezifische Auswertung	-	<p><b>Determinants of controller medication adherence:</b></p> <p><u>Initiation:</u> higher probability of non-initiation for younger patients, females, African–American ethnicity (vs. white) and with fewer SABA fills in the preceding year</p> <p><u>Implementation:</u> &gt;&gt; Social and economic factors: Adherence was related to higher income in 3 out of 8 reported results, more prescription coverage in 1 out of 4 results; lower treatment costs in 2 out of 7 results; and lower perceptions of social norms in 1 out of 3 results &gt;&gt; Therapy-related factors: Adherence was mostly unrelated to: - number of drugs in the treatment regimen (3 out of 4 results) - number of daily doses (5 out of 7 results) - having reliever inhalers prescribed (4 out of 5 results). Adherence was linked to: - Using dry-powder inhalers (DPIs) versus metered-dose inhalers (MDIs) was in 2 out of 4 results Variables examined in a single result were unrelated to adherence: - prescribed use of peak flow meter or action plan - treatment duration; using various other drugs; - using autohalers versus other MDIs. Other single result variables were related to higher adherence: - using diskus DPIs versus diskhaler DPIs - using ultrafine versus large-particle formulation - not using a spacer - receiving more refills in a prescription &gt;&gt; Condition-related factors: associated with better adherence - higher health-related quality of life in 4 out of 11 results - higher asthma severity in five results, compared to one negative and six nonsignificant results, &gt;&gt; Patient-related factors: Link to better adherence - Older age in 16 out of 28 results - higher education levels were in 4 out of 10 results &gt;&gt; general health status: depression and Smoking status was consistently unrelated to adherence</p>	- verschiedene Studientypen eingeschlossen

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p><u>Persistence:</u> adolescents and patients with more than twice daily dosing frequency were more likely to discontinue</p> <p><b>Determinants of reliever use</b> &gt;&gt; overuse was linked to increased symptoms, older age, lower education, higher self-perceived asthma severity and lower general health status</p> <p><u>healthcare team and system factors:</u> lower adherence was linked to inability to get an appointment when needed in 1 result, to patient-provider communication in 1 out of 2 results, and to the time interval being registered with the same prescriber in 1 result, while receiving a prescription from a specialist versus a generalist was unrelated to adherence.</p>	
Cates CJ. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD000052. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037768">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037768</a>	2013/02	9	<p><b>1. Admission to hospital:</b> <b>1.1. Kinder:</b> low, 9 RCTs <b>1.2. Erwachsene:</b> moderate, 9 RCTs 2. Duration of hospital stay for inpatients. <b>3. Duration in the emergency department.</b> <b>3.1. Erwachsene:</b> moderate, 2 RCTs <b>3.2. Kinder:</b> moderate, 3 RCTs 4. Change in respiratory rate. 5. Blood gases. 6. Pulse rate. <b>7. AE: Tremor</b> <b>7.1. Erwachsene:</b> moderate, 4 RCTs <b>7.2. Kinder:</b> moderate, 4 RCTs <b>8. Symptom score.</b> 9. Lung function. <b>10. Use of steroids.</b> 11. Relapse rates.</p>	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet. EP8: keine Auswertung durchgeführt	<p>1.1./1.2. Hospital admission rates did not differ significantly on the basis of delivery method in adults RR 0.94; 95% CI 0.61 to 1.43, 9 trials, n = 582, I<sup>2</sup>=0%) or in children (RR 0.71; 95% CI 0.47 to 1.08, 9 trials, n = 757, I<sup>2</sup>=0%).</p> <p>3. Duration in the ED in children was significantly shorter with the spacer (MD -33 minutes; 95% CI -43 to -24 minutes, I<sup>2</sup> = 66%, 3 studies, n = 398). The median duration in ED on nebulised treatment was 103 minutes. In adults the duration of the ED visit was similar in both groups (MD 2 minutes; 95% CI -23 to 27 minutes; ).</p> <p>8. We have made no attempt to combine the findings for symptom score as the scales used were highly variable and the standard deviation of results were rarely reported.</p> <p>7.2. Development of tremor was more common with nebuliser treatment in the four studies that reported this in children (RR 0.64; 95% CI 0.44 to 0.95, I<sup>2</sup>=0%, n=132).</p> <p>7.1. RR 0.82; 95%CI 0.28, 2.37, n=234)</p> <p>10. No significant differences were demonstrated between the two delivery methods for the other measured outcomes: [...] and the number of participants given steroids.</p> <p>10.1. Erwachsene: N=2, n=88; RR 0.7; 95%CI 0.08, 6.02 10.2. Kinder: N= 2; n=297; RR 1.12; 95%CI 0.95, 1.32</p>	<p>akutes Asthma</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse:</b> - methodische Qualität</p> <p><b>Subgruppenanalyse</b> (nicht prädefiniert): - Art des Spacers</p> <p>zusätzliche Auswertungen zu EP bei bereits hospitalisierten Patienten</p>
Rodrigo GJ. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children	2013/08	8	<p>1. LuFu 2. change in asthma evaluation composite scores</p>	EP4: - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	<p>3. Seven trials with a total of 405 adults and 71 children with acute asthma reported hospital admissions. The overall cumulative incidence was 25% in the heliox group and 36% in the oxygen group (RR 0,77; 95%CI 0,62-0,98, I<sup>2</sup>=0, n=475). Treatment of 9 patients with heliox prevented 1 patient from undergoing</p>	Heliox = Helium Sauerstoff Gemisch, Inhalationssystem für Beta-2-Agonisten bei akutem

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112(1):29-34. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331390">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24331390</a>			<b>3. Hospitalisierung:</b> low, 7 BS <b>4. SAE:</b> very low, 8 BS		hospitalization compared with oxygen-driven nebulization (NNTB = 9; 95% CI 5-34). There was no significant difference in the rate of admissions between adults and children. 4. In addition, there were no group differences in SAE - episodes of hypoxia requiring increased oxygen concentration (RD 0,01, 95%CI -0,01-0,03; I <sup>2</sup> =0, n=562).	Asthma (Kinder und Jugendliche), ggf. auch bei Ea oder Em <b>Akutes Asthma</b> <b>Sensitivitätsanalyse:</b> - random vs fixed effects model - Fallzahl - methodische Qualität

### Systematische Übersichtsarbeiten: Wirksamkeit von Instruktionen in Inhalationssysteme

Zitat	AMSTAR	Studiencharakteristika (Patienten, Intervention, Vergleich, Studientypen)	Ergebnisse (inklusive Datenqualität)
Normansell R. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD012286. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288272">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288272</a>	11	Suchzeitraum: 11/2016 Ziel: assess impact of interventions to improve inhaler technique [...] P: adults and children with asthma, diagnosed according to national or international guidelines or by a healthcare professional. I: primarily aimed at improving inhaler technique C: 1. Usual care/ No additional intervention 2. intervention that did not primarily aim to improve inhaler technique (e.g. asthma education only vs asthma education plus an inhaler technique demonstration). 3. intervention of different type or intensity, also aimed at improving inhaler technique (e.g. written instructions only vs written instructions plus physical demonstration). S: parallel and cluster- (RCTs); any duration; in any setting	<b>enhanced inhaler technique education vs control or usual care:</b> <b>1. Inhaler technique:</b> Erwachsene: correct in intervention group (69/100) vs. control group (31/100) (OR 5.00, 95% CI 1.83 to 13.65; n=258; 3 studies; I <sup>2</sup> = 57%; moderate quality) Kinder: no significant differences between groups, with CI including both potential harm and benefit of the intervention (OR 1.29, 95% CI 0.70 to 2.36; n=175; 2 studies; I <sup>2</sup> = 0%; low-quality). <b>2. Asthmakontrolle:</b> benefit in favour of educational intervention but with a lower CI, including no difference (SMD 0.48, 95%CI -0.29; 1.24; n= 247; 2 studies; I <sup>2</sup> = 88%; very low-quality) <b>3. Exazerbationen:</b> similar number of participants (adults) in each group experienced an exacerbation requiring at least OCS treatment (10 vs 8), Datenqualität: very low <b>4. QoL:</b> SMD 0.52, 95%CI -0.04 to 1.09; n= 247; 2 studies; I <sup>2</sup> = 78%; low-quality, zu Gunsten Instruktion <b>multi-media training vs control or usual care:</b> <b>1. Inhaler technique:</b> benefit in favour of multi-media intervention when compared with a patient information leaflet and a verbal explanation, but the lower CI does not rule out benefit for the control group (OR 2.15, 95%CI 0.84 to 5.50; n= 164; 2 studies; I <sup>2</sup> = 49%; moderate-quality) <b>2. Asthmakontrolle:</b> one study in children using the ACT, as endpoint score and as change from baseline and found no significant between group differences, with confidence intervals excluding the established minimal clinically important difference (MCID) of 3 (low quality). <b>feedback device vs control or usual care:</b> <b>1. Inhaler technique:</b> - benefit in favour of the feedback device, but the effect was very imprecise (OR 18.26, 95% CI 2.22 to 150.13; n = 71; 1 study; low-quality)

Zitat	AMSTAR	Studiencharakteristika (Patienten, Intervention, Vergleich, Studientypen)	Ergebnisse (inklusive Datenqualität)
			<p>- Use of an inhaler feedback device in addition to verbal training (pharmacists) increased the odds of achieving the correct technique (OR 4.80, 95% CI 1.87 to 12.33; n= 97; 1 study; low-quality). 51/ 100 in control vs 83/ 100 in intervention (95% CI 66 to 93).</p> <p><u>2. Asthmakontrolle:</u></p> <p>- Erwachsene: found no differences between groups and confidence intervals, excluding the MCID of 0.5 (MD -0.10, 95% CI - 0.46 to 0.26; 97 participants; one study; low-quality).</p> <p>- Kinder: no between-group differences, with confidence intervals again excluding the MCID of 0.5 (MD -0.02, 95% CI -0.35 to 0.32; n= 98; 2 studies; I<sup>2</sup> = 0%; moderate-quality).</p> <p><u>3. QoL:</u></p> <p>- Erwachsene: analysis suggests benefit of device feedback over usual care; below the MCID of 0.5, lower CI includes no difference (MD 0.38, 95%CI -0.01 to 0.77; n= 100; 2 studies; I<sup>2</sup> = 0%; low quality).</p>
<p>Gillette C. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review. Acad Pediatr 2016;16(7):605-15. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27130811">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27130811</a></p>	<p>6</p>	<p>Suchzeitraum: 2015/08 Fragestellung: 1) the prevalence of correct inhaler technique among children with asthma 2) are educational interventions associated with improved rates of correct inhalation technique 3) is improved inhaler technique associated with improved asthma outcomes P: 6 through 18 years of age I und C: nicht definiert S: experimental and observational studies &gt;&gt; narrative Synthese und tabellarische Darstellung erfolgt</p>	<p>Ergebnisse zur Frage 1 nicht Inhalt der von uns gestellten Frage</p> <p><b>Fragestellung 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall, teaching how to correctly use an inhaler: associated with improved inhaler technique, regardless of who did the coaching</li> <li>- All but 1 study: communication was associated with improved inhaler technique and the more often the child received instruction, the better the technique.</li> <li>- technique should be continuously assessed even in children who have previously demonstrated correct technique</li> <li>- 2 studies: repeated instruction about inhaler technique is associated with improved technique over time.</li> <li>- 2 studies reported: children demonstrate correct use of the inhaler was also associated with correct inhaler technique.</li> <li>- more intensive training in which each child's technique was checked and rechecked until the educator was satisfied were also more likely to use their inhaler correctly.</li> <li>- 4 studies: examined effects of telemedicine by pharmacists: improved technique in children</li> <li>- prerecorded video (3 minutes): the improvement in technique was not sustained 1 month later</li> </ul> <p><b>Fragestellung 3:</b></p> <p>in 8 Primärstudien untersucht; 3 directly examined how inhaler technique was associated with asthma outcomes: heterogene Ergebnisse Selbstmanagement: in 7 Studien untersucht; All studies reported increases in asthma knowledge, quality of life, and self-efficacy</p>

## Primärstudien: Auswirkungen des Wechsels von Inhalationssystemen ohne erneute Instruktion

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p>Thomas M. Inhaled corticosteroids for asthma: impact of practice level device switching on asthma control. BMC Pulm Med 2009;9:1. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121204">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121204</a></p>	<p><b>Retrospektive Kohortenstudie,</b> - 2 Jahre, Registerdaten - Indexdatum: Wechsel des Inhalationssystem ohne Konsultation, 1 Jahr Vor- u. Nachbetrachtung n= 1648 (1:1) <b>Fragestellung:</b> - evaluate the impact on asthma control of inhaler device switching without an accompanying consultation in general practice in the United Kingdom <b>Einschlusskriterien:</b> - Alter: 6-65 J., dokumentierte Diagnose Asthma - switches to inhaler devices that require training to use <b>Ausschlusskriterien:</b> - COPD - changed to a device recorded as 'generic' <b>Definition des primären EP:</b> Successful treatment: <math>\leq 0.5</math> dose/day SABA, keine OCS, unveränderte Langzeittherapie, keine Hospitalisierung Partially successful treatment: 0.5 bis <math>\leq 2</math> dose/day SABA, <math>\leq 2</math> OCS, unveränderte Langzeittherapie, keine Hospitalisierung Unsuccessful treatment: <math>&gt; 2</math> dose/day SABA, <math>\geq 3</math> OCS, veränderte Langzeittherapie, <math>\geq 1</math> Hospitalisierung <b>Statistik:</b> - logistische Regression für Korrektur von Baseline-Confoundern</p>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> ausgeglichen bis auf Sozioökonomischer Status, tägliche SABA-Dosis, Konsultationshäufigkeit <u>häufigster Wechsel:</u> DPI to MDI (53%) <b>Primärer EP:</b> Asthmakontrolle (Composit-Endpunkt): - switched having significantly lower odds of success than control patients (OR, 0.30; 95% CI, 0.20 to 0.45; <math>p &lt; 0.001</math>) - likelihood of unsuccessful treatment among switched patients (50,7%) and control patients (37,9%) - not substantially different when the ICS dose was included in the analysis (OR, 1.89; 95% CI, 1.48 to 2.40; <math>p &lt; 0.001</math>) <b>Sekundäre EP</b> - <u>number of patient per year analyzed for inhaled SABA:</u> switched cohort used 0.38 extra doses/day of SABA, compared with baseline use, than the control cohort (95% CI, 0.22 to 0.53; <math>p &lt; 0.001</math>) - <u>number of patient per year analyzed for inhaled OCS:</u> no significant differences - <u>number of general practice consultations for asthma:</u> no significant difference - <u>number of hospital admissions for asthma:</u> k.A. - <u>number of hospital admissions for possible asthma</u> (defined as nonspecific hospitalization code and asthma-related code within a 1-week window): no significant difference</p>	<p>(In Anlehnung an NOS) <b>I. Selektion der Studienteilnehmer</b> 1. exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ja 2. nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, adäquat ausgewählt: ja 3. valide Erfassung der Exposition: ja (Registerdaten) 4. wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja (1 Jahr Vorbeobachtung) <b>II. Vergleichbarkeit</b> 1. Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: ja <b>III. Endpunkterfassung</b> 1. valide Erfassung der Endpunkte: ja 2. Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt auftreten: ja 3. fehlende Daten adäquat berücksichtigt: ja (Ausschluss) <b>IV. Col/ Funding</b> - unrestricted grant from GlaxoSmithKline, from Schering-Plough</p>
<p>Doyle S. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? Prim Care Respir J 2010;19(2):131-9.</p>	<p><b>Qualitative Studie</b> n = 19 <b>Fragestellung:</b> - describe patients' experiences of non-consented switching of medication - investigate the potential range of circumstances in which switches happened - investigate the perception of the impact of the switch <b>Einschlusskriterien:</b></p>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> - Weiblich: n=14 - Raucher: ja:3, nein: 10, ehemals: 6 - Ergebnisse des ACT: well controlled: n=12 (63%) <b>Ergebnisse:</b> <u>Patient views on the circumstances of the NCS:</u> - Most participants: identified doctor being responsible for instigating the switch, a couple identified the pharmacist.</p>	<p>(In Anlehnung an McMaster) <b>1. Ziel/ Fragestellung:</b> ja <b>2. Literatur:</b> 2.1 relevante Literatur gesichtet: ja <b>3. study design</b> 3.1. Studiendesign: dargestellt: ja 3.2. theoretische Perspektive dargestellt: ja 3.3. Methoden dargestellt: ja</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
<p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20174771">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20174771</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reported diagnosis of asthma and currently using an inhaler device</li> <li>- experience of having an asthma inhaler device changed/switched without their knowledge or consent</li> <li>- ≥ 18 J</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no inhaler device or no switch in inhaler device</li> <li>- presence of acute illness or other impairment</li> </ul> <p><b>Studiendesign:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rekrutierung: Normalbevölkerung (lokale Medien)</li> <li>- in-depth exploratory interviews</li> <li>- Semi-structured face-to-face interviews</li> <li>- demographic questionnaire, a clinical questionnaire, and ACT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- one case: pharmacist identified as source of the nonconsented switch (NCS), doctor unaware of switch</li> <li>- two cases, source of the NCS unclear</li> <li>- vermutete Gründe der Patienten für Wechsel: cost issues, many believed the decision was not made in their best interests</li> </ul> <p><u>Device use post-switch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nine preventer, nine rescue inhalers, one both</li> <li>- most: not shown how to operate new device.</li> <li>- Many: struggled to actuate new device as effectively as their previous</li> <li>- some: admitted not using the new device; unable to operate.</li> <li>- Lösungsansätze: resorted to use of old inhalers, returned to their doctor, went without asthma therapy until someone explained how to use device.</li> <li>- p. indicated overuse of medication due to lack of confidence in new medication or inability to actuate new device effectively</li> </ul> <p><u>Changes in perception of asthma control:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- most: more asthma symptoms and worse asthma control</li> <li>- some: no change in their asthma</li> <li>- two: reported improvements in symptom relief.</li> </ul> <p><u>Relationship with health professionals:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- levels of relationship with doctors, ranging from, "I am completely satisfied", to, "I don't think they know who I am".</li> <li>- inhaler switches had a clear impact on the doctor-patient relationship</li> <li>- Almost all said: switch impacted on their relationship with doctor, irrespective of whether their previous relationship had been good or not. Participants talked of being 'angry' and 'upset' or 'shocked' that they had not been told anything about the NCS.</li> <li>- while participants mainly experienced a deterioration in their physical functioning (though not always), the participants indicated that the surreptitious nature of the switch was to blame for the impairment in their doctor-patient relationship, not the decline in symptom control</li> </ul>	<p><b>4. Sampling</b></p> <p>4.1. Selektion beschrieben: ja 4.2. Auswahl durchgeführt bis Redundanz erreicht: unklar 4.3. informed consent: ja</p> <p><b>5. Data collection</b></p> <p>5.1. Beschreibung von Teilnehmern und Situation: ja 5.2. Beschreibung der Rolle des Forschers: unklar 5.3. Annahmen der Forschers und Biasrisiko beschrieben:</p> <p><b>6. Procedural Rigour:</b> ja</p> <p><b>7. Datenanalyse:</b></p> <p>7.1. analytische Stringenz: ja</p> <p><b>8. Nachvollziehbarkeit:</b> ja</p> <p><b>9. Theoretische Zusammenhänge:</b> ja</p> <p><b>10. Gesamtstringenz:</b> unklar</p> <p><b>11. Zusammenfassung:</b> ja</p> <p><b>Funding:</b> unrestricted grant from GlaxoSmithKline</p>
<p>Ekberg-Jansson A. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice</p>	<p><b>Retrospektive Kohortenstudie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2005-2013, Registerdaten, Schweden</li> <li>- Indexdatum: Erste Verschreibung BDP DPI</li> <li>- Ursache für Wechsel nicht ermittelbar</li> </ul>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> ausgeglichen</p> <p><b>Ergebnisse der valid-switch-population</b> [n= 926 (1:1)]</p> <p>Events pro Patient und Jahr [switch vs. non-switch]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exazerbationsrate: 0,4 vs. 0,32</li> </ul>	<p>(In Anlehnung an NOS)</p> <p><u>I. Selektion der Studienteilnehmer</u></p> <p>1. exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ja</p>



Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung
(ASSURE). Int J Clin Pract 2015;69(10):1171-8. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26234385">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26234385</a>	<p><b>Untersuchte Populationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- switch population: P. mit erfasstem Wechsel des Systems</li> <li>- non-switch population: P. ohne Wechsel des Systems</li> <li>- valid switch population: P. mit verfügbaren Daten 12 Monate vor und nach Wechsel: n= 463</li> <li>- nested case-control population: P. mit verfügbaren Daten 12 Monate vor Wechsel: n = 960</li> </ul> <p>&gt;&gt; Subgruppenanalysen stratifiziert nach MPR (Medication possession ratio = prozentualer Anteil der Tage im Jahr, an denen Medikation vorliegt)</p> <p><b>Fragestellung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- provide scientific insights on inhaler device switching on asthmatic patients treated with BUD DPI</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 6 Jahre,</li> <li>- Diagnose: Asthma</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COPD</li> <li>- Ipratropium, Tiotropium</li> </ul> <p><b>Definition der Asthmakontrolle (bezogen auf das letzte Jahr):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontrolliert: keine OCS, ≤ 1 SABA-Verschreibung</li> <li>- teilweise kontrolliert: 1 OCS- und/ oder 1 SABA-Verschreibung</li> <li>- unkontrolliert: &gt; 1 OCS- und/ oder &gt; 1 SABA-Verschreibung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Konsultationsrate: 2,57 vs. 2,26</li> <li>- SABA-Verschreibung: 1,32 vs. 1,21</li> <li>- LABA-Verschreibung: 0,56 vs. 0,60</li> </ul> <p><b>Ergebnisse der nested case-control population [n = 1920 (1:1)]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren für Wechsel</li> <li>- switch-Population: 4,5 Jahre jünger, niedrigere MPR, LABA-Nutzung seltener</li> </ul> <p><b>Relevante Subgruppenanalyse:</b></p> <p><b>Endpunkt in Abhängigkeit von Kontakt zum Gesundheitswesen am Tag des Wechsels</b></p> <p>Wechsler mit Arzt- oder Pflegepersonalkontakt (n=214) Wechsler ohne Kontakt (n= 116):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ambulanter Krankenhauskontakt: 0,81 vs. 2,01 (p&lt;0,001)</li> <li>- Konsultationen: 4,29 vs. 4,96</li> <li>- Exazerbationen: 0,77 vs. 0,90</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, adäquat ausgewählt: ja</li> <li>3. valide Erfassung der Exposition: ja (Registerdaten)</li> <li>4. wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja</li> </ol> <p><u>II. Vergleichbarkeit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: ja</li> </ol> <p><u>III. Endpunkterfassung</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. valide Erfassung der Endpunkte: ja</li> <li>2. Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt auftreten: ja</li> <li>3. fehlende Daten adäquat berücksichtigt: k.A.</li> </ol> <p><u>IV. Col/ Funding</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- study sponsor: AstraZeneca</li> </ul>

## Anhang 6.12 Anstrengungsinduziertes Asthma

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Bonini M. Beta(2)-agonists for exercise-induced asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD003564.	2013/08	11	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mean max % fall in FEV1: moderate, 72 RCTs</li> <li>2. Mean % protection afforded by beta2-agonists</li> <li>3. Mean area under the curve (AUC) of time course changes in FEV1 after exercise in people</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EP 1 und 9 bereits von Autoren bewertet</li> <li>- zu EP8 keine Studien identifiziert</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Analysis of the remaining 72 arms, including 799 participants, showed a significant protective effect of beta2-agonists compared with placebo (MD -17.67%, 95% CI - 19.51% to -15.84%; P &lt; 0.00001, I<sup>2</sup>=71%).</li> </ol> <p>Prädefinierte Subgruppenanalysen: (MD&lt;0 zugunsten SABA bzw. LABA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SABA: (MD -18,99%, 95% CI - 21,38% to -16,60%; P &lt;</li> </ul>	<p>Effektivität von LABA und SABA bei anstrengungsinduziertem Asthma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teilnehmer können zudem ICS erhalten</li> <li>- Erhalt innerhalb der</li> </ul>

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089311">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089311</a> 25687			<p>treated with a beta2-agonist versus mean AUC of time course changes in FEV1 after exercise in people treated with placebo</p> <p>4. Number of people with a max % fall in FEV1 &lt; 10% (complete protection), &lt; 15% and &lt; 20%</p> <p>5. Changes from baseline in symptom and sign scores</p> <p>6. Mean max % fall in other pulmonary function parameters</p> <p>7. Onset of tolerance (considered for long-term administration studies and in relation to concomitant treatment with inhaled corticosteroids)</p> <p>8. Outcomes of physical performance</p> <p>9. <b>Side/adverse effects:</b> low, 55 RCTs</p>		<p>0.00001, I<sup>2</sup>=71%)</p> <p>- LABA: (MD -15,60%, 95% CI - 18,29% to -12,92%; P &lt; 0.00001, I<sup>2</sup>=71%)</p> <p>- Erwachsene: (MD-18,77%, 95% CI - 20,78% to -16,76%; P = 0.31, I<sup>2</sup>=11%)</p> <p>- Kinder:(MD -15,32%, 95% CI - 18,88% to -11,75%; P &lt; 0.00001, I<sup>2</sup>=72%)</p> <p>9. Among 55 studies, 42 arms reported no adverse event for either active or placebo treatment. Analysis of the remaining 13 trials showed no significant difference between beta2-agonists and placebo (OR=0,83, 95%CI 0,43-1,59, I<sup>2</sup>=33%, n=2165). ggf. zusätzlich interessant: Long-term administration</p> <p>Long-term beta2-agonist administration was addressed in only eight papers. The limited number of trials, the small population samples and the different study designs and drugs tested allow only a descriptive approach and prevent plotting of data in a meta-analysis.</p> <p>Conclusion: "Beta2-agonists, both SABA and LABA, when administered in a single dose before exercise is undertaken, are effective and safe in preventing exercise-induced asthma. Long-term regular administration of inhaled beta2-agonists induces tolerance and lacks sufficient safety data. This finding appears to be of particular clinical relevance in view of the potential for regular prolonged use of beta2-agonists as monotherapy in the pretreatment of EIA, despite the drug agencies' warning on LABA."</p>	<p>Halbwertzeit vor körperlicher Anstrengung</p> <p>- anstrengungsinduziertes Asthma muss diagnostiziert sein</p> <p>- daher primären EP/UAW</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Type (SABA vs LABA).</li> <li>• (formoterol vs salmeterol).</li> <li>• Age (children vs adults).</li> <li>• Concomitant treatments (beta2-agonist monotherapy vs concomitant inhaled corticosteroid treatment).</li> </ul> <p><b>Cave:</b></p> <p>- für EP1 lt. GRADE-Tabelle 72 Studien eingeschlossen, insgesamt jedoch nur 53 in Flow Chart angezeigt</p> <p>&gt; 72 = Anzahl der verglichenen Studienarme</p>
<p>Wilkinson M. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD010749.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673</a></p>	2013/09	11	<p>1. <b>Gesundheitsbezogene LQ</b></p> <p>2. <b>Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS</b></p> <p>3. LuFu: FEV1, PEF</p> <p>4. <b>Asthmasymptome</b></p> <p>5. <b>UAW</b></p>	Aufbereitung ohne Relevanz für Empfehlung, keine Bewertung der Datenqualität	<p><b>Asthma</b></p> <p>1. We found no HRQL data in the included studies.</p> <p>2. We found no asthma exacerbation data in the included studies.</p> <p>4. In one study authors reported that 'symptom scores were compared between the vitamins C and E versus placebo groups, and there was no statistically significant difference between the two groups (P = 0.93).' Using GRADE criteria, we judged the quality of evidence on this outcome as low.</p> <p>5. In one study one participant in the treatment group dropped out following the development of cystitis, which was regarded as an adverse event. None of the other studies reported any adverse event data. The quality of evidence on this outcome as based on GRADE criteria was evaluated as low.</p> <p><b>Anstrengungsinduziertes Asthma</b></p>	- RS mit Experten: Aufarbeitung nur für HG-Text

Zitat	Suchzeitraum	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					- nur eine Studie identifiziert, keine Aussagen zu HRQL, Exazerbationen oder Symptomen. Keine UAW berichtet.	
Milan SJ. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010391. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977</a>	2012/12	11	<b>1. Gesundheitsbezogene LQ</b> <b>2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS</b> <b>3. LuFu: FEV1, PEF</b> <b>4. Asthmasymptome</b> <b>5. UAW</b>	Aufbereitung ohne Relevanz für Empfehlung, keine Bewertung der Datenqualität	<b>Asthma</b> 1. We found no health-related quality of life (HRQL) data in the included studies that could be included in our analyses. 2. Only one small study, involving 16 children, reported data for asthma exacerbations (as defined by hospital admissions or treatment with a course of oral corticosteroids) and there were no events in either the vitamin C or control group (Anderson 1983); we rated the quality of this evidence as very low. 4. Data were provided by one study with 201 participants regarding the change in symptom scores between zero and 16 weeks. There was no significant difference between vitamin C and placebo (MD 0.0; 95% CI -0.2 to 0.1); we rated the quality of this evidence as moderate. 5. Only one parallel-group study (Anah 1980) with 41 participants explicitly reported adverse event data. There were no adverse events in either in the vitamin C or the placebo groups; we rated the quality of this evidence as very low. In a cross-over trial with 29 participants, one patient reported nausea during the ascorbic acid period, and a few patients noted other mild symptoms during the study, but the authors report "no relevant differences for occurrences between two groups / testing periods". <b>Anstrengungsinduziertes Asthma</b> 1. None of the three included studies reported between-group differences in HRQL in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction. 2. This outcome, in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction, was not reported in the included studies. 4. One very small cross-over study with eight participants (Tecklenburg 2007) reported asthma symptom data using the AQLQ and showed a significant improvement in patients on the vitamin C diet (MD .6.3; 95% CI 5.8 to 6.80) versus the placebo diet (MD 5.8; 95% CI 5.1 to 6.2, P < 0.05); we rated the quality of this evidence as low. 5. None of the included studies explicitly reported adverse event data.	- RS mit Experten: Aufarbeitung nur für HG-Text

## Anhang 7 Evidenztabelle Nicht-medikamentöse Therapie

### Anhang 7.1 Selbstmanagement und Schulung

#### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Blakemore A. Complex interventions reduce use of urgent healthcare in adults with asthma: systematic review with meta-regression. <i>Respir Med</i> 2015;109(2):147-56. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433953">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433953</a>	6	<b>1. Notfallbehandlungen:</b> low, 39 RCTs	EP1: - häufig unklares Biasrisiko - klinische Heterogenität (unterschiedliche Interventionsprogramme gepoolt)  keine Angabe zur Datenqualität der Subgruppen möglich, weil nicht klar welche Studien dafür eingeschlossen	Suchzeitraum: 2013/01 Ziel: Folge komplexer Interventionen auf Notfallbehandlungen P: >= 16 Jahre  I: multiple components and/or multiple professionals, delivered on individual or group basis, or using technology as telephone/ computer - could include education, rehabilitation, psychological therapy, social intervention (social support, support group), organisational intervention (as collaborative care or case management), - drug trials, targeted a psychological problem, e.g. anxiety or depression.  weitere Interventionen: General discussion, Behaviour therapy, Problem solving, Increased social support, Relaxation therapy, Miscellaneous	1. combined effect indicates that interventions were associated with a reduction in the use of urgent care (OR = 0.79, 95% CI = 0.67, 0.94, I <sup>2</sup> =34.6%, n=k.A.)  >> grouped according to the components of interventions used, significant effects on the use or urgent care were seen for interventions that included: - general education (OR = 0.77, 95%CI: 0,64-0,91) - skills training (OR = 0.64; 95%CI: 0,48-0,86) - relapse prevention (OR = 0.75; 95%CI: 0,57-0,98) (weitere Interventionen in Tab. 2 aufgelistet)
Welsh EJ. Home-based educational interventions for children with asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011;10. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008469.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008469.pub2/abstract</a>	11	<b>1. Exazerbationen, die RST-Besuchen erfordern:</b> very low, 8 RCTs <b>2. Exazerbationen, die OCS erfordern:</b> very low, 2 RCTs <b>3. Gesundheitsstatus:</b> very low, 5 RCTs <b>3.1. Lebensqualität:</b> very low, 5 RCTs 3.2. Tage mit eingeschränkter Aktivität 3.3. gestörter Nachtschlaf	Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet  - EP 3.1./ EP 3.4./ EP 4: Heterogenität zu stark für Pooling, unpräzise Ergebnisse, häufig unklares oder hohes RoB	Suchzeitraum: 2011/01 <b>Einschlusskriterien:</b> - self management education programme in the home of child or adolescent - self management programmes to children, their parents or both - Ziel: changing behaviour with following methods:  I: information about asthma symptoms, medication and inhaler technique; symptom or lung function monitoring; provision/ development of personalised action plan; development of	<b>Home-based education versus usual care or a less intensive, non-home-based education</b> 1. too much clinical heterogeneity to pool this outcome - The pooled data for 2 studies (n= 430) at sixmonths was not statistically significant (mean difference (MD) 0.04; 95% CI -0.20 to 0.27; Analysis 1.2). - Brown 2002: reported only means without standard deviations and incorporated ED and clinic visits for acute asthma as a single outcome. Although there was a significant decrease over time in the mean number of acute asthma visits at 12 months in both groups, there was no significant net treatment effect. - Otsuki 2009: reported mean ED visits in the previous 6 months at six-month intervals from 0 to 18 months of follow-up. At 18 months no significant difference between either intervention groups

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		<p><b>3.4. Symptome am Tag:</b> very low 4 RCTs</p> <p><b>4. Schulunfähigkeitstage:</b> very low, 2 RCTs</p> <p>5. Arbeitsunfähigkeitstage der Eltern</p> <p>6. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern</p> <p>7. LuFu (FEV1, PEF)</p> <p>8. Therapieabbrüche</p>		<p>coping strategies; improving communication between clinician and patient.</p> <p>C: received usual care, waiting list or a less intensive education programme, such as information only</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- education with no face-to-face education</li> <li>- programmes aimed at, environmental modification</li> </ul>	<p>(basic asthma education or intervention with additional adherence monitoring with feedback) and the control group.</p> <p>Galbreath 2008: reported an adjusted annual asthma exacerbation rate per patient leading to ED visits showing no significant difference between groups.</p> <p>2. At 6 and 18 months, the pooled results for the two intervention arms (basic education and adherence monitoring) were not statistically significant (MD -0.18; 95% CI -0.63 to 0.26 and MD -0.72; 95%CI - 1.51 to 0.07 respectively, n= 250, 1 study).</p> <p>&gt;&gt; One study reported no statistically significant difference in the number of OCS bursts, but the numbers were not provided to allow pooling of results.</p> <p>3.1. Von drei Studien, die die LQ mit dem PACQLQ erfassten, zeigte nur eine signifikant bessere Effekte der Intervention bei der Subgruppe der 1-3-Jährigen. 5 Studien, die die LQ mit verschiedenen Erhebungsinstrumenten erfassten, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. (Ausnahme: signifikantes Ergebnis wenn zusätzliches Problemlösungstraining erfolgte)</p> <p>3.4. keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventionen und Kontrollgruppen in verschiedenen Studien. (Ausnahme: improved night-time symptoms at three months for the care co-ordination/problem-solving skills group compared to controls (OR 0.33; 95% CI 0.13 to 0.82).</p> <p>4. In zwei Studien zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p><b>Authors' Conclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- effect of home-based education is heavily dependent on the context (aims, control group event rate, type and intensity of education etc.)</li> <li>- inconsistent evidence</li> <li>- no further information on the fundamental content and optimum setting for such educational interventions.</li> <li>- We cannot rule out the possibility that home-based education may be beneficial under some circumstances, where resources and funding permit.</li> </ul> <p><b>weiterer Vergleich:</b> Education vs another type of home-based education</p> <p>&gt;&gt; kann extrahiert werden, wenn gewünscht</p>
Boyd M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane	10	<p><b>1. RST-Besuche:</b> low, 17 RCTs</p> <p>2. Hospitalisierung mit Ursache Asthma</p> <p>3. Dauer der Hospitalisierung</p>	<p>EP1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig unklares oder hohes Biasrisiko, nur 3 Domänen des RoB bewertet</li> <li>- starke Heterogenität</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2008/05</p> <p>P: children, parents or both,</p> <p>I: Education of any type vs. control</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- individually or group.</li> <li>- in ER, hospital, at home or in the</li> </ul>	<p>1. a statistically significant reduction in the risk of an emergency department visit compared with control (RR 0.73, 95% CI 0.65 to 0.81; n=3008; I<sup>2</sup>=55%). The control group event rates ranged from seven to 67%, with corresponding NNTs ranging from 53 to 7.</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<p>Database of Systematic Reviews 2009;2.</p> <p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001290.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001290.pub2/abstract</a></p>		<p>4. ungeplante Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung</p> <p>5. OCS-Nutzung</p> <p>6. Use of inhaler medications</p> <p><b>7. Symptommhäufigkeit und –Schweregrad:</b> k.A.</p> <p>8. LuFu (FEV1, PEF)</p> <p><b>9. Lebensqualität:</b> very low, 2 RCTs</p> <p><b>10. Arbeits/Schulunfähigkeit:</b> 7 RCTs</p> <p>11. Kosten</p>	<p>EP9:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig unklares oder hohes Biasrisiko, nur 3 Domänen des RoB bewertet</li> <li>- starke Heterogenität</li> <li>- gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert, niedrige Fallzahl</li> </ul> <p>EP7 nicht betrachtet</p>	<p>community.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nurse, pharmacist, educator or health or medical practitioner associated with the hospital or referred to by the hospital.</li> <li>- range of formats, counselling, the use of home peak flow or symptom monitoring or a written action plan.</li> </ul> <p>C: usual care, waiting list or lower intensity education.</p> <p><b>Ausschlusskriterien Subgruppenanalysen:</b> Alter, Art der Intervention, Person, die Intervention erhält, Zeitraum der Intervention, Form der Kontrolle, Follow up</p>	<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- considerable heterogeneity within the subgroups</li> <li>- do not throw any light on whether type and timing of education or control group intervention, timing of outcome assessment or the age of participants influence the results of the studies</li> <li>- actively controlled trials (provision of verbal, written or audiovisual information) was almost twice as large as that of trials without a standardised control group intervention (RRR: 0.58 95%CI 0.44 to 0.78, P = 0.0003), the subgroups of studies were themselves heterogeneous.</li> <li>9. The remaining secondary outcomes did not reach statistical significance: [...] or Quality of Life scores (WMD 0.13, 95% 0.73 to 0.99, I<sup>2</sup>=81%, n=224).</li> </ul> <p><b>Authors Conclusion:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remains uncertainty as to the long-term effect of education on other markers of asthma morbidity such as quality of life, symptoms and lung function</li> <li>- remains unclear as to what type, duration and intensity of educational packages are the most effective in reducing acute care utilisation.</li> </ul>
<p>Chang AB. Indigenous healthcare worker involvement for Indigenous adults and children with asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;5.</p> <p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006344.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006344.pub3/abstract</a></p>	7	<p>1. Proportion or number of participants who had asthma exacerbations during follow up</p> <p>2. Proportions of participants not substantially improved at follow up</p> <p>3. Mean difference in asthma related outcome measures</p> <p>4. Proportions experiencing adverse effects (from medications, etc)</p> <p>5. Adherence outcomes</p> <p>6. Asthma knowledge</p> <p>7. Economic data</p> <p>8. Death, hospitalisation, acute presentations to an emergency</p>	<p>- nur eine Studie identifiziert</p> <p>- niedrige Fallzahl</p> <p>- unklares RoB in Verblindung</p> <p>- nur indirekt nutzbar (ggf. übertragbar auf ethnische Minderheiten)</p>	<p>Suchzeitraum: 2011/01</p>	<p><b>Endpunkte auf andere Weise berichtet, als in Design geplant:</b></p> <p><u>1. mean number of acute presentations to an emergency or health facility for asthma:</u> no significant difference between the groups (difference between groups 0.30; 95% CI -0.17 to 0.77).</p> <p><u>1. Number of children hospitalised for asthma during study period:</u> no significant difference between the groups (OR 1.58; 95% CI 0.37 to 6.79)</p> <p><u>3. Mean score for asthma knowledge:</u> Parents' asthma knowledge score was significant higher in the 'IHW involvement' group compared to controls (difference between groups 7.49; 95%CI 5.52 to 9.46). Children's asthma knowledge score was not reported.</p> <p><u>3. Mean score for asthma skills:</u> parents' asthma skills score the intervention group was significantly better than the control group (MD 0.98; 95% CI 0.52 to 1.44). Children's score was not reported.</p> <p><u>3. Quality of Life:</u> Carer asthma-QoL was not significantly different between groups (0.25; 95% CI -0.39 to 0.89; Analysis 2.3), although favouring the IHW group. Children's QoL was not reported.</p> <p>Valery 2010 reported a significant improvement in <u>possession and interpretability of asthma action plans</u>, as well as <u>'days off school'</u> in the intervention group compared to controls; "100% schoolaged children in the intervention group missed &lt;7 days, 21% of controls missed 7-14 days, difference = 21% (95%CI 5-36%)". There was insufficient data for sensitivity analysis to be performed.</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		facility for asthma; 9. Rescue courses of OCS; 10. Symptoms: assessed by the patient (adult or child); 11. Symptoms: assessed by the parents/carers 12. Symptoms: assessed by clinicians; 13. spirometry, peak flow, AHR, eNO, sputum eosinophils; 14. Beta2-agonist; 15. Lost school or work days.			<b>Authors' conclusions:</b> - very likely that involvement of an IHW is beneficial. - exacerbation frequency was not significantly different between groups, we cannot be confident of the results in all settings.
Bailey EJ. Culture-specific programs for children and adults from minority groups who have asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;2.  <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006580.pub4/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006580.pub4/abstract</a>	8	<b>1. Proportion or number of participants who had asthma exacerbations during follow up:</b> 1 RCT, very low <b>2. Proportions of participants not substantially improved at follow up:</b> k.A <b>3. Mean difference in asthma related outcome measures:</b> 2 RCTs, very low <u>keine Angabe für folgende geplante Endpunkte:</u> 4. Proportions experiencing adverse effects (from medications, etc) 5. Adherence outcomes 6. Asthma knowledge factors 7. Economic data	EP1: kleine Fallzahl, hohes RoB, keine graue Literatur gesucht  EP3: kleine Fallzahl, hohes RoB, klinische Heterogenität, keine graue Literatur gesucht	Suchzeitraum: 2008/05 P: children and adults with asthma I: education programme: programme which transfers information about asthma in any form C: generic asthma education programme or usual care	Erwachsene: 1. n= 151: no significant difference between the groups for number of participants who were hospitalised for asthma (OR 0.83; 95% CI 0.31 to 2.22), number of participants who required additional steroids (OR of 0.97; 95% CI 0.55 to 1.73) or number of participants who had an emergency visit for asthma during the study period (OR 2.92; 95% CI 0.58 to 14.7) 3. A significantly improved Asthma Quality of Life scores was seen in the group receiving culturally specific education programmes when compared to controls; WMD 0.25 (95% CI 0.09 to 0.41), I <sup>2</sup> =0%, n= 293. Kinder: 1. in zwei Studien betrachtet: - bei Erhalt kulturspezifischer Schulung: nach Interventionszeitraum mehr Patienten unter Asthmakontrolle OR of 3.34 (95%CI 1.45, 7.73), kein signifikanter Unterschied in RST-Besuchen (MD -0.50; 95%CI -1.64 to 0.64, n=22) im Jahr nach der Intervention, signifikant weniger Hospitalisierungen RR 0.32 (95% CI 0.15 to 0.70). 3. kein signifikanter Unterschied in Carer's Asthma Quality of Life - signifikante Verbesserung des Asthmawissens bei Kindern, nicht jedoch bei Eltern <b>2017 aktualisiert:</b> - additional 3 studies (n= 220) - 7 RCTs (2 in adults, 4 in children, 1 in both) with n = 837 (from 1 to 63 years) with asthma from ethnic minority groups - methodological quality of studies: from very low to low adults:

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		<p>8. Death, hospitalisation, acute presentations to an emergency facility for asthma;</p> <p>9. Rescue courses of OCS;</p> <p>10. Symptoms: assessed by the patient (adult or child)</p> <p>11. Symptoms: assessed by the parents/ carers</p> <p>12. Symptoms: assessed by clinicians;</p> <p>13. spirometry, PEF, AHR, eNO, sputum eosinophils;</p> <p>14. Beta2-agonist used;</p> <p>15. Lost school or work days.</p>			<p>- intervention did not significantly reduce the number of participants from two studies with 294 participants for: exacerbations with one or more exacerbations during follow-up (OR) 0.80, 95% CI 0.50 to 1.26), hospitalisations over 12 months (OR 0.83, 95% CI 0.31 to 2.22) and exacerbations requiring oral corticosteroids (OR 0.97, 95% CI 0.55 to 1.73)</p> <p>- intervention improved asthma quality of life scores in 280 adults from 2 studies (MD 0.26, 95% CI 0.17 to 0.36) (less than the minimal important difference for the score).</p> <p>Children</p> <p>- intervention was superior in reducing severe asthma exacerbations requiring hospitalisation in 2 studies with 305 children (rate ratio 0.48, 95% CI 0.24 to 0.95), asthma control in 1 study with 62 children and QoL in 3 studies with 213 children, but not for the number of exacerbations during follow-up (OR 1.55, 95% CI 0.66 to 3.66) or the number of exacerbations (MD 0.18, 95% CI -0.25 to 0.62) among 100 children from 2 studies</p>
<p>Quinones AR. Educational group visits for the management of chronic health conditions: a systematic review. Patient Educ Couns 2014;95(1):3-29.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468199">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468199</a></p>	5	<p><b>1. Self-efficacy:</b> ≤ 6 Monate: low, 1 Studie, n=125 &gt; 6 Monate: k.A.</p> <p><b>2. Lebensqualität, funktionaler Status</b> ≤ 6 Monate: low, 1 Studie, n= 125 &gt; 6 Monate: low, 1 Studie, n= 323</p> <p><b>3. physical performance</b> ≤ 6 Monate: k.A. &gt; 6 Monate: k.A.</p> <p><b>4. Utilization</b> ≤ 6 Monate: moderate, 1 Studie, n= 241 &gt; 6 Monate: moderate, 2 Studien, n= 564</p>	<p>- 5/11 trotzdem Einschluss, da keine Metaanalyse geplant war (n.a. bei Kriterium 9) -Problem: Recherche - Qualitätsbewertung durchgeführt</p>	Suchzeitraum: 01/2013	<p><u>narrative Zusammenfassung der Ergebnisse:</u> Five studies conducted in the US or Australia examined the effects of group visits compared with usual care in patients with asthma. The group interventions involved didactic education in four studies and self-management education in one study. Decreased utilization was observed in two studies, and improvements in quality of life were noted in two studies. However, the studies were limited by selection bias and other methodological issues.</p>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<p>Keim-Malpass J. Parent/caregiver health literacy among children with special health care needs: a systematic review of the literature. BMC Pediatr 2015;15:92.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242306">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242306</a></p>	5	- narrative Synthese ohne endpunktspezifische Zusammenfassung	<p>- 5/11 trotzdem Einchluss da keine Metaanalyse geplant war (n.a. bei Kriterium 9)</p> <p>- Qualitätsbewertung durchgeführt</p> <p>&gt;&gt; ausführliche Darstellung der restlichen Ergebnisse in Tab2:</p> <p>- narrativ nur 3 von 8 Studien dargestellt</p>	<p>Suchzeitraum: 2014/10</p> <p>P: of parent/caregiver health literacy</p> <p>S: Prospective, retrospective and cross-sectional studies Ziel: parent or caregiver health literacy using a validated health literacy instrument</p> <p>(2) examined the relation of parent/caregiver health literacy as an independent variable to at least one outcome variable; (3) sample included parents/caregivers of CSHCN,</p>	<p><u>One study (n= 150, Alter: 3-12) focused on health service utilization among a parent/child with asthma dyad and demonstrated:</u></p> <p>- children of parents with limited health literacy were more likely to use the ED (IRR 1.4, CI 0.97-2.0) and exhibited a statistically significant amount of hospitalizations (IRR 4.6, CI 1.8-12) and days missed from school (IRR 2.8, CI 2.3-3.4) after adjusting for asthma-related knowledge, medication use, and various socio-demographic factors (quality rating IIIA= nichtexperimentelle Studie mit hoher Qualität).</p> <p>'- <u>One study (n= 281, Alter: 6-12) focused on how provider perception of health literacy impacts asthma treatment recommendations (p = 0.001) and the way the information is delivered (p = 0.001) (quality rating IIIA= nichtexperimentelle Studie mit hoher Qualität); demonstrated that providers interpretation of health literacy had a low concordance with actual parental health literacy assessed through a validated measure.</u></p> <p><u>'One study (n= 499, Alter: 3-10) demonstrated:</u></p> <p>- that low health literacy was associated with perception of child's health as fair/poor (OR 3.96, CI 2.4-6.4), greater parental worry about the condition (OR 1.85, CI 1.2-2.8), needing help to read the forms (OR 2.03, CI 1.3-3.1) and lower health related quality of life (<math>\beta = -0.097</math>; <math>p = 0.047</math>). They did not find any independent associations between health literacy and health care utilization (quality rating IIIA= nichtexperimentelle Studie mit hoher Qualität).</p>
<p>Coulter A. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. Cochrane Database Syst Rev 2015;3:CD010523.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733495">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733495</a></p>	11	<p>1. <b>körperliche Gesundheit:</b> moderate, 1 RCT (n=408)</p> <p>2. <b>Adhärenz zu Medikamenten:</b> moderate, 1 RCT (n=408)</p>	<p>EP1 und 2:</p> <p>- nur eine Studie mit niedriger Fallzahl</p>	<p>Suchzeitraum: 2013/07</p> <p>personalisierter Therapieplan Erwachsene,</p> <p>- nur eine asthmaspezifische Studie identifiziert und eingeschlossen</p>	<p>1. A single study of asthma patients reported improvements associated with personalised care planning in lung function: adjusted mean FEV1 as a percentage of predicted value was 76.5% in the intervention group versus 73.1% in the control group, and in asthma control measured by the Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) (Juniper 1992): odds ratio (OR) of reporting no asthma control problems 1.9, 95% CI 1.3 to 2.9, in favour of personalised care.</p> <p>2. Wilson 2010 reported improvements for the intervention group on a number of different pharmacy-derived measures of adherence.</p>
<p>Welsh EJ. Pulse oximeters to self monitor oxygen saturation levels as part of a personalised asthma action plan for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:CD011584.</p>	7	keine Studien identifiziert		<p>Suchzeitraum: 2015/03</p> <p>Pulsoximetrie als Selbstmonitoring zur Ergänzung des Therapieplans</p> <p>- keine Studien durch SR identifiziert</p> <p>- Conclusion extrahiert</p>	<p>- no reliable data to support or refute patient use of pulse oximeters to monitor oxygen saturation levels when experiencing an asthma attack found.</p> <p>- People should not use a pulse oximeter without seeking advice from a qualified healthcare professional.</p> <p>- no compelling rationale for home monitoring of oxygen levels in isolation for most people with asthma identified.</p> <p>- Some people have a reduced perception of the severity of their own breathlessness when exposed to hypoxia. If trials on self monitoring of</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410043">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26410043</a>					oxygen levels in the blood by pulse oximeter at home by people with asthma are conducted, the pulse oximeter must be given as part of a personalised asthma action plan.
<p>Pinnock H. Implementing supported self-management for asthma: a systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. <i>BMC Med</i> 2015;13:127. <i>Dopplung: Taylor 2014 (ID 25265)</i> <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032941">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032941</a></p>	8	<p>key findings:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mainly focussed on patient education</li> <li>2. School-based interventions</li> <li>3. Mainly focused on training of healthcare professionals</li> <li>4. Mainly focused on organisational change</li> <li>5. Explicitly encompassing a whole systems approach</li> </ol>	- zu starke Heterogenität für Pooling	<p>Suchzeitraum: 2012/11 Ziel: evaluating implementation of asthma self-management in routine practice I: recruit patients to the new service (rather than recruiting eligible patients into a research study where receipt of the new service was dependent on being in the study)</p>	<p>narrative Synthese der key findings, daher Extraktion der Zusammenfassung in der Diskussion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- complex whole systems interventions that explicitly address patient education, professional training and organisational commitment are associated with improvement in process measures. markers of asthma control and reduced use of unscheduled healthcare.</li> <li>- Large scale initiatives that include collaborations with national or regional authorities and health services can reduce hospital admissions, deaths, and time off work</li> <li>- Quality improvement programmes in individual practices or services can improve ownership of personal asthma action plans, and reduce morbidity.</li> <li>- individually, the separate components (professional, patient, organisation) of comprehensive self-management support do not appear to be sufficient consistently to improve outcomes in asthma. Improving professionals' knowledge on its own does not improve clinical outcomes.</li> <li>- Targeting the organisation to facilitate structured reviews improves process measures but does not impact on clinical outcomes.</li> <li>- Targeting the patient is related to significant changes in some process and intermediate measures (increase in knowledge, ownership of an action plan, or improved ratio of preventer to reliever medication) with variable effects on clinical outcomes.</li> </ul>
<p>Denford S. Effective behavior change techniques in asthma self-care interventions: systematic review and meta-regression. <i>Health Psychol</i> 2014;33(7):577-87. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815765">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815765</a></p>	7	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Symptome:</b> low, 27 RCTs</li> <li>2. <b>ungeplante Arztbesuche:</b> low, 23 RCTs</li> <li>3. <b>Adhärenz zu Medikamenten:</b> high, 16 RCTs</li> </ol>	<p>EP1: - starke Heterogenität - Publication bias im Eggerstest EP2: - starke Heterogenität - Publication bias im Eggerstest</p>	<p>Suchzeitraum:1998-2012/10 - Self-Care Interventionen bei Erwachsenen, - Assoziation zwischen kognitiver Verhaltensänderung und Morbidität, ungeplanten Arztbesuchen und Adhärenz zu Prävention</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. The meta-analysis identified a statistically significant reduction in asthma symptoms for intervention group participants compared to controls (SMD=-0.38, 95% CI: -0.52, to -0.24, I<sup>2</sup>=75%). - keine signifikanten Assoziationen zu: Setting, RoB, Verhaltenstheorie - insuffiziente Daten für: Dauer des Kontaktes, Follow-up-Zeitraum, Anzahl, Anbieter - signifikant weniger effektiv in der Symptomreduktion: wenn Stressmanagement in Intervention enthalten</li> <li>2. The meta-analysis showed a significant reduction in health care use for intervention group participants compared with controls; OR 0.71 (95% CI; 0.56 to 0.90, I<sup>2</sup>=59%). - keine signifikanten Assoziationen zu: Setting, RoB - insuffiziente Daten für: Dauer des Kontaktes, Follow-up-Zeitraum, Anzahl, Anbieter - signifikant seltener bei: Aktivem Einbezug der Patienten in Maßnahme</li> <li>3. The meta-analysis showed a significant increase in adherence to preventive medication for intervention group participants compared with</li> </ol>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					controls; OR 2.55 (95% CI; 2.11, to 3.10, I <sup>2</sup> =4%). - keine signifikanten Assoziationen zu: Setting, RoB, Verhaltenstheorie - insuffiziente Daten für: Dauer des Kontaktes, Follow-up-Zeitraum, Anzahl, Anbieter - keine signifikanten Assoziationen festgestellt
<p>Marcano Belisario JS. Smartphone and tablet self management apps for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD010013.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282112">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282112</a></p>	10	<p><b>1. Symptom scores</b> (validated standard instrument): low, 1 RCT</p> <p><b>2. Frequency of healthcare visits</b> (planned and unplanned ED, GPs, hospitalisations due to asthma exacerbations or complications)</p> <p><b>3. Health-related QoL scores</b> (validated instrument): low, 2 RCTs</p> <p><b>4. Time-off</b> (school, work or other commitments due to asthma exacerbations or complications): k.A.</p> <p><b>5. Adherence to the intervention:</b> low, 2 RCTs</p> <p>6. Satisfaction with the intervention</p> <p>7. Health economic properties of the intervention</p> <p>8. Acceptability of the intervention (validated instrument)</p> <p>9. PEF, FEV<sub>1</sub>, FVC.</p> <p><b>10. Adverse events other than frequency of unplanned healthcare visits:</b> low, 1 RCT</p>	<p>- Datenqualität von Autoren des SR bewertet EP5:</p> <p>- häufig unklares oder hohes RoB</p> <p>- Effektschätzer schneiden Nullwert</p> <p>- Heterogenität nicht angegeben, jedoch kein Pooling</p>	<p>Suchzeitraum: 2013/06</p> <p>P: 120 patients (age range not available from the study report) with moderate to severe persistent asthma</p> <p>- 288 participants with poorly controlled asthma, aged 12 and over, -recruited from 32 GP practices across the UK</p> <p>I: mobile phone-based asthma self management intervention vs. traditional, paper-based asthma self management</p>	<p>1. One study compared the effect of a smartphone self management app with a traditional paper diary plus a written asthma action plan on the mean difference in ACQ scores between the two groups at six months (MD 0.01, 95% CI -0.23 to 0.25) and found no statistically significant difference.</p> <p>3. One study found a statistically significant difference in the mean scores of the physical component of the SF-12 questionnaire at months three, four, five and six that favoured those in the intervention group and a statistically significant difference in the scores of the mental component of this questionnaire at months four, five and six that favoured participants in the intervention group.</p> <p>5. One study did not find any statistically significant differences between the two groups (three months OR 0.79, 95% CI 0.30 to 2.06 and six months OR 0.77, 95% CI 0.34 to 1.75). The other study did not find any statistically significant difference between the intervention and the control groups (three months OR 0.91, 95% CI 0.55 to 1.50 and six months OR 1.19, 95% CI 0.67 to 2.13).</p> <p>10. One study collected data on two additional adverse events: respiratory failure and mortality. No participant experienced any of these events.</p> <p>An other study collected data on the number of participants who experienced at least one acute asthma exacerbation and those who required at least one course of steroids. However, they found no statistically significant difference between the control and intervention groups for these outcomes (exacerbation OR 0.95, 95% CI 0.57 to 1.57 and steroids OR 0.93, 95% CI 0.52 to 1.65).</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<p>Kirk S. The effectiveness of self-care support interventions for children and young people with long-term conditions: a systematic review. <i>Child Care Health Dev</i> 2013;39(3):305-24.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676438">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676438</a></p>	5			<p>Suchzeitraum: 2010/09</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5/11 Pkt., Einschluss, da einziger SR, der Interventionen bei Kindern betrachtet</li> <li>- Problembereiche: Recherche, Aufbereitung</li> <li>- Qualitätsbewertung durchgeführt</li> <li>- keine asthmaspezifische Auswertung in Ergebnisteil oder Diskussion</li> <li>- studienspezifische tabellarische Darstellung siehe Tab. 3 S. 7 im SR</li> <li>- Extraktion erfolgt studienspezifisch</li> </ul>	<p><u>Cicutto 2005, n= 256</u>: The intervention improved self-efficacy and quality of life; the intervention group had fewer urgent health care visits, days of missed school or interrupted activity.</p> <p><u>Espinzo-Palam; n= 88</u>: No statistically significant differences between groups for any outcomes. Statistically significant reductions in asthma exacerbations, hospital admissions, ER visits and steroid use reported for both control and interventions groups.</p> <p><u>Evans 1999, Sullivan 2002; n=1033</u>: The intervention associated with reduction in asthma symptom days reported and fewer hospitalizations. (Angaben zu Kosten nicht extrahiert)</p> <p><u>Flores 2009; n=220</u>: ITT analysis showed statistically significant reductions in asthma exacerbations (P = 0.01) and ER visits (P = 0.03) for the intervention group.</p> <p><u>Guendelmann 2004; n= 134</u>: Intervention group reported fewer limitations in activities due to asthma, [...] and make fewer urgent calls to hospital. Self-care behaviours also improved more for the intervention group. However, it appeared that the 'Health Buddy' only brought about short term improvements as by 12 weeks both intervention and control groups had improved and there was no significant difference between them.</p> <p><u>Jan 2007; n=179</u>: The intervention group reported decreased asthma symptoms; improved peak expiratory flow values; increased adherence; improved self-management knowledge; and improved quality of life. In addition it appeared to be a well-accepted technology.</p> <p><u>Stevens 2002; n=200</u>: There were no statistically significant differences between the intervention and control groups for any of the outcomes measured.</p> <p><u>Walders 2006; n= 175</u>: The intervention group demonstrated less frequent health care utilization. Both groups reported reductions in asthma symptoms and improvements in quality of life (no between group differences)</p> <p><u>Wade 2009, n= 415</u>: The intervention group reported a statistically significant reduction in ER visits, courses of steroids and missed work days than the control group. There were no statistically significant differences between the groups for lung function or hospital admissions. In both groups quality of life improved.</p> <p><u>Wesseldine 1999; n= 160</u>: The intervention reduced hospital readmissions, attendance at A&amp;E departments and visits to GPs for asthma.</p>
<p>de JT. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. <i>Cochrane Database of</i></p>	9	<p>1. LuFu (FEV1, FVC, PEF)</p> <p>2. <b>Symptomscore:</b> low, 1 RCT</p> <p>3. <b>Lebensqualität:</b> k.A.</p>	<p>EP2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kleine Fallzahl</li> <li>- häufig unklare Biasrisiko</li> </ul> <p>EP4.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sehr kleine Fallzahl</li> </ul>	<p>2009/06</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- P: moderate persistent asthma for at least 6 months and treated with ICS and LABA at a general hospital clinic in Zagreb</li> </ul>	<p>asthmaspezifische Auswertung:</p> <p>2. There was a significant difference between intervention and control groups in the pooled asthma symptom score, favouring the intervention group (MD-0.36, 95%CI -0.56 to -0.17; n=64)</p> <p>4.1. The use of text messaging for transmitting pulmonary function test</p>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des SR	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Systematic Reviews 2012;12. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007459.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007459.pub2/abstract</a>		<b>4. Capacity to self-manage the long-term illness</b> <b>4.1. Compliance with PEF measurement:</b> very low, 1 RCT	-häufig unklares Biasrisiko	- I: instructed to send their PEF results daily via text message to a mobile telephone - received weekly instructions by text message from an asthma specialist on adjustments of therapy and recommended follow-up	results did not result in improved compliance with PEF measurement (MD 4.90, 95% CI -14.82 to 24.62; n=16)
Sliwka A. Do asthmatics benefit from music therapy? A systematic review. Complement Ther Med 2014;22(4):756-66.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146081">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25146081</a>	6	keine patientenrelevanten Endpunkte betrachtet	in 2. Auflage nicht empfehlungsrelevant --> Extraktion vorerst ohne Bewertung der Datenqualität	Suchzeitraum: 1992-2013/12	<b>Listening to the music</b> 3 RCTs used music listening as a form of complementary treatment. One RCT of the low risk of bias indicated positive effects on lung function in mild asthma. In two others, despite the decrease in asthma symptoms, music was not more effective than the control condition. <b>Listening to the music vs. singing</b> - Ergebnis nicht extrahiert, Fallzahl=9, hohes Biasrisiko, nicht-kontrollierte Studie <b>Playing musical instrument</b> - In two nRCTs a decrease in asthma symptoms was reported as an effect of playing a brass or wind instrument; <b>Playing musical instrument and singing</b> - In two nRCTs the same effect was observed after music assisted vocal breathing exercises and singing. Mood improvement, decrease of depression and anxiety were also observed. <b>Conclusion:</b> "The paucity, heterogeneity, and significant methodological limitations of available studies allow for only a weak recommendation for music therapy in asthma. This study highlights the need for further research of mixed methodology."

## Evidenz der 2. Auflage

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
Gibson PG. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD001117. Review.	systematischer Review	- auch CCTs eingeschlossen y-y-y-y-y-ca-n-y-n-n 7/11 - nur allocation concealment bewertet	E	- Predominantly adults (> 16 years old) with asthma <u>Hospitalisierung:</u> - 11.4% Kontrollgruppe vs. 7.1% Intervention - RR 0,64 (95% KI 0,50; 0,82) I <sup>2</sup> = 0%, n=2418, 12 Studien >> <u>Subgruppenanalyse nach Art der Intervention:</u> - <u>written action plan:</u> RR 0,58 (95% KI 0,43; 0,77), power nicht ausreichend <u>Rettungsstellenbesuche:</u> - RR 0,82 (95% KI 0,73; 0,94) I <sup>2</sup> = 29%, n= 2902, 13 Studien zugunsten Intervention <u>AU-Tage:</u> - RR 0,79 (95% KI 0,67; 0,93) I <sup>2</sup> = 25%, n=732; 7 Studien, zugunsten Intervention <u>Lebensqualität:</u>	- erneutes Zitieren von Mitgliedern der AG gewünscht

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
				- SMD 0,29 (95% KI 0,11; 0,47) I <sup>2</sup> = 81%, n= 515, 6 Studien zugunsten Intervention, klinisch nicht relevant (< 0,5)	

## Gezielte Suche

Zitat	Kapitel	Bewertung (AM-STAR)	Extraktion
Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, et al. Shared decisionmaking for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD012330. DOI: 10.1002/14651858.CD012330.pub2. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1002%2F14651858.CD012330.pub2">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1002%2F14651858.CD012330.pub2</a> .	3	y-y-y-y-y-y-y-y-y-y  (11/11)  Datenqualität: confidence in study results: very low to moderate, downgraded outcomes owing to risk of bias, imprecision, and indirectness	<b>Objectives:</b> assess benefits and harms of shared decision-making for adults and children with asthma. <b>Methods:</b> November 2016 - S: individual or cluster parallel randomised controlled design conducted to compare an SDM intervention for adults and children with asthma versus a control intervention. - I: targeting healthcare professionals or patients, their families or care-givers, or both. - C: usual care or a minimal control intervention, active intervention. <b>Main results:</b> - duration: between 6 and 24 months - open-label studies - AQLQ: 1 study, adults with poorly controlled asthma; improved for the SDM group compared with the control group, (MD) 1.90, 95% confidence interval (CI) 1.24 to 2.91), 2 other trials: no benefit. - Patient/parent satisfaction with the performance of paediatricians: greater in SDM group (1 trial; children) - Medication adherence: better in SDM group in 2 studies - one involving adults and one involving children (all medication adherence: MD 0.21, 95% CI 0.11 to 0.31; mean number of controlled medication prescriptions over 26 weeks: 1.1 in the SDM group (n = 26) and 0.7 in the control group (n = 27)). - asthma-related visit rates: 1 study, lower in the SDM group than in the usual care group (1.0/y vs 1.4/y; P = 0.016), but 2 other studies: no difference in exacerbations nor in prescriptions for short courses of oral steroids. - reporting no asthma problems: 1 study, better in the SDM group than in the usual care group (OR) 1.90, 95% CI 1.26 to 2.87), 2 other studies for asthma control: no benefit with SDM. - acceptability of the intervention to the healthcare professional; adverse events: no information

## Anhang 7.2 Körperliches Training

### Systemtische Übersichtsarbeiten

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Carson KV. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD001116.	Suchzeitraum: 2013/01 <b>Patienten:</b> - ≥ 8 Jahre - asthma severity: any - diagnoses by a physician or the use of objective criteria (for example bronchodilator reversibility), or both. <b>Intervention:</b> - any type of physical training; whole body	10	<b>1. Asthmasymptome:</b> very low, 9 RCTs <b>2. Nutzung von Bronchodilatoren:</b> very low, 4 RCTs <b>3. Arbeitsfähigkeit:</b> very low, 4 RCTs <b>4. Gehstrecke:</b> very low, 5 RCTs <b>5. Lebensqualität:</b> very low, 5 RCTs	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP 3: - häufig unklares oder hohes RoB - starkte Heterogenität - kein Pooling erfolgt, Ergebnisse nicht präzise	<b>Cave:</b> für Endpunkte 1 und 5 Aussagen aus Zusammenfassung extrahiert, da im Ergebnisteil sehr ausführliche narrative Synthese der Ergebnisse der Primärstudien erfolgte  1. Data from the available studies suggest that physical training improves asthma symptoms. None of the studies detected a worsening of asthma symptoms following physical training.  3. According to data from four studies physical training resulted

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085631">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085631</a>	<p>aerobic exercise</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 min/ two times a week</li> <li>- duration of 4 weeks.</li> </ul> <p><u>Vergleich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no intervention or co-interventions such as brief education only (verbal consultations)</li> <li>- asthma medications providing the intervention group also received same level of education or medication</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ahmadi 1980, Boyd 2012, Cochrane 1990, Counil 2003, Fanelli 2007, Farid 2005, Girodo 1992, Gonçalves 2008, Matsumoto 1999, Mendes 2010, Mendes 2011, Moreira 2008, Silva 2006, Swann 1983, Turner 2010, Van Veldhoven 2001, Varray 1991, Varray 1995, Wang 2009, Weisgerber 2003, Wicher 2010,</li> </ul>		6. physiologische Messungen (LuFu, Atemfrequenz, Herzfrequenz)		<p>in an increase in work capacity, however these results could not be pooled as outcomes were reported using a mixture of change scores and absolute values. A statistically and clinically significant difference in work capacity was evident in two studies, whereas another study showed no significant benefits between intervention and control.</p> <p>5. There were insufficient data to meta-analyse the effects of physical training on health-related quality of life. However, this review does provide some limited evidence from available studies that physical training has positive effects on the quality of life of asthma patients.</p>
<p>Eichenberger PA. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2013;43(11):1157-70.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846823">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846823</a></p>	<p>Suchzeitraum: 2012/11</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auch nRCTs eingeschlossen</li> <li>- Patienten: k.A. zu Alter oder Schweregrad/Kontrolle</li> <li>- Intervention: exercise training for <math>\geq 7</math> days, <math>\geq 2</math> times per week, <math>\geq 5</math> training sessions in total</li> </ul> <p><b>- eingeschlossene RCTs:</b></p> <p>Haas 1987, Cochrane and Clark 1990, Varray 1991, Ahmadi 1993, Varray 1995, Cambach 1997, Matsumoto 1999, van Veldhofen 2001, Council 2003, Weisberger 2003, Farid 2005, Basaran 2006, Silva 2006, Arandelovic 2007, Fanelli 2007, Gonçalves 2008, Moreira 2008, Wang und Hung 2009, Mendes 2010, Wicher 2010, Medes 2011, Shaw und Ahaw 2011, Turner 2011</p> <p><b>- eingeschlossene CT:</b></p> <p>Hirt 1964, Hirt 1965, Sly 1972, Graff-Lonnevig 1980, Henriksen und Nielsen 1983, Nickersen 1983, Svenonius 1983, Holzer 1984, Orenstein 1985, Fitch 1986, Huang 1989, King 1989, Emtner 1996, Schmidt</p>	7	<p><b>1. symptomfreie Tage:</b> very low, 2 RCTs</p> <p>2. Bronchiale Hypereaktivität</p> <p><b>2.1. EIB:</b> low, 2 RCTs</p> <p>3. LuFu</p> <p><b>4. Belastungsfähigkeit:</b> very low, Studienanzahl siehe Extraktion</p> <p><b>5. Lebensqualität:</b> very low, 6 RCTs, 1 CT</p>	<p>EP 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig unklares RoB</li> <li>- hohe Heterogenität</li> <li>- kleine Fallzahl</li> </ul> <p>EP 2.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig unklares RoB</li> <li>- kleine Fallzahl, Effektschätzer schneidet Nullwert</li> </ul> <p>EP4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- häufig unklares oder hohes RoB</li> <li>- hohe Heterogenität</li> <li>- kleine Fallzahl</li> </ul> <p>EP 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Metaanalyse weil Ergebnungsinstrumente zu heterogen</li> <li>- hohes RoB</li> <li>- unpräzise Ergebnisse</li> </ul>	<p>1. The Exercise Training (EXT) group was clearly favoured compared with controls (MD 8.90 symptom-free days, 95% CI 8.18-9.61, <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2=59\%</math>).</p> <p>2.1. The meta-analysis for EIB (% FEV 1-reduction post exercise) showed no significant difference between EXT and controls (MD -2.81%, 95% CI -7.05; 1.43, <math>p = 0.19</math>, <math>I^2=0\%</math>, 2 Studien, <math>n=</math> k.A.).</p> <p>4. The meta-analysis for all performance variables showed a significant difference in favour of the EXT group compared with controls; i.e. VO2 max (MD4.06 ml/min*kg; 95% CI 3.02-5.1, <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2=38\%</math>, 7 RCTs), Wmax (MD 24.03 W, 95% CI 20.15-27.91, <math>p &lt; 0.001</math>, <math>I^2=87\%</math>, 4 RCTs) and exercise endurance (SMD 0.81, 95% CI 0.13-1.48, <math>p &lt; 0.02</math>, <math>I^2=70\%</math>, 2 RCTs).</p> <p>5. When considering percent changes of single studies independent of scale used, AQoL improved by 17 % more on average in the EXT group compared with the control group (6 RCTs, 1 CT).</p>

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
	1997, Emtner 1998, Neder 1999, Dogra 2010				
Pakhale S. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. BMC Pulm Med 2013;13:38.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23758826">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23758826</a>	Suchzeitraum: 2012 - RCTs, prospektive Kohortenstudien ein - keine patientenrelevanten Endpunkte P: verschiedene Schweregrade I: physical training either on land or water for a median duration of 45 minutes; Median frequency: 2 times per week; median total duration: 12 weeks <b>Eingeschlossenen RCTs:</b> Bonsignore 2008, Boyd 2011, Bundgaard A, 1982, Cochrane, Emtner 1998, Fanelli 2007 Fitch 1986 Gunay 2012, Henriksen 1983, Matsumoto 1997, Mendes 2011, Moreira 2008, Neder 1999, Onur 2011, Sly 1972, Svenonius 1983 <b>Eingeschlossene Kohortenstudien:</b> Emtner M et al. 1998, Emtner M et al. 1996 Engstom I, et al. 1991, Juvonen R, et al. 2008 Newcomb, P. et al. 2012, Nickerson BG et al., 1983, Silva PL, et al. 2011	7	1. CRP 2. <b>FeNO: low</b> , 4 RCTs 3. <b>anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion:</b> very low, 13 Studien	EP 2: - starke Heterogenität, kein Pooling erfolgt - niedrige Präzision EP3: - verschiedene Studientypen gemeinsam betrachtet - kein Pooling - sehr heterogen	2. Three studies showed no difference after training, and one study reported decreased FeNO in the trained group compared to baseline and compared to the control group.  3. The effect of training on EIB was reported in thirteen studies. Eight of these studies showed decreased EIB post-training but many of these results are marred by serious methodological flaws including relatively reduced ventilator stress at the post-training test owing to improvements in fitness during the training period, possible use of $\beta_2$ agonists pre-testing, and the possible role of medication changes during the training period that could have contributed to a reduction in EIB.
Cramer H. Yoga for asthma: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112(6):503-10.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726198">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726198</a>	Suchzeitraum: 2014/01 <b>Interventionen:</b> - yoga breathing intervention - complex yoga intervention (min. 1 von körperlich, Meditation, Lebensstil) - other yoga interventions (min. 1 von körperlich, Meditation, Lebensstil) <b>Subgruppenanalysen:</b> - Erwachsene/ Jugendliche vs. Kinder - Form der Yogaintervention (complex vs. andere)	8	1. <b>Symptome:</b> low, 2 RCTs 2. <b>Asthmakontrolle:</b> low, 3 RCTs 3. <b>Lebensqualität:</b> very low, 4 RCTs 4. LuFu (PEFR, FEV1, FVC) 5. <b>Sicherheit:</b> low, 3 RCTs	Bewertung nur für Yoga vs. Usual care EP1: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl, weite KI EP2: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl EP3: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl - hohe Heterogenität EP5: - häufig unklares oder hohes RoB - kleine Fallzahl	1-3: <u>yoga compared with usual care:</u> - asthma control (SMD=10,46; 95%CI 1,98-57,19, I <sup>2</sup> =0%, n=41) - asthma symptoms (SMD= -0,37 95%CI -0,55- -0,19, I <sup>2</sup> =0%, n=243) - quality of life (SMD=0,86; 95%CI 0,39- 1,33, I <sup>2</sup> =62%, n=246) <u>yoga compared with psychological interventions:</u> - quality of life (SMD=0,61, 95%CI 0,22- 0,99, I <sup>2</sup> =0%, n=102). <u>No effects: yoga to sham yoga or breathing exercise:</u> asthma control: (SMD=0,01; 95%CI -0,23- 0,25, I <sup>2</sup> =0%, n=130, Studien=3) asthma symptoms: (SMD=0,07, 95%CI -0,22-0,36, I <sup>2</sup> =0%, n=77, Studien=2) quality of life: (SMD=-0,05; 95%CI -0,42-0,32, I <sup>2</sup> =0%, n=108, Studien=2) 5. <u>Three RCTs reported AEs:</u> - 1 RCT, 3 acute asthma exacerbations occurred in the usual care group compared with none in the yoga or breathing exercise groups



Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Another RCT reported that no AEs associated with the Interventions occurred in either group</li> <li>- third RCT, 1 patient in the yoga group reported mild dyspnea while using the PCLE.</li> </ul>
<p>Grande AJ. Water-based exercise for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD01045 6.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032820">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032820</a></p>	<p>Suchzeitraum: 2014/05</p> <p><b>Patienten:</b> nur Erwachsene</p> <p><b>Interventionen:</b> water-based exercise group versus one or more of the following groups: usual care, land-based exercise, non-exercise</p> <p><b>Subgruppenanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Komorbiditäten</li> <li>- Charakteristika der Intervention (Art, Häufigkeit, Intensität)</li> <li>- Wassertemperatur, Luftfeuchtigkeit, Wassertiefe</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RoB</li> <li>- missing data</li> </ul>	11	<p><b>1. Lebensqualität:</b> k.A.</p> <p><b>2. Exazerbationen, die RST-Besuche oder Hospitalisierung erfordern:</b> very low, 1 RCT</p> <p><b>3. Symptome:</b> very low 1 RCT</p> <p>4. LuFu</p> <p>5. Reduktion der Medikation</p> <p><b>6. UAW:</b> very low, 1 RCT</p>	- Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet	<p><b>water-based exercise versus land-based exercise (10 weeks): parallel groups</b></p> <p>2. uncertain of whether a difference in the likelihood of an exacerbation leading to a health centre/hospital visit existed between water-based and land-based exercise (RR 1.65, 95% CI 0.17 to 16.33, P = 0.67, n=32).</p> <p>3. One study did not report a significant difference in asthma symptoms between water-based exercise and land-based exercise (MD 0.20, 95% CI -1.18 to 1.58, P=0.78, n=32).</p> <p>5. Considerable uncertainty remains about adverse events in the two groups (RR 2.65, 95% CI 0.12 to 60.21, P=0.54, n=32).</p> <p><b>water-based exercise versus land-based exercise (one session): cross-over design</b></p> <p>3. Only one cross-over study (n=20) reported anxiety symptoms immediately after a single treatment with land-based or water-based exercise. A decrease in anxiety was noted after both types of exercise, which represented a statistically significant change from baseline for both arms when participants received water-based exercise, and for one arm when land-based exercise was provided.</p> <p><b>water-based exercise + education versus medication (24 weeks): parallel groups</b></p> <p>keine Angabe zu klinisch relevanten EP</p>
<p>Beggs S. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD00960 7.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633375">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633375</a></p>	<p>Suchzeitraum: 2011/11</p> <p><b>Intervention:</b> comparing swimming training with usual care, a non-physical activity, or physical activity other than swimming</p> <p>Subgruppenanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivitätsanalyse:</li> <li>- Purely observed vs non-physical versus physical (nonswimming) controls.</li> <li>- under 12 years, and those 12 years and above.</li> <li>- Severity of asthma</li> <li>- Length of swimming session.</li> <li>- Chlorinated vs non-chlorinated indoor pools.</li> <li>- Indoor vs outdoor pools.</li> </ul>	10	<p><b>1. Lebensqualität:</b> low, 1 RCT</p> <p><b>2. Asthmakontrolle:</b> low, 2 RCTs</p> <p><b>3. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern:</b> k.A.</p> <p><b>4. Exazerbationen, die systemische CS erfordern:</b> k.A.</p> <p>5. Bronchodilatatorgebrauch</p> <p>6. Nutzung von Langzeitmedikation</p> <p><b>7. Belastungsfähigkeit:</b> low, 2 RCTs</p>	<p>- Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet</p> <p>EP 7 (VO2max) von Autoren des SR mit high bewertet, aber</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sehr niedrige Fallzahl (n=32)</li> <li>- häufig unklares oder hoher RoB</li> </ul> <p>--&gt; daher Abwertung auf low</p>	<p>1. In one study no significant differences were found between swimming and golf groups in quality of life for children PAQLQ total (MD 0.26; 95% CI -1.05 to 1.58), or in the PAQLQ symptom domain (MD 0.07; 95% CI -1.12 to 1.26), or for caregivers' quality of life, PACQLQ total MD 0.71; 95% CI -0.83 to 2.25.</p> <p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In a comparison of swimming and golf exercise groups for one study (n = 50), no significant difference was found for symptoms (MD -0.10 LWAQ index: 95% CI -2.55 to 2.36).</li> <li>- We combined the results in ameta-analysis from two studies (n = 58), in which symptoms were measured on differing scales, and found no statistically significant difference between swimming and control groups, (SMD -0.06; 95%CI -0.58 to 0.47).</li> </ul> <p>3./4. None of the eight included studies reported data on these outcomes.</p> <p>7. VO2 max:</p>

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	Endpunkt-spezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
			8. Bronchiale Hyperreagibilität <b>9. Abwesenheit von Arbeit/ Schule</b> 10. Nutzung von Gesundheitsleistungen 11. anstrengungsinduzierte Bronchiokonstriktion (nicht prädefiniert)		- Swimming training compared with usual care had a positive and significant effect on VO2 max (MD 9.67 mL/kg/ min; 95% CI 5.84 to 13.51, I2 = 0%). - One study compared swimming training and golf and undertook fitness testing for a subset of 19 of 45 participating children and adolescents, with no significant difference (MD -7.00 mL/kg/min; 95% CI -14.57 to 0.57).

## Anhang 7.3 Atemphysiotherapie

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Barker NJ. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;12:CD010376.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347088">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347088</a>	Suchzeitraum: 2013/10 - nur 7 Pkt im AMSTAR möglich, da keine Studien identifiziert wurden - weiterer Review nach Recherche-ende veröffentlicht: „Breathing exercises for children with asthma“	7			We identified 264 potential trials and reviews from the search. Following removal of duplicates, we screened 224 papers based on title and abstract. We retrieved six full-text papers and further evaluated them but they did not meet the inclusion criteria. There were, therefore, no studies suitable for inclusion in this review.
Thalita MF Macêdo. Breathing exercises for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016.CD011017	Suchzeitraum: 2015/09 - RCTs - breathing exercises alone vs control - or breathing exercises as part of a more complex intervention versus control - children with asthma	11	<b>1. Quality of life:</b> low, 1 RCT <b>2. Symptoms of asthma:</b> low, 2 RCTs <b>3. SAE:</b> keine Studien identifiziert 4. Reduction in medication usage (e.g. ICS or OCS or rescue bronchodilator).	Qualitätsbewertung teilweise von Autoren des Reviews bewertet EP5: - RoB vorhanden - niedrige Fallzahl	1. The group receiving the intervention had an improvement in quality of life after the end of the treatment (P value = 0.009). However, the study did not find a difference in quality of life scores when comparing baseline and post-treatment in the control group (P value = 0.16). 2. Studie 1: intervention group showed an improvement in symptom scores when comparing values before and after treatment. Studie 2: there was a significant improvement in symptom scores after the intervention group received physiotherapy (P value < 0.0001). The study did not provide a description of the type of score or questionnaire used. (n=78)

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011017.pub2/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011017.pub2/full</a></p> <p>gezielte Suche, da Veröffentlichung nach Rechercheende</p>			<p><b>5. Number of acute exacerbations</b> (mean number and number of participants experiencing one or more exacerbations): 1 RCT, very low</p> <p><b>6. Physiological measures</b>, such as lung function (especially low flow rates) and functional capacity.</p> <p><b>7. Days off school:</b> k.A.</p> <p><b>8. Adverse events:</b> k.A.</p>		<p>5. One included study assessed the number of acute exacerbations and found that there was no significant reduction in the number of visits to the emergency department and hospitalisations between groups (P value = 0.17).</p>
<p>Freitas DA. Breathing exercises for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD001277.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085551">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085551</a></p>	<p>Suchzeitraum: 2013/01</p> <p><b>Intervention:</b> at least one course of treatment comprising breathing retraining</p> <p><b>Comparison:</b> asthma education, alternatively, no active control group (e.g. waiting list control).</p> <p>Subgruppenanalysen: - Schweregrad, Alter, Dauer der Intervention --&gt; nicht durchgeführt</p> <p><b>Eingeschlossene Studien:</b> Nagarithna 1985; Fluge 1994; Vedanthan 1998; Sodhi 2009; Vempati 2009; Bidwell 2012; Singh 2012, Girodo 1992, Grammatopoulou 2011, Holloway 2007, Thomas 2003, Thomas 2009, Vempati 2009.</p>	10	<p><b>Intervention vs. inactive control</b></p> <p><b>1. Lebensqualität (AQLQ):</b> very low, 2 RCTs</p> <p><b>2. Symptome:</b> very low, 2 RCTs</p> <p><b>3. Anzahl akuter Exacerbationen:</b> very low, 1 RCT</p> <p><b>4. Hospitalisierungen</b></p> <p><b>5. LuFu</b></p> <p><b>6. Arzttermine</b></p> <p><b>7. Arbeitsunfähigkeitstage:</b> k.A.</p> <p><b>8. Evaluation der Intervention durch Patienten</b></p> <p><b>Intervention vs. asthma education</b></p> <p><b>9. Lebensqualität (AQLQ):</b> very low, 2 RCTs</p> <p><b>10. Symptome:</b> very low, 2 RCTs</p> <p><b>11. Anzahl akuter</b></p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet</p> <p>EP9/ EP10: - häufig unklares oder hohes RoB - Heterogenität zu stark für Pooling - Ergebnisse unpräzise</p>	<p><b>Breathing exercises versus inactive control</b></p> <p>1. For the outcome 'Change in AQLQ', which included 2 studies, meta-analysis showed significant differences favouring the breathing exercises group (MD 0.79, 95% CI 0.50 to 1.08, I<sup>2</sup>=21%, n=172). &gt;&gt; Lebensqualität in vier weiteren Studien mit unterschiedlichen Instrumenten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben: alle zeigen Tendenz zur Besserung der LQ bei Intervention</p> <p>2. Meta-analysis of 2 studies showed significant differences favouring the breathing exercises group (MD-3.22, 95%CI -6.31 to -0.13; I<sup>2</sup>=0%, n=118). &gt;&gt; Symptome in drei weiteren Studien mit unterschiedlichen Instrumenten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben: uneinheitliche Ergebnisse</p> <p>3. Comparison between the two groups (yoga and control) showed significant improvement (P &lt; 0.005, n= 53) in the number of exacerbations in the group that received the intervention.</p> <p><b>Breathing exercises versus asthma education:</b></p> <p>9. Two studies involving 194 participants assessed QoL. (narrative Synthese) &gt;&gt; signifikante Besserung der QoL nach 6 Monaten in verschiedenen Bereichen des AQLQ</p> <p>10. Two studies involving 194 participants carried out assessment of symptoms at baseline and 1 month and 6 months after the intervention. In one study, the between-group difference favouring the intervention was statistically significant only after 6 months (P = 0.01). In the other study, no between-group difference was noted for the ACQ, whereas a statistically significant difference favoured the intervention group at 6-month assessment for the Nijmegen Questionnaire (P = 0.005).</p>

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
			<b>Exazerbationen:</b> k.A. 12. Hospitalisierungen 13. LuFu 14. Arzttermine <b>15. Arbeitsunfähigkeitstage:</b> k.A. 16. Evaluation der Intervention durch Patienten		
Silva IS. Inspiratory muscle training for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:CD003792.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014205">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014205</a>	Suchzeitraum: 2012/11 - Interventionen flow resistive loading and threshold loading. - control groups that received either sham IMT, no intervention or different intensities of IMT. - Ausschluss: hadmixed interventions (for example IMT plus breathing exercises).	10	<b>1. inspiratorische Muskelkraft:</b> low, 4 RCTs <b>2. Exazerbationen, die OCS oder RST-Besuche erfordern:</b> k.A. 3. inspiratorische Muskelausdauer 4. expiratorische Muskelkraft 5. LuFu <b>6. Asthmasymptome (Dyspnoe):</b> very low, 1 RCT 7. Hospitalisierung 8. Gebrauch von Bedarfsmedikation <b>9. Arbeits- / Schulunfähigkeitstage:</b> k.A	Datenqualität teilweise von Autoren des Reviews bewertet.	1. Four studies were included in the meta-analysis, which demonstrated a statistically significant increase in PImax (MD 13.34 cmH2O, 95% CI 4.70 to 21.98; I <sup>2</sup> = 43%, n=84). 4. Two studies looked at maximal expiratory pressure (PEmax). Overall there was no statistically significant difference between the IMT and control groups for this outcome (MD 14.46, 95% CI -2.93 to 31.84; I <sup>2</sup> = 54%, n=38). 7. Four studies involving 83 participants measured the sensation of dyspnoea using a modified Borg scale. >> In three studies (n=65) the increase in PImax was associated with a statistically significant decrease in the mean Borg score (P < 0.05) in the study group but not in the control group. (kein Gruppenvergleich durchgeführt) >> Only one trial reported the numerical data and the results showed no significant difference between the two study groups (P = 0.56).
Scholten-Peeters GG. Is manipulative therapy more effective than sham manipulation in adults: a systematic review and meta-analysis. Chiropr Man Therap 2013;21(1):34.	Suchzeitraum: 2012/04 - nur eine asthmaspezifische Studie eingeschlossen (Nielsen 1999) - keinen der als klinisch relevant bewerteten EP betrachtet	7	1. perceived recovery: very low, 1 RCT	Datenqualität von Autoren des Reviews bewertet	<u>Perceived recovery:</u> One study with high risk of bias (31 patients with chronic asthma) evaluated perceived (asthma) recovery. There is very low level of evidence (high RoB, inconsistency, imprecision) that MT has no statistically significant effect on perceived (asthma) recovery.

Zitat	Charakteristika des SR	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24274314">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24274314</a>					
Dennis JA. Alexander technique for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;9.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22972048">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22972048</a>	2012/06  AMSTAR nicht anwendbar, keine Publikationen identifiziert	n.a.			No trials were found that met the selection criteria.
Cicchitti L. Chronic inflammatory disease and osteopathy: a systematic review. PLoS One 2015;10(3):e0121327. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25781621">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25781621</a>	Suchzeitraum: 2014/01 Osteopathie, zwei asthmaspezifische Studien - Brockenhauer 2002 - Guiney 2005 - keine der als klinisch relevant gewerteten EP betrachtete - daher einziges asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert - any type of experimental study which enrolled sub-jects with CID comparing OMT with any type of control procedure	8	PEF: very low, 1 RCT, 1 Cross-over trial	- häufig unklares bis hohes Biasrisiko - Heterogenität zu stark für Pooling - niedrige Fallzahl, unpräzises Ergebnis	Two studies used the variation of PEF as primary outcome. narrative Synthese: <u>1. Studie:</u> Significant Increase of upper and lower thoracic excursion after OMT with a mean change respectively of 0.9 cm (SD:0.2 cm) and 0.8 cm (SD: 0.2 cm), (P = 0.005). No changes after sham procedures. (n=10) <u>2. Studie:</u> PEF increase of 4.8% in OMT group versus a mean increase of 1.4% in control group. The mean of improvement was: 13 L/minute for the OMT group, and 0 L/minute for the control group. (n=90)
Posadzki P. Osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: a systematic review. Pediatrics 2013;132(1):140-52. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23776117">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23776117</a>	Suchzeitraum: 2012/11 - OMT against any type of control - pediatric patients asthmaspezifische Darstellung von zwei Studien - Brady 2010 - Guiney 2005 narrative Synthese	7			One study aimed to determine whether OMT had an effect on an unknown number of children with moderately severe asthma. The author reported insignificant changes between the groups in FEV1 second (P = .982 and P = .081, no CIs) and forced expiratory flow, mid expiratory phase (P = .532 and P = .401, no CIs) and concluded that OMT did not improve pulmonary function or subjective asthma symptoms in pediatric patients.  One study tested OMT in 140 pediatric asthmatic patients. In this study, 90 patients received OMT (details were not provided), and 50 underwent a sham procedure (light touch only). The authors reported significant improvements in PEF in the OMT group (no P values [95% CI: 7.3 to 18.7]) compared with controls (no P values [95% CI: 29.8 to 10.4]) and concluded that OMT has a therapeutic effect in this patient population.

## Anhang 7.4 Tabakentwöhnung

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Wang Z. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2015;115(5):396-401. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411971">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411971</a>	7	<b>1. Hospitalisierung:</b> very low, 10 BS <b>2. Exazerbationen:</b> very low, 6 BS <b>3. Inanspruchnahme Rettungsstelle:</b> very low, 6 BS <b>4. LFU (PEF/FEV1)</b> <b>5. Symptome (Giemen):</b> very low, 5 BS	EP 1, EP3, EP5: - hohes RoB - starke Heterogenität - Test auf Publication bias nicht durchgeführt, keine graue Literaturartur gesucht EP2: - hohes RoB - starke Heterogenität - Test auf Publication bias nicht durchgeführt, keine graue Literaturartur gesucht - gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2015/02 Kinder < 18 Jahre betrachtet - Beobachtungsstudien - teilweise hohe Fallzahlen, diese nicht endpunktspezifisch angegeben - Passivrauchen im Elternhaus - Passivrauchbelastung außerhalb des Elternhauses >> keine Unterscheidung in Auswertungen	1. Passivrauch exponierte Kinder haben höhere Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierung (OR 1.85; 95% CI 1.20-2.86. P=0.01; I <sup>2</sup> =75.0%). 2. keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Exazerbationen (OR 0.93 (0.38-2.29, p= 0,88, I <sup>2</sup> = 87,8%) 3. signifikante Assoziation zwischen Passivrauch und Inanspruchnahme von RST (OR 1.66; 95%CI 1.02-2.69; P=0.04;I <sup>2</sup> =66,3%) 5.signifikante Assoziation zwischen Passivrauch und Giemen (OR1.32, 95%CI 1.24-1.41; P < .001;I <sup>2</sup> =46,3%)
Frazer K. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2016;2. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005992.pub3/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005992.pub3/abstract</a>	9	<b>1. asthmabedingte Hospitalisierung:</b> very low, 12 BS	EP1: - hohes RoB - starke Heterogenität	Suchzeitraum: 2015/02  nur asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert >> ausführliche narrative Synthese siehe S. 16 im Review >> Auswirkungen auf LuFu nicht asthmaspezifisch ausgewertet	1. Seven of the 12 studies reported a significant association between smoking bans and reduced asthma hospitalizations.
Been JV. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet</i> 2014;383(9928):1549-60. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680633">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680633</a>	8	<b>1. Hospitalisierung:</b> low, 3 BS		Suchzeitraum: 2013/06 nur asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert >> Kinder - Design: interrupted time series - hohe Fallzahl	Three of four studies reported a significant drop in hospital attendance because of asthma after introduction of smoke-free legislation. Meta-analysis showed both an immediate reduction (three studies, 225 753 events; -10,1% [95% CI -15,2 to -5,0], p=0,0001, I <sup>2</sup> =14,6%) and an additional non-significant trend towards an annual rate decrease (three studies, 241 846 events: -7,5% per year [95% CI -16,0 to 0,9], p=0,081) after introduction of smoking bans.

Zitat	AM-STAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Baxi R. Family and carer smoking control programmes for reducing children's exposure to environmental tobacco smoke. Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD001746. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671922">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671922</a>	9			Suchzeitraum: 2013/09  >> sehr ausführliche narrative Synthese - keine asthmaspezifische Auswertung - Extraktion der Interventionen, die ETS reduzieren sollten (Abstract)	<u>Interventionen zur Reduktion der Exposition von Passivrauch:</u> 42 studies that did not show a significant reduction in child ETS exposure: - 14 more intensive counselling or motivational interviewing - 9 brief advice or ouselling - 6 feedback of a biological measure of children's ETS exposure - 2 telephone smoking cessation advice or support - 8 educational home visits - jeweils 1: group sessions, information kit and letter, booklet and no smoking sign, a school-based policy and health promotion or feedback of maternal cotinine  Conclusion: "[...] Although several interventions, including parental education and counselling programmes, have been used to try to reduce children's tobacco smoke exposure, their effectiveness has not been clearly demonstrated. The review was unable to determine if any one intervention reduced parental smoking and child exposure more effectively than others, although seven studies were identified that reported motivational interviewing or intensive counselling provided in clinical settings was effective."

## Anhang 7.5 Psychosoziale Aspekte

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Easter G. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. J Pediatr Psychol 2015;40(7):623-32. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829528">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829528</a>	7	1. Difference in Anxious and Depressive Symptoms Between Caregivers: very low 17 BS	- AP: Beobachtungsstudien - häufig niedriger Punktwert in der Biasfassung - ausgeprägte Heterogenität	Suchzeitraum: 2014/02 - Angst und depressive Symptome bei Eltern/ Pflegenden von Asthma erkrankten Kindern im Vgl. zu Familien mit gesunden Kindern - keine der klinisch relevanten Endpunkte betrachtet	1. The combined effect size for studies investigating differences in anxious symptoms between the two groups of caregivers (k=15) was d=0.50 (T=0.40; 95% CI [0.22, 0.78], p=0,001; I <sup>2</sup> =88,18%) indicated a medium effect. 2. The combined effect size for studies investigating differences in depressive symptoms between groups (k=10) was d=0.44 (T=0.34, 95% CI [0.25, 0.64], p<.001, I <sup>2</sup> =90,33%) indicated a small to medium effect. >> caregivers of children with asthma exhibit higher levels of both anxious and depressive symptoms compared with caregivers of healthy children. <u>Moderators:</u> >> Age: no significant moderator affecting differences in anxious symptoms between the two groups of caregivers (B=.49, 95% CI [0.09, .10], p=.927), nor for depressive symptoms (B=.64, 95% CI [

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					<p>0.11, 1.39], p=.09).</p> <p>&gt;&gt; Informant type was associated with effect size differences in anxious symptoms &gt;&gt; Informant type was not associated with effect size differences in depressive symptoms</p> <p>&gt;&gt; Site of recruitment was associated with effect size differences in anxious symptoms, with a significant between group effect for clinical and community settings. &gt;&gt; Recruitment site was not associated with effect size differences in depressive symptoms for clinical and community settings.</p>
Denford S. Effective behavior change techniques in asthma self-care interventions: systematic review and meta-regression. Health Psychol 2014;33(7):577-87. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23815765">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23815765</a>	7	<p>1. <b>Symptome:</b> low, 27 RCTs 2. <b>ungeplante Arztbesuche:</b> low, 23 RCTs 3. <b>Adhärenz zu Medikamenten:</b> moderate, 16 RCTs</p>	<p>EP1: - starke statistische Heterogenität - Publication bias im Eggerstest EP2: - starke statistische Heterogenität - Publication bias im Eggerstest EP3: - methodische Heterogenität</p>	<p>Suchzeitraum: 1998-2012/10</p> <p>- Self-Care Interventionen bei Erwachsenen - Assoziation zwischen kognitiver Verhaltensänderung und Morbidität, ungeplanten Arztbesuchen und Adhärenz zu Prävention</p>	<p>1. The meta-analysis identified a statistically significant reduction in asthma symptoms for intervention group participants compared to controls (SMD=-0.38, 95% CI: -0.52, to -0.24, I<sup>2</sup>=75%). 2. The meta-analysis showed a significant reduction in health care use for intervention group participants compared with controls; OR 0.71 (95% CI; 0.56 to 0.90, I<sup>2</sup>=59%). 3. The meta-analysis showed a significant increase in adherence to preventive medication for intervention group participants compared with controls; OR 2.55 (95% CI; 2.11, to 3.10, I<sup>2</sup>=4%).</p>
Eccleston C. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. Cochrane Database Syst Rev 2015;4:CD009660. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874881">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874881</a>	11	<p>1. <b>Parent mental health:</b> low, 2 RCTs 2. <b>Child behaviour/ disability:</b> very low, 2 RCTs 3. <b>Child asthma related symptoms:</b> low, 4 RCTs</p>	<p>EP1: - niedrige Fallzahl - häufig unklares RoB EP2: - niedrige Fallzahl - starke Heterogenität - häufig unklares Biasrisiko EP3: - niedrige Fallzahl, Effektschätzer schneidet Nullwert - unklares Biasrisiko</p>	<p>Suchzeitraum: 2012-2014</p> <p>- asthmaspezifische Auswertung vorhanden - keinen der als klinisch hoch relevant bewerteten Endpunkte betrachtet <b>eingeschlossene Interventionen:</b> - primarily psychological intervention - credible, recognisable psychological/ psychotherapeutic content - specifically developed for, or included parents - any psychotherapeutic treatment - designed to change parent cognition or behaviour, or both - intention of improving parent or child outcomes. - treatment to the parent rather than teach them to deliver an intervention to</p>	<p>There was only one study of children with asthma that could be entered into analyses on parenting behaviour post-treatment, therefore no conclusions could be drawn.</p> <p>1. <u>parent mental health:</u> Psychological therapies were not beneficial (SMD= -0,20, 95%CI -0,66-0,26, Z = 0.86, n= 74, p = 0.39; I<sup>2</sup>=0%). 2. <u>child behaviour/disability:</u> no effect was found (SMD=-0,87 95%CI -2,02-0,28, Z = 1.48, p = 0.14; I<sup>2</sup>=87%, n= 200). 3. <u>child asthma-related symptoms:</u> not beneficial (SMD= 0,17 95%CI -0,05-0,38, I<sup>2</sup>=0, Z=1,53, n = 337) 3.1. <u>Symptoms at follow up:</u> not beneficial (SMD= -0,16, 95%CI -0,72-0,40, I<sup>2</sup>=55%, n = 132). 4. child mental health and family functioning post-treatment or at follow-up, or parenting behaviour, parent mental health and child behaviour/disability at follow-up: no extractable data</p>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
				<p>child.</p> <p><b>Ausschlussgründe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- parents as 'coaches' to support exclusively child-focused interventions</li> <li>- health promotion therapies (i.e. cease smoking)</li> <li>- combine psychological with pharmacological interventions</li> <li>- qualitatives Design</li> </ul>	
Ferro MA. Self-concept among youth with a chronic illness: a meta-analytic review. Health Psychol 2013;32(8):839-48. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23477575">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23477575</a>	6	Self-Concept of Youth With and Without Chronic Illness: very low, 14 BS	Ausgangspunkt: low, da nur BS eingeschlossen - starke Heterogenität	Suchzeitraum: 2012/01 - nur asthmaspezifisches Ergebnis extrahiert	A negative Hedges' g suggests lower self-concept among youth with a chronic illness compared to healthy controls. Asthma: Hedges' g= -0.30; 95%CI -0.52 to -0.09; n=3446; I <sup>2</sup> =78.90%, Q-Wert 61.60 (df=13); p<0.001.
Gao YH. The Relationship between Depression and Asthma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. PLoS One 2015;10(7):e0132424. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26197472">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26197472</a>	8	<p>1. <b>Depression predicting asthma risk:</b> moderate, 5 BS</p> <p>2. <b>Asthma predicting depression risk:</b> low, 2 BS</p>	<p>- Ausgangspunkt low, weil BS betrachtet</p> <p>EP1: - Abwertung der Sirektheit, da Diagnosen selbst-bereichtet sind</p> <p>- Upgrade für hohe Fallzahl</p> <p>EP2: - starke Heterogenität</p> <p>- Upgrade für hohe Fallzahl</p>	<p>Suchzeitraum: 2015/01</p> <p>Gegenseitiger Einfluss von Asthma und Depression untersucht</p> <p>- nicht die als kritisch bewertete EP betrachtet</p>	<p>1. The pooled RR of 1.43 (95% CI, 1.28–1.61, P &lt; 0.001, n= 83684, I<sup>2</sup>=0%) shows that depression was associated with increased risk of developing asthma.</p> <p>&gt;&gt; Definition depression, five studies used a self-reported symptoms scale, and one other used a structured clinical diagnostic interview.</p> <p>&gt;&gt; Identification of Asthma: self-report in all selected studies</p> <p>&gt;&gt; Adjustierung: age, sex, half of them for smoking, BMI</p> <p>2. The pooled adjusted RR for asthma predicting depression risk was 1.23 (95% CI, 0.72–2.10, P = 0.45, I<sup>2</sup>=93%, n=22556).</p> <p>&gt;&gt; Asthmadefinition: je nach Studie: self-report, clinical diagnosis</p> <p>&gt;&gt; Depression Definition: je nach Studie: self report, medical diagnosis</p> <p>Conclusion: "In summary, this meta-analysis of prospective studies indicates that depression increases the risk of subsequent adult-onset asthma. However, there is no evidence for a positive association between asthma and incident depression symptoms due to limited data."</p>
Blakeley C. Does anxiety predict the use of urgent care by people with long term conditions? A	7	Assoziation zwischen Angst und Nutzung der Notfallversorgung: very low, 3BS	Ausgangspunkt low, denn nur BS betrachtet - Abwertung der Präzision, Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2013 Angst als Prädiktor für Urgent Care - Urgent care was defined as any of the following: unscheduled visits to GP, consultant, or specialist nurse; visits to	Of the eight studies included in the review, none showed significant effects of anxiety on the use of urgent healthcare. The effect of anxiety also varied across the different LTMCs included in the review; however none of the effects were significant: asthma [n = 3, OR= 1.355 (95% CI 0.462, 3.976), p = 0.580];[...].

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
systematic review with meta-analysis. J Psychosom Res 2014;77(3):232-9. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25149033">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25149033</a>				accident and emergency, walk in clinics, or other urgent hospitalizations; as well as costing data for these events - nur asthmaspezifische Aussagen extrahiert	
Paudyal P. Written emotional disclosure for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD007676. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24842151">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24842151</a>	10	1. Physiological measure of lung function (FEV1), (FVC) <b>2. quality of life:</b> low, 1 RCT <b>3. symptom scores:</b> low, 2 RCTs 4. medication use. 5. Scheduled or unscheduled healthcare utilisation. 6. Psychological well-being <b>7. Asthmakontrolle (nicht prädefiniert):</b> low, 2 RCTs	Bewertung der Datenqualität teilweise durch Autoren des Reviews erfolgt	Suchzeitraum: 2014/01 - intervention asks people to disclose traumatic or stressful experiences through writing. Proponents suggest that emotional disclosure can have positive effects on both physical and psychological health, and several theories have been proposed to explain these benefits. <b>Subgruppenanalyse:</b> 1. asthma severity (as defined by FEV1 baseline reading) 2. age (< 18 years vs ≥ 18 years). >> bisher nicht zitiert, weil zu spezifische Intervention	2. No significant difference in quality of life was found between the emotional disclosure group and the control group at any point of follow-up.  3. A pooled result from these two studies indicated that disclosure writing does not improve asthma symptoms at shortterm follow-up (SMD -0.22, 95% CI -0.52 to 0.09, n=166, I <sup>2</sup> =0%). One study measured asthma symptoms at medium- and longterm follow-up; this study reported no significant benefit of disclosure writing for asthma symptoms at either followup.  7. pooled result from these two studies indicated that disclosure writing results in short term improvement in asthma control (SMD 0.29, 95% CI 0.01 to 0.58, n= 194, I <sup>2</sup> =66%). Only one study measured asthma control at medium-term and long-term follow-up. The beneficial effect of disclosure writing for asthma control was not statistically significant at later follow-up

## Anhang 7.6 Gewichtsmanagement

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Lv N. Weight Management Interventions in Adult and Pediatric Asthma Populations: A Systematic Review. J Pulm Respir Med 2015;5(232). <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413417">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413417</a>	6	Erwachsene: very low, 4 RCTs	- keine endpunktspezifische Datenauswertung <u>Erwachsene:</u> - gute bis mittelmäßige Qualität - zu starke Heterogenität für Pooling - niedrige Fallzahl für einzelne EP - Publication bias	Suchzeitraum: 2014/11 - narrative Darstellung der Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen RCTs --> keine endpunktspezifische Ergebnisdarstellung erfolgt  Eingeschlossenen Studien: - Stenius-Aarniala et al., 2000 - Scott et al., 2013 - Dias-Junior et al., 2014 - Ma et al., 2014	<b>Erwachsene:</b> <u>1. Studie:</u> n=38; Intervention: Diät, Schulung; Kontrolle: nur Schulung; 14 Wochen: - signifikante Besserung von: FEV1%predicted, FVC%predicted, Dyspnoe, tägliche Dosis Bronchodilatoren <u>2. Studie:</u> n=46, 10 Wochen, Intervention 1: Diät, Tagebuch, motivationale Verhaltensintervention, Intervention 2: sportliche Betätigung, Verhaltensmodifikation, Intervention3: I1+I2 - für folgende Outcomes sind I1 und I3 signifikant besser als I2: Gewichtsreduktion, ACQ, - alle Gruppen zeigen Verbesserung im AQLQ, kein sign. Unterschied

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
			nicht erfasst, keine graue Literatur gesucht	<p>Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behavioral, pharmacological, or surgical interventions for weight loss, maintenance of lost weight, weight maintenance, or weight gain prevention.</li> <li>- Duration: short term (<math>\leq 6</math> mos), intermediate (<math>&gt;6</math> mos and <math>\leq 12</math> mos), long term (<math>&gt;12</math> mos)</li> <li>- group and/or individual</li> </ul> <p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Usual care, No or minimal intervention, Attention control intervention, Alternative active intervention</li> </ul>	<p>zwischen den Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A 5-10% weight loss resulted in clinically significant improvements to ACQ in 58% and AQLQ in 83%. Men and women experienced a similar degree of improvement to ACQ and AQLQ.</li> </ul> <p><b>3. Studie:</b> n=33, Intervention: Diät, Kontrolle: keine Intervention, 6 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intervention group significantly lost weight (mean weight loss 7.88 kg; 7.5% of baseline weight), improved asthma control as measured by ACQ, and increased FVC.ACQ reached clinically significant improvements (<math>&gt;0.5</math>) in 11 of the 12 intervention patients who lost <math>&gt;10\%</math> of their baseline weight</li> </ul> <p><b>4. Studie:</b> n= 330, 12 Monate, Intervention1: Diät, körperliche Aktivität, Selbstmanagementfähigkeiten, Intervention 2: keine Diät/kein Sport, aber Verhaltensänderungen (Schrittzähler, Waage, self-management DVD, Lise mit "weight management services")</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weight loss of <math>&gt;10\%</math> was associated with a large 1-sample effect size, Cohen's <math>d=0.76</math>, for ACQ change and with 3.78 (95% CI: 1.72-8.31) times the odds of achieving clinically significant reductions on ACQ as stable weight.</li> </ul>
<p>Lv N. Weight Management Interventions in Adult and Pediatric Asthma Populations: A Systematic Review. J Pulm Respir Med 2015;5(232). <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413417">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413417</a></p>	6	Kinder/ Jugendliche: very low, 3 RCTs	<p>Kinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gute bis schwache Qualität</li> <li>- zu starke Heterogenität für Pooling</li> <li>- niedrige Fallzahl für einzelne EP</li> <li>- Publication bias nicht erfasst, keine graue Literatur gesucht</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2014/11</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- narrative Darstellung der Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen RCTs</li> <li>-&gt; keine endpunktspezifische Ergebnisdarstellung erfolgt</li> </ul> <p>Eingeschlossene Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jensen et al., 2013</li> <li>- El-Kader et al., 2013</li> <li>- Luna-Pech et al., 2014</li> </ul> <p>I/C: siehe oben</p>	<p><b>Kinder:</b></p> <p><b>Studie 1:</b> n= 32, Alter: 8-17, Intervention: Diät, Verhaltensmaßnahmen; Kontrolle: Warteliste, 10 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no significant change in: dynamic lung function, within or between groups.</li> <li>- Airway and systemic inflammation did not change within the intervention group</li> <li>- ACQ: signifikante Besserung im Gruppenvergleich, zugunsten Intervention</li> </ul> <p><b>Studie 2:</b> n=80, Alter: 12-18, Intervention: Diät, Sport, Kontrolle: keine Intervention, 8 Wo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Compared to baseline, the intervention group significantly decreased values of TNF-alpha, IL-6, IL-8, Leptin, and BMI and increased adiponectin (all <math>P &lt; 0.05</math>). The changes in the control group were not significant.</li> </ul> <p><b>Studie 3:</b> n= 58, Alter: 12-16, Intervention: Diät, Verhaltensmaßnahme, Kontrolle: nur Verhaltenmaßnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- intervention achieved a significant improvement in PAQLQ[S] scores compared with controls, and this difference was achieved both in the overall score and all its subdomains (<math>P &lt; 0.002</math> for all).</li> <li>- Compared with control, intervention had significantly fewer acute asthma events requiring short-acting <math>\beta</math>-agonists (17 vs. 39, <math>P &lt; 0.02</math>) and nighttime awakenings (11 vs. 26, <math>P &lt; 0.001</math>).</li> </ul>
Adeniyi FB. Weight loss interventions	10	<b>1. Symptomscore</b> (validierter Fragebogen):	EP1/ EP6/ EP7: - häufig unklares oder	Suchzeitraum: 2012/03	1. Health status improved for all three subscales (symptom scores, activity scores and impact scores) in the treatment group compared to

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<p>for chronic asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;7. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009339.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009339.pub2/abstract</a></p>		<p>very low, 2 RCTs 2. Lung function measurements: (PEFR) or (FEV1). 3. Asthma medication use (bronchodilator, oral steroids). 4. <b>General or asthma-related quality of life</b> (validated questionnaire): k.A. 5. <b>All cause and asthma-related hospital or emergency room visits:</b> k.a. 6. <b>Change in BMI or weight:</b> very low, 4 RCTs 7. <b>Adverse event associated with intervention for weight loss:</b> very low, 3 RCTs</p>	<p>hohes Biasrisiko - Heterogenität zu stark für Pooling - niedrige Fallzahl</p>	<p>P: adults and children; physician-diagnosed chronic asthma, who are overweight or obese I: any structured intervention for weight loss such as dietary restriction, exercise or physical activity, behavioral modification, medication and bariatric surgery; either singly or in combination. (no study on bariatric surgery) C: no intervention for weight loss or an alternative weight loss intervention.</p> <p>Charakteristika: - All studies in adults with physician-diagnosed asthma. - Two of the studies involved low calorie diets alone - one compared two different low calorie diets - one compared low calorie diet to no intervention for weight loss.</p>	<p>controls after one year. VAS-Skala: - Dyspnoe -13mm in Intervention vs. -1mm in Kontrolle nach 14 Wochen (nach 6 und 12 Monaten kein signifikanter Unterschied mehr) - Husten: -4 mm in Intervention vs. -1 mm in Kontrolle (nach 14 Wochen) 6. Studienspezifische Darstellung: - n= 38: mean reduction (end of the program): 14.2 kg (14,5%) (range 7.7 to 22.1 kg) vs. 0.3 kg (range not reported) in control mean reduction (after one year): 11.1 kg (11,3%) (1.1 to 22.5 kg) vs. mean gain of 2.3 kg (2,2%) (range not reported) in control - n= 33: a mean weight loss of 14.5% in the treatment group compared to 0.1% in the control group. This result is biased (keine ITT-Analyse) and should be viewed with caution. - n=30: median IQR weight loss was: 9.1% (5.0% to 11.7%) after calorie restriction, 1.4% (0.8%to 2.7%) after physical activity, and 8.1% (6.5%to 13.3%) after a combination of the two. The study did not report on the comparison between study arms. - n = 96: mean change in BMI was 3.79 for diet A while diet B was 1.78 (n = 47). The mean weight loss was 9.73 kg in diet A and 5.04 kg in diet B. 7. A study reported adverse effects such as headache, dizziness, drowsiness, constipation and diarrhea which subsided within two weeks in diet A and four weeks in diet B, but reported no data on these. There was no adverse effect associated with the intervention in Stenius Aarni-aala 2000, and the two abstracts, Dias-Junior 2011 and Scott 2011, did not mention adverse effects. ggf. weiteres wichtiges Ergebnis: one study reported a median number of exacerbations in the one year of follow-up of 4 (range 0 to 7) in the control group and 1 (range 0 to 4) in the treatment group: P = 0.001</p>

## Anhang 7.7 Allergenvermeidung

### Evidenz der 2. Auflage

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
<p>Plaschke P. Adult asthmatics sensitized to cats and dogs: symptoms, severity, and bronchial hyperresponsiveness in pa-</p>	<p>Querschnittstudie</p>	<p>1. question or objective in this paper clearly stated: y 2. study population clearly specified: y 3. participation rate of eligible persons at least 50%: n (129/420) 4. subjects selected or recruited from the same or</p>	<p>E</p>	<p><b>objective:</b> investigate whether pet-sensitized asthmatics with pets at home have worsened asthma, compared with similar asthmatics without pets. <b>Methods:</b> - cross-sectional - 129 adult asthmatics sensitized to cats or dogs - interviews, skin prick tests, specific IgE, eosinophil counts, and bronchial</p>	<p>Qualitätsbewertung: <a href="https://www.nhlbi.nih.gov/health-to-pics/study-quality-assessment-tools">https://www.nhlbi.nih.gov/health-to-pics/study-quality-assessment-tools</a></p>

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
tients with furred animals at home and patients without these animals. Allergy. 1999 Aug;54(8):843-50.		<p>similar populations; inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants: y</p> <p>5. sample size/ power description :n</p> <p>6.exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s): no</p> <p>7. timeframe sufficient - reasonably expect to see an association between exposure and outcome: no</p> <p>8. examine different levels of the exposure as related to the outcome: na</p> <p>9. exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y</p> <p>10. exposure(s) assessed more than once over time: n</p> <p>11. outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y</p> <p>12. outcome assessors blinded to the exposure status: n</p> <p>13. follow-up after baseline 20% or less: ca</p> <p>14. key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s): y</p> <p>&gt;&gt; Ethikvotum: vorhanden</p> <p>&gt;&gt; Col/Sponsoring: Swedish Work Environment Foundation, the Swedish Heart and Lung Foundation, the Swedish Association against Asthma and Allergy, and the Association against Asthma and Allergy</p>		<p>methacholine challenge tests.</p> <p>- Patients with a cat or dog at home (n=39) were compared with subjects without pets (n=90).</p> <p><b>Results:</b></p> <p>- Baseline-Charakteristika ausgeglichen bis aus Asthma/Bronchitis in Kindheit (bei Nicht-Tier-Besitzern mehr; 13% vs. 32%)</p> <p>- More subjects with pets had symptoms, inhaled or oral steroids, abnormal peak-flow records, higher eosinophil counts, and a higher degree of bronchial hyperresponsiveness than subjects without pets.</p> <p>- Asthmatics with pets more frequently ascribed their symptoms to their home environment, but fewer of them reported that their symptoms were elicited by contact with cats or dogs.</p>	
Platts-Mills T.A.E. Dog and Cat Allergens and Asthma among School Children in Los Alamos, New Mexico, USA: Altitude 7,200 feet.	Querschnittstudie	<p>1. question or objective in this paper clearly stated: no</p> <p>2. study population clearly specified: no</p> <p>3. participation rate of eligible persons at least 50%: ca</p> <p>4. subjects selected or recruited from the same or similar populations; inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants: ca</p> <p>5. sample size/ power description: no</p> <p>6.exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s): no</p> <p>7. timeframe sufficient - reasonably expect to see an association between exposure and outcome:</p>	A		<p>Qualitätsbewertung: <a href="https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools">https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools</a></p> <p>--&gt; keine Extraktion erfolgt, da methodische Qualität nicht ausreichend.</p>

Zitat	Studientyp	Bewertung	E/A	Inhalt	Kommentar
		<p>no</p> <p>8. examine different levels of the exposure as related to the outcome: na</p> <p>9. exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y</p> <p>10. exposure(s) assessed more than once over time: n</p> <p>11. outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently: y</p> <p>12. outcome assessors blinded to the exposure status: n</p> <p>13. follow-up after baseline 20% or less: ca</p> <p>14. key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s): n</p> <p>&gt;&gt; Ethikvotum: ca</p> <p>&gt;&gt; Col/Sponsoring: angegeben</p>			
<p>Lewis SA. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 1;165(7):961-6</p>		<p><b>Subgruppenanalyse einer Geburts- / Familienkohorte</b></p> <p><u>I. Selektion der Studienteilnehmer</u></p> <p>1) exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Exposition?</p> <p>2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ ausgewählt?</p> <p>3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition?</p> <p>4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war?</p> <p><u>II. Vergleichbarkeit</u></p> <p>1) Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte:</p> <p><u>III. Endpunkterfassung</u></p> <p>1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte?</p> <p>2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten?</p> <p>3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt?</p>	E	<p>Ziel:</p> <p>- evaluated association of allergen sensitization and home exposure to short and long-term morbidity in 140 women with asthma and to asthma prevalence in 458 women from metropolitan Boston.</p> <p>Methoden:</p> <p>- Cockroach (<i>Blattella germanica</i>), dust mite (<i>Dermatophagoides farinae</i>), and cat (<i>Felis domesticus</i>) allergens in home dust samples, and specific immunoglobulin E antibodies were measured at outset, and doctor-diagnosed asthma and markers of asthma morbidity were ascertained</p> <p>- by questionnaire; during a 4-year follow-up.</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>- Cat- and cockroach-sensitive (immunoglobulin E immunocap [Cap] class1) women with asthma reported greater morbidity in the past year at the start, and during follow-up, if high levels of the relevant allergen were found.</p> <p>- Women with asthma sensitized to cat allergen and with concentrations at 8 g/g or greater were more likely to have used steroid (adjusted odds ratio [95% confidence interval] 2.7 [1.2–6.2]) and wheezed without a cold (odds ratio 6.8 [3.3– 14.0]) during follow-up.</p> <p>Conclusion:</p> <p>- We conclude that cockroach and cat allergens may contribute to asthma morbidity in sensitized women.</p>	<p>Methoden aus Vorpublikation betrachtet: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1638021/pdf/envhper00305-0057.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1638021/pdf/envhper00305-0057.pdf</a> (in RefMan ergänzen)</p>

## Gezielte Suche: AHRQ

**Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. <https://effective-healthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction>**

AMSTAR-Bewertung	y-ca-y-y-y-y-y-y-n-y (9/11)
Suchzeitraum	04/2017
Charakteristika des systematischen Reviews	<p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patients of any age with a diagnosis of asthma</li> </ul> <p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acaricide (house dust mite pesticide): to carpet, mattresses, and/or furniture</li> <li>• Air quality: Air purifiers, Ventilation or duct cleaning</li> <li>• Carpet: Removal, Wall-to-wall versus area rugs, Cleaning (professional services; high-efficiency particulate air-filtration vacuums)</li> <li>• Linens and furniture: Pillow/mattress covers, Furniture covers/"wipe-down" furniture, Frequent laundering of linens</li> <li>• Mold removal</li> <li>• Animals and insects: Pet bathing, Pet removal or restriction of pet access, Pest control (professional and lay interventions)</li> <li>• Multicomponent interventions: Multiple strategies implemented concurrently</li> </ul> <p>Vergleich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No intervention to reduce or eliminate exposure to indoor inhalant allergen(s)</li> <li>• Reduction or elimination of exposure to different indoor inhalant allergen(s)</li> <li>• Reduction or elimination of exposure to multiple indoor inhalant allergens</li> </ul> <p>Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs and nonrandomized interventional studies with concurrent controls (e.g., nonrandomized trials) or historical controls (e.g., pre-post studies) were considered for inclusion</li> </ul>

**Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. <https://effective-healthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction>**

Ergebnisse

- 60 RCTs, 8 non-RCTs
- limited Evidence: lack of high quality studies
- No high or moderate strength evidence found improvement in patient-oriented outcomes resulting from single component interventions
- multicomponent interventions performed better than single component interventions
- Multicomponent strategies that included high-efficiency particulate air-filtration (HEPA) vacuums:
  - reduced exacerbations
  - improved quality of life (moderate SOE),
- strategies that included mattress covers improved non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE) (19 RCTs)
- strategies that included pest control reduced exacerbations (moderate SOE).
- **Mattress covers, used without other interventions, did not affect (17 RCTs):**
  - asthma control (moderate SOE),
  - exacerbations (moderate SOE),
  - health care utilization (high SOE),
  - pulmonary physiology (high SOE),
  - quality of life (high SOE), non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE),
  - ➔ despite reducing the allergen burden detected on mattress surfaces (moderate SOE).
- No single allergen interventions were determined to be necessary or sufficient for effectiveness.
- Multicomponent bundles: characterized by substantial heterogeneity, and no conclusions about the effectiveness of specific combinations were supported by the evidence
- smallest body of evidence for pet removal: three studies (siehe S. 44/188)

## Anhang 7.8 Regulierung des Innenraumklimas

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Nurmatov UB. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. Eur Respir Rev 2015;24(135):92-101. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25726560">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25726560</a>	7	keine endpunktspezifische Auswertung erfolgt	- a much smaller body of evidence focusing on investigating the relationship between VOC exposure and asthma/allergy exacerbations in those with established disease. This evidence was highly heterogeneous and therefore inconclusive.	Suchzeitraum: 2012  nur Auswertung zu Tertiärprävention extrahiert:  effects of VOCs in established asthma/allergy	<u>Aldehydes</u> Formaldehyde was investigated in 14 studies. One RCT with low risk of bias reported adverse associations between formaldehyde and wheezing. One cohort study at low risk of bias found no associations between formaldehyde and wheezing; in contrast, one case-control at low risk of bias and two cross-sectional studies at moderate risk of bias showed positive associations between formaldehyde and current asthma severity, wheezing/severity



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
					and nocturnal breathlessness (table S1A). <u>Esters</u> Assessment of 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate was carried out in two cross-sectional studies. One of these, at moderate risk of bias, did not relate exposure to asthma/allergy-related outcomes, while the second study was at high risk of bias (table S1A).
Sauni R. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;2:CD007897. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715323">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715323</a>	10	1. Asthma-related outcomes or asthma-related symptoms by means of: 1.1 physician's diagnosis as reported by patients or their parents (of the children) (Toren 1993; Toren 2006); or <b>1.2 asthma symptoms measured by a validated questionnaire</b> 1.3 prescription of medication for asthma; 1.4. diagnostic tests for asthma (AHR, bronchodilator response, variation in PEF measurements, increased exhaled nitric oxide (NO)) <b>1.5 self reported respiratory symptoms (coughing, wheezing, chest tightness or shortness of breath).</b>	siehe Zusammenfassung	Suchzeitraum: 2014/11 Innenraumklima, Feuchtigkeit und Schimmel, Auswirkungen von Sanierung auf Asthma - nur Auswertungen zu bereits bestehendem Asthma betrachtet - gruppierte Auswertung nach Studiendesigns und Interventionen - CBA: Controlled-before-and-after-Studien <b>B. Mould remediation versus no exposure in houses - effects in children:</b> pilot study; Ergebnisse nur im Vorher-Nachher-Vergleich der verschiedenen Interventionen, kein Vergleich zu Kontrollgruppe erfolgt; n=46 --> nicht extrahiert	<b>A. Mould remediation versus no intervention in houses - effects in adults</b> <u>Ergebnisse aus RCTs:</u> Wheezing 6 Monate nach Sanierung gebessert: OR = 0.45 (95%CI 0.17-1.19, n=128, 1 RCT) Wheezing 12 Monate nach Sanierung gebessert: OR = 0.64 (95%CI 0.55-0.75, I <sup>2</sup> =40%, n=2945, 2 RCT) <u>Ergebnisse aus CBA-Studien:</u> Symptome nach Sanierung gemindert: OR=0.57 (95%CI 0.10-3.25, n=110, 1CBA) <b>C. Mould remediation complete versus remediation in progress in houses - effects in adults</b> Risikofaktor/ Primärprävention betrachtet <b>D. Mould remediation versus no exposure in offices - effects in adults</b> Primärprävention/ Risikofaktoren betrachtet <b>E. Mould remediation versus information only in houses - effects in children</b> - nur einen RCT eingeschlossen, bei n= 33 nicht extrahiert <b>F. Mould remediation versus no exposure in schools - effects on children</b> <b>G. Mould remediation versus no exposure in schools - effects on adults</b> <u>CBA</u> Dyspnoe (von 34 auf 2 Betroffene) und Wheezing (von 34 auf 0 Betroffene) bei Index-Schul-Lehrern nach Intervention seltener <b>Zusammenfassung der Review-Autoren:</b> We found moderate-quality evidence that remediation of mould in houses decreases asthma-related symptoms and [...] compared to no intervention. There was very low-quality evidence that asthma-related symptoms and [...] in school personnel in mould-damaged schools are similar to those of personnel in non-damaged schools either before or after profound remediation of moisture damage, but there is still considerable uncertainty about the size of this effect.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Sharpe RA. Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. J Allergy Clin Immunol 2015;135(1):110-22. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25159468">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25159468</a>	9	Exazerbationen: 7 BS, very low	- Biasrisiko, starke Heterogenität, Pooling von Studienergebnissen, die für unterschiedliche Parameter adjustiert wurden	Suchzeitraum: 2013/04  Ergebnisse zu Primärprävention/ Risikofaktoren nicht extrahiert  zu beachten: Studien miteinander gepoolt, die für verschiedene Parameter adjustiert haben --> Ergebnisse sollten vorsichtig interpretiert werden	Indoor fungal contamination and asthma exacerbation of asthma symptoms: The presence of Cladosporium, Alternaria, Aspergillus, and Penicillium species increased the exacerbation of current asthma symptoms by 36% to 48% compared with those exposed to lower concentrations of these fungi, as shown by using random-effect estimates. Studies were of medium quality and showed medium-high heterogeneity, but evidence concerning the specific role of fungal species was limited.
Singh M. Dehumidifiers for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD003563. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760885">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760885</a>	7	1. FEV1 and PEF <b>2. Asthma symptoms</b> 3. Use of rescue bronchodilator medication 4. Daily steroid use <b>5. Exacerbations:</b> 1 RCT, low <b>6. Emergency room attendance/ unscheduled clinic visits:</b> 1 RCT, low <b>7. Hospital admissions:</b> 1 RCT, low <b>8. Health status (quality of life):</b> 1 RCT, low 9. Bronchial hyper-responsiveness 10. Skin reactivity to moulds or house dust mite	Datenqualität teilweise von Autoren des SR als moderate für alle EP bewertet  >> zusätzlich Abwertung der Leitliniengruppe, da Fallzahl mit n= 100 sehr klein ist.	Suchzeitraum: 2013/03 - zwei Primärstudien identifiziert, Daten nur aus einer (Wright 2009) nutzbar  Autoren des SR haben nur um einen Punkt für Präzision abgewertet, auch 2 Punkte wären möglich, da niedrige Fallzahl, sehr breite Konfidenzintervalle	2. There was no significant difference in [...] or daily symptoms including use of rescue medicines (MD -0.04; 95% CI -1.00 to 0.92), Asthma Control Score (MD -0.25; 95% CI -0.58 to 0.08), or St George's Respiratory Questionnaire score (MD -2.83; 95%CI -7.82 to 2.16).  5./6./7. There was also no significant difference in the number of participants who suffered an exacerbation requiring oral corticosteroids (OR 0.52; 95% CI 0.22 to 1.24), GP visits (OR 0.29; 95% CI 0.01 to 7.28) or ED visits (OR 1.84; 95% CI 0.32 to 10.52) or hospitalisations (OR 0.09; 95% CI 0.00 to 1.72).  No adverse event was reported relating to the installation of the MHRV unit.

## Anhang 7.9 Hausstaubmilben

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Arroyave WD. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a	6		keine Bewertung erfolgt, da kein RoB-Tool für Primärstudien durchgeführt wurde	Suchzeitraum: 1966-2013/08 Matratzenschutz, Milben, Primär und Tertiärprävention gesondert betrachtet, asthmaspezifische Auswertung S. 243	- signifikanter Effekt des Matratzenschutzes nur auf Hausstaubmilbenkonzentration in der Matratze: SMD -0,79 (95% KI -0,98;-0,60) I <sup>2</sup> = 0%, n=466, 7 Studien - keine signifikanten Effekte auf patientenrelevante EP

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112(3):237-48. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24484971">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24484971</a>				--> keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien - differenzierte Darstellung der eingeschlossenen Primärstudien (asthmaspezifisch) >> Einschluss, da keinen besseren SR identifiziert	>> Asthma Symptom-Score: SMD -0,06 (95% KI - 0,32;0,20) I <sup>2</sup> =42%, n=865, 7 Studien

### Randomisiert kontrollierte Studie

Quelle	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität (GRADE) – Risiko für Bias (high/unclear/low)
Murray CS. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jul 15;196(2):150-158. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28282501">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28282501</a>	<p><b>Design:</b> RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- house dust mite-impermeable bed encasing vs. Placebo</li> <li>- vorab: Prüfen und wenn nötig erneute Instruktion in Inhalationssystem</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> 12 month</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interviews nach 1, 4, 8, 12 Monaten</li> </ul> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter: 3-17 yr, n= 284</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mite-sensitized children</li> <li>- physician diagnosis asthma</li> <li>- after an emergency hospital attendance with an asthma exacerbation</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Using mite proof bedding prior to enrolling in the study</li> <li>- Frühgeburt (&lt;36 week)</li> <li>- weitere Erkrankung des Respirationstraktes</li> </ul> <p><b>Randomisierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stratifiziert nach Alter, Zigaretten im Haushalt, Tierhaarallergie/ - Exposition, Behandlungsstufe</li> </ul> <p><b>Definition primärer EP:</b></p> <p>Schwere Asthmaexazerbationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalisierung, ED-Visit, OCS-Nutzung, Therapieintensivierung für min 3 d</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b> Per-Protocol-Analyse</p>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ausgeglichen bis auf: Lebensmittelallergie, ggw. Ekzeme, Sensibilisierung Aspergillus</li> <li>- mean age: 7.7 yr; male sex: 65.8%</li> </ul> <p><b>Primärer EP:</b></p> <p><u>hospital attendance with one or more exacerbation:</u> Intervention 36/123 [29.3%] vs. Placebo 49/118 [41.5%]; OR 0,58 (95%KI 0,34-0,99)</p> <p><u>risk of emergency hospital attendance:</u> 45% lower in the active group (HR 0.55; 95% KI 0.36-0.85)</p> <p><u>annual rate of emergency hospital attendance with exacerbations:</u> 27% lower in the active group (not significant)</p> <p><u>risk of prednisolone use for exacerbation:</u> no difference (HR 0.82; 95% CI, 0.58-1.17; P = 0.28)</p> <p><b>Sekundäre EP (Änderung von Baseline bis 12 Monate):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GINA-Stufe: bei 10,7% der Interventionsgruppe vs.14,5% der Kontrollgruppe gestiegen</li> <li>- PACQLQ: signifikante Verbesserung (MD 0,5 (95%KI 0,14;0,8); jedoch kein Unterschied im Gruppenvergleich</li> <li>- ACQ: signifikante Verbesserung (MD -0,56 (95%KI -0,18;- 0,93); jedoch kein Unterschied im Gruppenvergleich</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern: low Verblindung von Personal (nur tlw. verblindet): unclear</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low (Drop out ausgeglichen, Gründe dokumentiert)</p> <p>ITT: high</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: J.P. Moulton Charitable Foundation, North West Lung Centre Charity</p>

## Gezielte Suche: AHRQ

**Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. <https://effective-healthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction>**

AMSTAR-Bewertung	y-ca-y-y-y-y-y-n-y (9/11)
Suchzeitraum	04/2017
Charakteristika des systematischen Reviews	<p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patients of any age with a diagnosis of asthma</li> </ul> <p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acaricide (house dust mite pesticide): to carpet, mattresses, and/or furniture</li> <li>• Air quality: Air purifiers, Ventilation or duct cleaning</li> <li>• Carpet: Removal, Wall-to-wall versus area rugs, Cleaning (professional services; high-efficiency particulate air-filtration vacuums)</li> <li>• Linens and furniture: Pillow/mattress covers, Furniture covers/"wipe-down" furniture, Frequent laundering of linens</li> <li>• Mold removal</li> <li>• Animals and insects: Pet bathing, Pet removal or restriction of pet access, Pest control (professional and lay interventions)</li> <li>• Multicomponent interventions: Multiple strategies implemented concurrently</li> </ul> <p>Vergleich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No intervention to reduce or eliminate exposure to indoor inhalant allergen(s)</li> <li>• Reduction or elimination of exposure to different indoor inhalant allergen(s)</li> <li>• Reduction or elimination of exposure to multiple indoor inhalant allergens</li> </ul> <p>Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTs and nonrandomized interventional studies with concurrent controls (e.g., nonrandomized trials) or historical controls (e.g., pre-post studies) were considered for inclusion</li> </ul>

Leas BF. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. <https://effective-healthcare.ahrq.gov/topics/asthma-nonpharmacologic-treatment/final-report-indoor-allergen-reduction>

Ergebnisse

- 60 RCTs, 8 non-RCTs
- limited Evidence: lack of high quality studies
- No high or moderate strength evidence found improvement in patient-oriented outcomes resulting from single component interventions
- multicomponent interventions performed better than single component interventions
- Multicomponent strategies that included high-efficiency particulate air-filtration (HEPA) vacuums:
  - reduced exacerbations
  - improved quality of life (moderate SOE),
- strategies that included mattress covers improved non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE) (19 RCTs)
- strategies that included pest control reduced exacerbations (moderate SOE).
- **Mattress covers, used without other interventions, did not affect (17 RCTs):**
  - asthma control (moderate SOE),
  - exacerbations (moderate SOE),
  - health care utilization (high SOE),
  - pulmonary physiology (high SOE),
  - quality of life (high SOE), non-validated measures of respiratory symptoms (high SOE),
  - despite reducing the allergen burden detected on mattress surfaces (moderate SOE).
- No single allergen interventions were determined to be necessary or sufficient for effectiveness.
- Multicomponent bundles: characterized by substantial heterogeneity, and no conclusions about the effectiveness of specific combinations were supported by the evidence
- smallest body of evidence for pet removal: three studies (siehe S. 44/188)

## Anhang 7.10 Außenraumschadstoffe

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Fan J. The impact of PM2.5 on asthma emergency department visits: a systematic review and meta-analysis. Environ Sci Pollut Res Int 2016;23(1):843-50. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26347419">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26347419</a>	8	RST-Besuche: 16 BS, very low	- ausgeprägte Heterogenität (keine Zahlenangabe vorhanden, jedoch von Autoren des SR im Text erwähnt)	Suchzeitraum: 2015/01 Feinstaub auf ED-Besuche - insgesamt weniger Studien für Analyse von PM2.5 eingeschlossen als 25244 - Studien, die in Zheng 2014 nicht vorhanden sind: Peel, Meng, Glad, Winquist	According to the meta-analysis, there was a positive association between PM2.5 and asthma ED visits; for each 10 µg/m3 increase in PM2.5 concentration, the risk of asthma ED visits increased by 1.5 % (95 % CI 1.2, 1.7 %). <u>Subgruppenanalyse:</u> season's effect: warm season increased asthma ED visits by 3.7 % (95 % CI 0.5, 6.9 %); the effect during the cold season was weaker (2.6, 95 % CI 0.7–4.6 %). age: The risk of asthma ED visits in the adult group increased 1.7 % (95 % CI 0.7, 2.8 %) per 10 µg/m3 increase in PM2.5, but the risk for the child group increased 3.6 % (95 % CI 1.8, 5.3 %) per 10 µg/ m3 increase.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Zheng XY. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10(9):e0138146. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382947">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382947</a>	7	1. RST-Besuche oder Hospitalisierung O3: 71 BS, very low CO: 42 BS, very low NO2: 66 BS, very low SO2: 65 BS, very low PM10: 51BS, very low PM2.5: 37 BS, very low	- für alle EP: starke Heterogenität - für alle EP außer PM2,5: Publication bias vorhanden	Suchzeitraum: 2015/03 Luftverschmutzung und Exazerbationen  attributable fractions: PAF = (RR-1)/RR PM: particular matter: Feinstaub	Associations between the six major air pollutants and asthma-related ERVs/ hospitalizations were statistically significant O3: N=71; RR (95%CI), 1.009 (1.006, 1.011); I2 = 87.8%, PAF (95%CI): 0.8 (0.6, 1.1); CO: N=42; RR (95%CI), 1.045 (1.029, 1.061); I2 = 85.7%, PAF (95%CI): 4.3 (2.8, 5.7); NO2: N=66; RR (95%CI), 1.018 (1.014, 1.022); I2 = 87.6%, PAF (95%CI):1.8 (1.4, 2.2); SO2: N=65; RR (95%CI), 1.011 (1.007, 1.015); I2 = 77.1%, PAF (95%CI): 1.1(0.7, 1.5); PM10: N=51; RR (95%CI), 1.010 (1.008, 1.013); I2 = 69.1%, PAF (95%CI): 1.1 (0.8, 1.3); PM2.5: N=37; RR (95%CI), 1.023 (1.015, 1.031); I2 = 82.8%, PAF (95%CI): 2.3 (1.5, 3.1)]. Sensitivitätsanalysen: signifikante Assoziation bleibt bestehen, wenn nur Studien eingeschlossen werden, die hohe Qualität und kein Risiko für Publikationsbias haben Subgruppenanalysen: Assoziationen bei Männern, Kindern und bei warmem Wetter stärker

## Anhang 7.11 Telemedizin

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Zhao J. Effectiveness of Telemedicine for Controlling Asthma Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. Telemed J E Health 2015;21(6):484-92. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393915">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393915</a>	6	Asthmasymptome: very low, 6 Beobachtungsstudien	- starke Heterogenität, sowohl methodisch als auch klinisch - Effektschätzer schneidet Nullwert	Suchzeitraum: 2013/12  Effekt von Telemedizin auf Symptome - verschiedene Interventionen gepoolt - gepoolter Effektschätzer wenig aussagekräftig - einzelne Interventionen mit kleinen Fallzahlen	no significant difference in asthma symptom score change between the telemedicine and control groups (pooled Hedges's g = 0.34, 95% CI -0.05 to 0.74, Z = 1.69, p = 0.090, I <sup>2</sup> =83,17%) --> Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien tabellarisch dargestellt (s. S. 487 bzw. 4/9 im pdf-Dokument)
DiBello K. The effectiveness of text messaging programs on	8		Datenqualität nicht endpunktspezifisch beurteilbar >> a.e. very low:	Suchzeitraum: 2013 - Extraktion der Diskussion, da im Ergebnisteil narrative studienspezifische Darstellung	Three studies using a text messaging program demonstrated improved participant adherence to controller medications along with improved lung function.

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
<p>adherence to treatment regimens among adults aged 18 to 45 years diagnosed with asthma: a systematic review (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014;2.</p> <p><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.cd012011">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.cd012011</a></p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- ausgeprägte Heterogenität</li> <li>- kleine Fallzahl</li> <li>- Publication bias nicht geprüft</li> <li>- häufig unklares oder hohes Bias-Risiko</li> </ul>	<p>P: 18-45 years with a primary diagnosis of asthma.</p> <p>I: text messaging</p> <p>C: usual care; other technologies such as computer-based programs</p> <p>S: randomized controlled trials, non-randomized controlled trials and quasi-experimental studies</p>	<p>One RCT showed improvement in symptoms of asthma exacerbation, such as cough, wheezing, and quality of sleep.</p> <p>In three RCTs, participants perceived control of asthma (PCA), a validated measure of success for asthma self-management, showed improvement.</p> <p>One RCT showed improvement in adherence rates as measured by medication counts after 12 weeks of once a day text message reminders to take medication.</p> <p>Another 12-week study using twice a day text messages that included education tips, as well as medication reminders, failed to demonstrate a significant increase in adherence to medications. The authors did find improvement in PCA scores while emergency department visits decreased and lung function improved across both control and intervention groups, with the intervention group showing the greatest improvement.</p> <p>Another RCT showed improvement in medication adherence as measured by participant telephone interviews.</p>
<p>Marcano Belisario JS. Smartphone and tablet self management apps for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD010013.</p> <p><a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282112">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282112</a></p>	10	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Symptom scores</b> (validated instrument): low, 1 RCT</li> <li>Frequency of healthcare visits (planned and unplanned ED, GPs, hospitalisations due to asthma exacerbations or complications)</li> <li><b>Health-related QoL scores</b> (validated instrument): low, 2 RCTs</li> <li><b>Time-off</b> (school, work or other commitments due to asthma exacerbations or complications): k.A.</li> <li><b>Adherence to the intervention:</b> low, 2 RCTs</li> <li>Satisfaction with the intervention</li> <li>Health economic properties</li> <li>Acceptability</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Datenqualität von Autoren des SR bewertet</li> <li>EP5:</li> <li>- häufig unklares oder hohes RoB</li> <li>- Effektschätzer schneidenden Nullwert</li> <li>- Heterogenität nicht angegeben, jedoch kein Pooling</li> </ul>	<p>Suchzeitraum: 2013/06</p> <p>Interventionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mobile phone-based asthma self management intervention vs. traditional, paper-based asthma self management</li> </ul> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 120 patients (age range not available from the study report) with moderate to severe persistent asthma</li> <li>- 288 participants with poorly controlled asthma, aged 12 and over, were recruited from 32 GP practices across the UK</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>One study compared the effect of a smartphone self management app with a traditional paper diary plus a written asthma action plan on the mean difference in ACQ scores between the two groups at six months (MD 0.01, 95% CI -0.23 to 0.25) and found no statistically significant difference.</li> <li>One study found a statistically significant difference in the mean scores of the physical component of the SF-12 questionnaire at months three, four, five and six that favoured those in the intervention group and a statistically significant difference in the scores of the mental component of this questionnaire at months four, five and six that favoured participants in the intervention group.</li> <li>Another study (AQLQ) found that the mean difference in mean change between the intervention group and the control group was statistically non-significant (MD of mean change 0.10, 95% CI -0.16 to 0.34).</li> <li>One study did not find any statistically significant differences between the two groups (three months OR 0.79, 95% 0.30 to 2.06 and six months OR 0.77, 95% 0.34 to 1.75). The other study did not find any statistically significant difference between the intervention and the control groups (three months OR 0.91,</li> </ol>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		9. PEF, FEV1, FVC <b>10. Adverse events other than frequency of unplanned healthcare visits:</b> low, 1 RCT			95% CI 0.55 to 1.50 and six months OR 1.19, 95% CI 0.67 to 2.13).  10. One study collected data on two additional adverse events: respiratory failure and mortality. No participant experienced any of these events. An other study collected data on the number of participants who experienced at least one acute asthma exacerbation and those who required at least one course of steroids. However, they found no statistically significant difference between the control and intervention groups for these outcomes (exacerbation OR 0.95, 95% CI 0.57 to 1.57 and steroids OR 0.93, 95% CI 0.52 to 1.65).
Hieftje K. Electronic media-based health interventions promoting behavior change in youth: a systematic review. JAMA Pediatr 2013;167(6):574-80. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23568703">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23568703</a>	5		Recherchezeitraum weit zurückliegend - GRADE wird durchgeführt, wenn Entscheidung, ob NVL-relevant ist	Suchzeitraum: 2010/09 - 5/10 möglichen Punkten im ASTAR da keine Metaanalyse geplant war, zudem Heterogenität als Limitation angeführt  - nur asthmaspezifische Auswertung extrahiert P: youth sample I: focus on health behavior change, safety, or education; and incorporation of an electronic media-based intervention	Five (83.3%) of the studies utilized a computer-based asthma game as part of the intervention, and one (16.6%) utilized a console videogame. Self-management skills: significant increases in asthma self-management skills in the experimental group compared to the control group ((mean ±SD) in intervention (64.1±7.7) vs. control (57.8±8.8), p=0.008; effect size =0.44, respectively), 2 Studien.  One study found that experimental subjects had lower asthma symptoms scores following the intervention (t(116) = -1.96, p=.02), significantly lower clinical appointment return rate (p=0.04), and children younger than 12 had fewer hospitalizations in the intervention group as compared to the control group.  One study reported lower use of oral steroids in the intervention group as compared to the control (OR 2.96, 95% CI 1.014–8.612, p=.03).
de JT. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	9	1. LuFu (FEV1, FVC, PEF) <b>2. Symptomscore:</b> low, 1 RCT <b>3. Lebensqualität:</b> k.A. <b>4. Capacity to self-manage the long-term illness</b> <b>4.1. Compliance with PEF measurement:</b> very low, 1 RCT	EP2: - kleine Fallzahl - häufig unklare Biasrisiko EP4.1: - sehr kleine Fallzahl -häufig unklares Biasrisiko	Suchzeitraum: 2009/06 - nur eine asthmaspezifische Studie mit kleiner Fallzahl identifiziert - Population: moderate persistent asthma for at least 6 months and being treated with inhaled corticosteroids and long acting beta agonist at a general hospital clinic in Zagreb - Intervention: instructed to send their PEF results daily via text message to a mobile telephone	asthmaspezifische Auswertung 2. There was a significant difference between intervention and control groups in the pooled asthma symptom score, favouring the intervention group (MD-0.36, 95%CI -0.56 to -0.17; n=64) 4.1. The use of text messaging for transmitting pulmonary function test results did not result in improved compliance with PEF measurement (MD 4.90, 95% CI -14.82 to 24.62; n=16)



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
				- received weekly instructions by text message from an asthma specialist on adjustments of therapy and recommended follow-up >> AV, weil nur eine asthma-spezifische Studie eingeschlossen wurde, die auch in DiBello 2014 eingeschlossen wurde. Dort zudem bei aktuellerem Suchzeitraum (2013) noch weitere Primärstudien eingeschlossen	
McLean S. Telehealthcare for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;10.	10	<p><b>1. Asthma quality of life (AQLQ).</b></p> <p>2. Proportion of patients with one or more <b>ED attendances for asthma</b> over 3 and 12 months.</p> <p>3. Proportion of patients with one or more <b>hospitalisations for asthma</b> over 3 and 12 months.</p> <p><b>4. Symptom control</b></p> <p>5. Facilitation of access to care and overcoming barriers to care and how this is achieved.</p> <p><b>6. Adverse events.</b></p> <p>7. Study withdrawal.</p> <p><b>8. Time off school or work.</b></p> <p>9. PEF monitoring and diary monitoring.</p> <p>10. Spirometry (FEV1, FVC).</p> <p>11. Patient satisfaction.</p> <p>12. Costs from the perspective of healthcare providers.</p>	Bewertung, wenn entschieden, ob noch NVL relevant	<p>Suchzeitraum: 2010/01</p> <p>- Suchzeitraum weit zurückliegend?</p> <p>- Anwendbarkeit auf heutige Technik?</p> <p>- noch NVL relevant?</p> <p>Interventionen: telehealthcare vs usual care or any other intervention</p> <p>- pharmacists as the main deliverer of the telehealthcare intervention: (2 Studien)</p> <p>- initial face-to-face introductory session and then follow up using telephone, telephone and web, web/other networked system or text message: (7 Studien)</p> <p>- telephone: 9 Studien</p> <p>- video: 2 Studien</p>	<p>1. MD of 0.08 point improvement on this scale (95% CI 0.01;0.16, 9 RCTs, n=1566, I<sup>2</sup>= 24%) in those randomised to intervention compared with controls.</p> <p>&gt;&gt; Subgruppenanalyse</p> <p>- mode of communication i.e. telephone-based: MD 0.04 (95%CI -0.05; 0.12) 5 RCTs, n=2556, I<sup>2</sup>=0%.</p> <p>2. a non-significant increase in the odds of emergency department attendance after 12 month: OR 1.16 (95% CI 0.52 to 2.58)n= 619, 5 RCTs, I<sup>2</sup>=29%.</p> <p>3. OR of 0.21 (95% CI 0.07 to 0.61)n= 499, 4 RCTs, I<sup>2</sup>=0% indicating that telehealthcare reduces the risk of hospitalisation.</p> <p>4. narrative Synthese der Einzelstudien, Zsf: results suggest that symptom scores may be improved with telehealthcare. However, in many cases there was no difference between groups.</p> <p>6. in vielen Studien nicht untersucht; in einer Studie zwei nicht asthma-bezogene Todesfälle, in einer weiteren Studie Erhöhung der ICS-Dosis mit UAW orale Candidiasis, Dysphonie</p> <p>8. in drei Studien berichtet, Zsf: it appears that these telehealthcare interventions did not reduce time off work or school.</p>

## Anhang 7.12 Sonstige Interventionen

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
Massimo T. Does climate therapy at moderate altitudes improve pulmonary function in asthma patients? A systematic review. <i>Sleep Breath</i> 2014;18(1):195-206. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775828">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775828</a>	6	Zurückgestellt, da:  keine patientenrelevanten Endpunkte betrachtet FEV1 AHR		1990-2012/09  Klimatherapie zur Verbesserung der LuFu bei Asthma	The currently available data do not allow for valid and generalizable recommendations with respect to moderate altitude therapy for patients with allergic bronchial asthma. There is a need for additional, qualitatively strong research including larger sample sizes and randomized, controlled trial design.
Blackhall K. Ionisers for chronic asthma. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012;9. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002986.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002986.pub2/abstract</a>	6	1. LuFu (FEV1, PEF) 2. <b>Asthmasymptom-score</b> : very low, 3 RCTs 3. <b>HrQoL</b> : k.A. 4. <b>Exazerbation</b> : k.A. 5. Provokationstest 6. Gebrauch von Bronchodilatoren 7. Gebrauch von ICS	EP2: - zu starke Heterogenität für Pooling - Ergebnisse unpräzise - keine graue Literatur gesucht keine Auswertungen zu EP3 und EP4 erfolgt	Suchzeitraum: 2012/06  <b>Subgruppenanalysen</b> : - Kinder/Erwachsene  SR zu Assoziation von Air ions und Asthmaoutcome vorhanden, 3/11 (25698)	<u>Effects of negative ion generators</u> : 2. Es wurden drei RCT identifiziert, die die Symptome unterschiedlich evaluierten. In keiner der drei Studien konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden.  Authors' conclusion: Based on the evidence currently available from randomised controlled trials, a recommendation cannot be given for the use of room air ionisers to reduce symptoms in patients with chronic asthma
Torrego A. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014;3:CD009910. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585221">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585221</a>	11	1. <b>gesundheitsbezogene LQ (AQLQ)</b> : moderate, 3 RCTs 2. <b>Asthmakontrolle (ACQ)</b> : moderate, 3 RCTs 3. <b>Anzahl Exazerbationen</b> : 2 RCTs 3.1. die Hospitalisierung erfordern 3.2. die ungeplante Inanspruchnahme von RST oder Gesundheitssystem erfordern 3.2. die neues OCS oder Dosiserhöhung erfordern 4. Schwere UAW 4.1. <b>die während Behandlungsperiode</b>	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet EP8: - hohes RoB für Blinding - nur einen RCT in Auswertung eingeschlossen, niedrige Fallzahl EP9: - nur einen RCT in Auswertung eingeschlossen, niedrige Fallzahl EP10: - zu starke Heterogenität für Pooling - Präzision der Ergebnisse vermindert	Suchzeitraum: 2014/01 bronchiale Thermoplastie bei moderatem bis schwerem Asthma bei Erwachsenen  Conclusion: "Bronchial thermoplasty for patients with moderate to severe asthma provides a modest clinical benefit in quality of life and lower rates of asthma exacerbation, but no significant difference in asthma control scores. The quality of life findings are at risk of bias, as the main benefits were seen in the two studies that did not include a sham treatment arm. This procedure increases the risk of adverse events during treatment but	1. Analysis showed a clinically small but statistically significant increase in AQLQ scores at 12 months of follow-up among participants who received bronchial thermoplasty (n=429; MD 0.28, 95% CI 0.07 to 0.50; I <sup>2</sup> =0%). 2. No significant difference in symptomatic control as measured by the ACQ was reported (n=429; MD -0.15, 95% CI -0.40 to 0.10; I <sup>2</sup> =32%). 3. Auswertung nicht so differenziert, wie geplant; kein Pooling: - AIR: no significant differences in number of severe exacerbations per participant per week, with participants in both groups experiencing a decrease at 12 months. - AIR 2: rate of severe exacerbations per participant per year was significantly lower in intervention compared with controls (0.48 ± 0.067 vs 0.70 ± 0.122 exacerbations per patient- year, respectively). In the bronchial thermoplasty group, a significantly lower proportion of participants experienced severe exacerbations compared with controls (26% of participants vs 40%, respectively).

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
		<p><b>Hospitalisierung erforderten:</b> 3 RCTs high</p> <p><b>4.2. die nach Behandlungsperiode Hospitalisierung erforderten:</b> 3 RCTs, moderate</p> <p>5. LuFu (AHR, PEF, FEV1)</p> <p>6. reguläre Medikamenteneinnahme</p> <p>7. Bedarfsmedikation</p> <p><b>8. Asthmafreie Tage:</b> low, 1 RCT</p> <p><b>9. Arbeits-/Schulunfähigkeitstage:</b> moderate, 1 RCT</p> <p><b>10. UAW:</b> low, 3 RCTs</p>		<p>has a reasonable safety profile after completion of the bronchoscopies.”</p>	<p>4.1. A significant increase in risk of hospitalisation due to respiratory adverse events among participants treated with thermoplasty during the treatment period (n=429; RR 3.50, 95% CI 1.26 to 9.68; I2= 0%, 6/100 95% CI 1-21).</p> <p>4.2. After the treatment period, the risk of hospitalisation was similar between groups (n=429; RR 1.12, 95% CI 0.44 to 2.85, I2 = 0%).</p> <p>8. AIR trial: intervention group experienced a significant increase in days that were free of symptoms at 12 months compared with control (12 month follow up: intervention: 41% ± 40%; control: 17% ± 40%).</p> <p>9. AIR 2: decrease in severe exacerbations experienced by intervention group resulted in fewer days lost from work or other activities because of asthma compared with sham intervention (1.32 ± 0.36 days/y vs 3.92 ± 1.55 days/y).</p> <p>10. AIR: 6 weeks, greater rate of respiratory adverse events in intervention than in control group (407 vs 106 events), most common being dyspnoea, wheezing and cough. Most adverse events were mild (69%), but 1/3 experienced moderate adverse events. AIR 2: respiratory AE during the treatment period: intervention 85% vs sham 76%); AE mild to moderate in most cases; composite of multiple symptoms related to asthma (52 intervention vs 39 sham; the most common were wheezing, chest discomfort, cough and chest pain.</p> <p>RISA: greater increase in respiratory AE with bronchial thermoplasty was noted; During the treatment period: 136 AE in intervention; 57 among control; most frequently observed AE being wheezing, cough, chest discomfort. 49% mild AE 41% moderate AE.</p>
<p>Bronchial thermoplasty for treatment of inadequately controlled severe asthma (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014;1. <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hta.12320">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hta.12320</a></p>	5			<p>2014/10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine endpunktspezifische Ergebnisdarstellung --&gt; GRADE nicht durchgeführt</li> <li>- AIR, AIR2 und RISA eingeschlossen, genau wie Cochrane Review, Ergebnisse jedoch nicht gepoolt, sondern narrativ und studienspezifisch dargestellt</li> <li>--&gt; diese Ergebnisse daher nicht extrahiert</li> </ul> <p>Nachbetrachtung erfolgt (extension study)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitraum: 5 Jahre nach Intervention</li> </ul>	<p><u>Darstellung der Ergebnisse der Extension studies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AIR und RISA: BT arms, from years 2 through 5, annual respiratory adverse event rates were stable.</li> <li>- AIR2: severe exacerbation rates were unchanged.</li> <li>- AIR and AIR2: between years 2 and 5, ED visit rates in the BT arm showed no change.</li> <li>- AIR2: investigators compared the severe exacerbation rate in each of years 2 through 5 with the rate in year 1, applying a 20% noninferiority margin to examine durability. The differences of 0.5%, 11.3%, 14.0%, and -1.6% were all less than the specified margin.</li> <li>- At the end of 3 years, in the AIR trial, 27.0% in the BT arm and 29.0% of those followed in the control arm reported decreased ICS use (&gt;50% compared with year 1); increased ICS</li> </ul>

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Studiencharakteristika (Fragestellung, PICO, Studientyp)	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte
				- Kontrollgruppe nur aus AIR-Trial in Nachbetrachtung eingeflossen (3 Jahre)	dose was required for 17.0% in the BT arm and 19.0% in medical care arm (see Table 4). - impact on LABA use did not appear to differ between treatment arms. - RISA or AIR2: no comparative long-term data were available
Das RR. Probiotics as additives on therapy in allergic airway diseases: a systematic review of benefits and risks. Biomed Res Int 2013;2013:231979. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956972">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23956972</a>	5			2013/03	

## Anhang 8 Evidenztabelle Versorgungscoordination

### Systematische Übersichtsarbeiten

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Peytremann-Bridevaux I. Chronic disease management programmes for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;5:CD007988. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014500">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014500</a>	10	Organisational level outcomes Patient level outcomes <b>1. Quality of life:</b> moderate, 8 Studien <b>2. asthma exacerbations</b> 2.1 Hospitalisierung: k.A. 2.2 ED Visits: k.A. <b>3. asthma severity and symptoms</b> 4. days off school or work absences: k.A. 5. nights disturbed by asthma 6. days of restricted activity 7. rescue $\beta$ 2-agonists 8. all-cause mortality: 1 RCT 9. patients' asthma knowledge score 10. trigger recognition/ reduction strategies 11. measures of self-efficacy and management 12. Pulmonary function tests (FEV1,	Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet  EP 8: - häufig unklares Bias-Risiko - kleine Fallzahl	<b>Ziel:</b> assess the effectiveness of chronic disease management programmes for adults with asthma <b>Suchzeitraum:</b> 2000-2012 <b>Population:</b> $\geq$ 16 Jahre Diagnose Asthma <b>Intervention:</b> several definitions of disease management <b>Vergleich:</b> <b>Studientypen:</b> RCTs, NRCTs, CBAs, ITSs, EPOC	<b>Asthma-specific quality of life:</b> Follow-up: 3-12 Mo - pooled SMD 0.22 in favour of CDM (95%CI 0.08 to 0.37), $I^2 = 43\%$ , n= 1627, 8 Studien) - clinical significance was low, SMD < 0.4 indicates a small effect <b>Hospitalisation/ ED-Visits:</b> starke Heterogenität >> kein Pooling - overall, the results from the individual studies were inconclusive. <b>Exazerbationen:</b> not often reported, unable to perform a meta-analysis (lack of data) <b>Days off school or work absences:</b> starke Heterogenität >> kein Pooling <b>Mortality:</b>	

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
		PEF) 13. patient satisfaction (or experiences) with care			one study reported data, during the eight months of follow-up, no asthma-related deaths in the intervention group but one patient died from asthma in the control group. zusätzliche EP: - data for improvement in <u>self-efficacy scores</u> : inconclusive SMD 0.51 (95% CI -0.08; 1.11).	
Baishnab E. Primary care based clinics for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4 <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003533.pub2/abstract">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003533.pub2/abstract</a>	11	1. Exacerbations leading to A&E department attendances: very low, 2 RCTs 2. Use of reliever medication 3. Use of preventer medication <b>4. Quality of life using a validated method:</b> very low, 2 RCTs <b>5. Exacerbations requiring oral steroids:</b> keine Studien identifiziert <b>6. Exacerbations leading to hospitalisations:</b> low, 2 RCTs <b>7. Symptoms:</b> very low, 2 RCTs <b>8. Time lost from work/school:</b> very low, 2 RCTs 9. Withdrawal from interventions or usual care	Qualität der EP teilweise von Autoren des SR bewertet  EP 4/7/8: - unklares oder hohes Biasrisiko - methodische Heterogenität - kleine Fallzahl, niedrige Eventrate	<b>Ziel:</b> determine the effectiveness of organised asthma care via primary care based asthma clinics. <b>Suchzeitraum:</b> 2011/12 <b>Population:</b> patients with a diagnosis of asthma of any age, registered with a general practitioner <b>Intervention:</b> - primary care based practices offering a proactive system of care by organised asthma clinics within the primary care setting. - asthma clinics that took place within a regular dedicated time slot with face-to-face contact with doctor or nurse - Practices that undertook shared care with hospital services <b>Vergleich:</b> - different types of care e.g. non-organised or best clinical practice or alternative methods of primary care led structured care process where this was not another form of asthma clinic. <b>Studientypen:</b> RCTs of any duration were considered for inclusion	<b>1. A&amp;E attendances:</b> - no statistically significant difference between the asthma clinic and control groups - low event rate (3/168 asthma clinic and 3/176 control) - Peto OR 1.03 (95% CI 0.21 to 5.15); I <sup>2</sup> = 63%, n=344, 2 RCTs <b>4. Quality of life:</b> - kein Pooling erfolgt, da unterschiedliche Erhebungsinstrumente (SGRQ, AQLQ) - Pilotto 2004: n= 170; kein sign. Unterschied (MD -0.50; 95% CI -4.00 to 3.00) - Kernick 2002: n= 101; equivalent number of participants with a clinically important improvement in quality of life score <b>6. Exazerbationen, die Hospitalisierung erfordern</b> - Pooling verschniedener Endpunkte: all-cause und asthma-related hospitalisations - Event rates: 2/168 asthma clinics, 7/176 control - Peto OR 0.32; 95% CI 0.09 to 1.21; I <sup>2</sup> =0%, n=344, 2 RCTs <b>7. Symptome:</b> - kein Pooling erfolgt, da unterschiedliche Erhebungsinstrumente - <u>Heard 1999:</u> n= 191; no statistically significant difference in morning awakenings due to asthma (OR 0.56; 95%CI 0.29 to 1.07); fewer patients reporting at least weekly nocturnal awakenings due to asthma in the asthma clinic group compared with control (OR 0.31; 95% CI 0.12 to 0.77) - <u>Pilotto 2004:</u> n= 170, SGRQ symptoms component: no statistically significant difference between groups (MD -2.70; 95% CI -6.70 to 1.30).	<b>Subgroup analysis:</b> • Alter (18 J.) • Asthma severity • Duration of intervention <b>Sensitivity analysis:</b> • risk of bias

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>- <b>Kernick 2002</b>: n=101; no statistically significant change in the symptom domain of asthma quality of life: median, (IQR) 0, (0.0 to 0.08) asthma clinic, 0 (0.0 to 0.00) control.</p> <p><b>8. Time lost from work/ school</b></p> <p>- kein Pooling da verschniedener Endpunkte erhoben:</p> <p>&gt; people reporting any time lost from work or school during the 6 mo of the study:</p> <p>- 34/97 asthma clinic, 36/94 control (OR 0.87; 95% CI 0.48 to 1.57). patients having <math>\geq 1</math> days off work due to asthma during the 6 mo of the study:</p> <p>- 0/38 asthma clinic, 7/34 control (OR 0.10; 95% CI 0.02 to 0.47)</p>	
<p>Mohammed MA. Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother 2016;50(10):862-81. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27363846">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27363846</a></p>	7	gesundheitsbezogene Lebensqualität: low 2 RCTs	<p>- kleine Fallzahl, gepoolter Effektschätzer schneidet Nullwert</p> <p>- klinische Heterogenität, 2 Studien mit unterschiedlichen Interventionen gepoolt</p>		<p>- no significant benefit of PC interventions in improving overall score of asthma-related quality of life (SMD 0,17 (95% CI -0,03; 0,36) <math>I^2 = 0\%</math>, <math>P = 0,09</math>; n = 412)</p> <p><u>Inhalte der Studien der Meta-Analyse:</u></p> <p>- <b>Wang 2010</b>: RCT, 6 Monate, Ambulanz eines Krankenhauses Taiwan, Beratung durch klinischen Pharmazeuten, AQLQ, keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich in den Subskalen des AQLQ nach 6 Monaten</p> <p>- <b>Armour 2007</b>: RCT, 6 Monate, öffentliche Apotheke Australien, „pharmacy asthma care program“, AQLQ, signifikante Verbesserung des AQLQ in Interventionsgruppe</p> <p><u>narrative Darstellung der 2 anderen identifizierten Primärstudien:</u></p> <p>- <b>Gums 2014</b>: CBA, 18 Monate, Arztpraxen der Primärversorgung; USA, Physician-Pharmacist collaboration management, AQLQ, signifikante Verbesserung des AQLQ von Baseline zu 9 Monaten und von 9 Monaten zu 18 Monaten</p> <p>- <b>Mangiapane 2005</b>: nicht randomisiert, 12 Monate, öffentliche Apotheke, Deutschland, Wirksamkeit von PC hinsichtlich klinischer Parameter; LWAQ, signifikante Verbesserung körperliche Symptome und psychologischer Stressoren, jedoch keine Verbesserung des funktionalen Status nach 12 Monaten</p>	ergänzende Recherche

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
Martinez-Gonzalez NA. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9(2):e89181. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586577">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24586577</a>	7			2012/08	Individual trial estimates showed no significant differences between groups in various parameters of lung function including measurements of peak flow at six months [28], and PD20, lung function (%FEV1) or FENO either at 12 or 24 months [19] (Table 4).	nur teilweise asthmaspezifisch (s.Tab 4)
Kueth MC. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009296. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450599">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450599</a>	10	<p><b>1. Frequency of exacerbations:</b> 4 RCTs, moderate</p> <p><b>2. Asthma severity and symptoms:</b> (ACQ) or (ACT)</p> <p>3. Healthcare costs; direct and indirect.</p> <p><b>4. Quality of life:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p><b>5. Symptom-free days</b> (as measured in symptom diaries).</p> <p>6. Patient satisfaction with care.</p> <p>7. Quality of care, including:</p> <p>7.1 patient knowledge of asthma and understanding of disease;</p> <p>7.2 use of an action plan;</p> <p>7.3 prescription of ICS;</p> <p>7.4 verifying of appropriate inhalation technique.</p> <p><b>8. Compliance with medication:</b> keine Studien identifiziert</p> <p>9. Use of rescue medication.</p> <p><b>10. Absence school/work due to asthma:</b> moderate, 3 RCTs</p> <p><b>11. Hospitalisierung:</b> moderate, 4 Studien</p>	<p>Datenqualität teilweise von Autoren des SR bewertet</p> <p>EP1 und EP 10: - methodische Heterogenität</p> <p>EP2 und EP5: - kleine Fallzahl</p>		<p><b>1. Exazerbationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- meta-analysis not possible: Different definitions for exacerbation between studies</li> <li>- Nathan 2006: number of exacerbations: 98 (nurse group) 76 (physician group); (rate ratio 1.23; 95% CI 0.91 to 1.66; P = 0.368).</li> <li>- Kueth 2011: the number of exacerbations as expressed by the number of prednisolone courses: no differences between groups</li> <li>- Kamps 2003 und van Son 2004: no significant difference between groups, exacerbation not defined</li> </ul> <p><b>2. Symptome:</b></p> <p>Kueth 2011: ACQ nach 2 Jahren: no significant difference, demonstrating non-inferiority for the asthma control in the nurse-led group</p> <p><b>4. QoL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Meta-Analyse trotz verschiedener Erhebungsinstrumente</li> <li>- SMD -0.03 (95% CI -0.23 to 0.17); I<sup>2</sup>= 0%, n=380, 3 RCTs</li> </ul> <p><b>5. Symptom-Free days</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kamps 2003: mean percentage comparable: 70.5% in the paediatrician-led group vs. 68% in the nurse-led group; P= 0.54)</li> </ul> <p><b>10. Absence from school/ work due to asthma</b> (kein Pooling)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kamps 2003: median 0 (0; 23) nurse group vs. 0 (0; 21) paediatrician group (P = 0.80).</li> <li>- Kueth 2011: no significant difference in school absence</li> <li>- Pilotto 2004: 20.6% of patients in the physician-led group had more than one day of absence from work</li> </ul>	asthmaspezifische Auswertung - schließt mehr Studien ein als Martinez-Gonzales - betrachtet klinisch relevante Endpunkte

Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					<p>opposed to no patients in the nurse-led group (P = 0.04)</p> <p><b>11. Hospital admissions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5/221 nurse-led vs. 14/226 physician-led</li> <li>- RD -0.02 (95% CI -0.06; 0.02; I<sup>2</sup>= 59%); I<sup>2</sup>= 59%, n= 447, 4 RCTs</li> </ul>	
<p>Raphael JL. The role of lay health workers in pediatric chronic disease: a systematic review. Acad Pediatr 2013;13(5):408-20. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24011745">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24011745</a></p>	5	narrative Synthese		2013/02	<p><b><u>Inhalte der Studien mit überwiegend niedrigem Risiko für Bias:</u></b></p> <p><b>Symptome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 studies: decreased asthma symptoms in the intervention group versus control</li> <li>- 3 studies: reported no significant differences between the groups</li> </ul> <p><b>school and work attendance:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Flores et al: mean number of work days missed by the parent decreased by 2.6 days</li> <li>- remaining 2 studies: no significant differences between intervention and control</li> </ul> <p><b>psychosocial or behavior outcomes among caregivers:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 studies reported improvement in at least one measurable or observable outcome. (z.B. caregiver quality of life and caregiver depressive symptoms)</li> </ul> <p><b><u>Inhalte der Studien mit hohem Risiko für Bias in mindestens einer Kategorie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 studies: decreased asthma symptoms in the intervention group versus control group</li> <li>- 1 of 2 studies assessing psychosocial or behavior outcomes among caregivers showed significant findings</li> </ul>	<p>narrative Synthese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diskussion mit Autoren, ob Einschluss trotz 5/11 sinnvoll</li> </ul>
<p>Chen KH. Effectiveness of paediatric asthma clinical pathways: a narrative systematic review. J Asthma 2014;51(5):480-92 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24471514">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24471514</a></p>	6	- Relevanz mit Autoren klären	Bewertung, wenn entschieden, ob für NVL relevant	2012/10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seven studies involving 2600 participants</li> <li>- CPs in hospital or emergency departments (EDs) untersucht</li> </ul> <p><b><u>Definition CP:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- interventions that include multidisciplinary care plans</li> <li>- have timeframes or criteria-based progression</li> <li>- used by health services to detail essential steps in the care of patients with a specific clinical problem</li> <li>- attempt to link evidence to practice and optimise clinical outcomes while maximising clinical efficiency</li> <li>- allow multidisciplinary professions to document,</li> </ul>	<p>Effektivität klinischer Behandlungspfade (Kinder)</p> <p>&gt;&gt;25309 gleiche Fragestellung, weniger AMSTAR-Punkte, eine Studie weniger eingeschlossen, daher Av Einschlüsse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cunningham</li> </ul>



Zitat	AMSTAR	endpunktspezifische Datenqualität	Gründe für Bewertung	Charakteristika des Systematischen Reviews	Extraktion der klinisch relevanten Endpunkte	Kommentar
					monitor and evaluate variances and help communication with patients by providing a written summary <u>Ergebnisse:</u> - Using asthma CPs may decrease the length of hospital stay - CPs did not appear to reduce additional visits due to asthma exacerbations or reduce hospital costs - No eligible studies were found that quantified the manpower and workload for implementing CPs.	- Johnson - Mc Dowell - Kelly - Kwan-Gett - Massie - Norton 2007

## Anhang 9 Ergebnisse der gezielten Recherchen - kapitelübergreifend

Zitat	Typ
Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme, Groos S, Kretschmann J, et al. Qualitätssicherungsbericht 2015. Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2015 [cited: 2017-09-19]. <a href="http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf">www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp15.pdf</a> .	- Routinedatenauswertung - KV Nordrhein
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm Asthma bronchiale – Qualitätszielerreichung 2015. 2017 [cited: 2018-01-03]. <a href="http://www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Ergebnisse_QS.pdf">www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Ergebnisse_QS.pdf</a> .	- Routinedatenauswertung - KBV
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Entwicklung der Anzahl der Patienten im DMP Asthma bronchiale für den Zeitraum 2006 bis 2016. 2017 [cited: 2018-01-03]. <a href="http://www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Patienten.pdf">www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Patienten.pdf</a> .	- Routinedatenauswertung - KBV
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Rössel A, et al. Auswertungen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas (Präsentation); 2017.	- Routinedatenauswertung - ZI
Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). § 630e Aufklärungspflichten. In: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), editor. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB); 2017.	Gesetzestext
Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden: Sachgerechte Anwendung und Aufbewahrung der Arzneimittel. 4th ed. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.; 2016.	Buchkapitel

## Nutzenbewertungen/Sicherheitsdaten

Wirkstoff	Zitat	Quelle
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) - Addendum zum Auftrag A16-03. 2016 (IQWiG-Berichte; 407) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 (IQWiG-Berichte; 385) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Nucala International non-proprietary name: mepolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Nucala Mepolizumab. Product information. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information

Wirkstoff	Zitat	Quelle
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: Beschluss
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Mepolizumab	Mepolizumab (Nucala) bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma. Arznei-Telegramm 2016;47(4):34-6.	Arznei-Telegramm
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 (IQWiG-Berichte; 505) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A17-02. 2017 (IQWiG-Berichte; 516) [cited: 2017-07-10].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cinqero International non-proprietary name: reslizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Cinqero Reslizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: Beschluss
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Reslizumab	Schweres eosinophiles Asthma: Il-5-Antikörper Reslizumab (Cinqero). Arznei-Telegramm 2017;48(2):18-9.	Arznei-Telegramm
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasentra. international non-proprietary name: benralizumab. assessment report. 2017 [cited: 2018-04-26]. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf</a> .	EMA: Assessment-Report
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasentra. benralizumab. product information. 2018 [cited: 2018-04-26]. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf</a> .	EMA: Product Information
Benralizumab		IQWiG und G-BA keine Ergebnisse (Stand April 2018)
Omalizumab	European Medicines Agency (EMA). Xolair Omalizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-07-13].	EMA: Product Information
Omalizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV - Therapiehinweis Omalizumab. 2015 [cited: 2017-07-13].	G-BA: Beschluss
Omalizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Omalizumab. 2015 [cited: 2017-07-13].	G-BA: Beschluss
Omalizumab	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair). Arznei-Telegramm 2009;40(8):76.	Arznei-Telegramm
Omalizumab	Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). Arznei-Telegramm 2007;38(7):71.	Arznei-Telegramm

Wirkstoff	Zitat	Quelle
SIT	Arnold G. Sublinguale Immuntherapie bei Hausstaubmilbenallergie. <i>Arznei-Telegramm</i> 2016;47(8):73-4.	Arznei-Telegramm
SIT	Sublinguale Immuntherapie zur Asthmaprevention? <i>Arznei-Telegramm</i> 2017;48(8):68-9.	Arznei-Telegramm
Tiotropium	Tiotropiumbromid (Spiriva Respimat) jetzt auch bei Asthma. <i>Arznei-Telegramm</i> 2015;46(2):20.	Arznei-Telegramm
LABA	Zur Sicherheit langwirkender Betamimetika bei Asthma Bronchiale...zwei weitere Studien publiziert. <i>Arznei-Telegramm</i> 2016;47(9):81-2.	Arznei-Telegramm
LABA	Neues zur Sicherheit langwirkender Betamimetika bei Asthma. <i>Arznei-Telegramm</i> 2016;47(3):31.	Arznei-Telegramm
LABA	Levenson M. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis. Statistical Briefing Package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory committee on December 10-11, 2008. 2008 [cited: 2017-09-19].	FDA
LABA	Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2011 [cited: 2017-09-19].	FDA
LABA	Food and Drug Administration (FDA). Questions and Answers: New Safety Requirements for Long-Acting Asthma Medications called Long-Acting Beta Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2017-09-19].	FDA
LABA	Peters SP. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Sep 1;375(9):850-60. doi: 10.1056/NEJMoa1511190.	NEJM
LABA	Stempel DA. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Sep 1;375(9):840-9. doi: 10.1056/NEJMoa1606356.	NEJM
LABA	Stempel DA. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. <i>N Engl J Med.</i> 2016 May 12;374(19):1822-30. doi: 10.1056/NEJMoa1511049.	NEJM
LABA	Study of Safety of Foradil in Patients With Persistent Asthma	ClinicalTrial.gov

## Anhang 10 Evidenztabellen Asthmaanfall

### Anhang 10.1 SABA intermittierend vs. kontinuierlich: altergruppenübergreifend

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
15186	Camargo CA. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. Cochrane	2003	<b>Suchzeitraum:</b> bis 02/2011 New literature search run. 1 abstract added to 'studies awaiting classification'  <b>Fragestellung:</b> effect of treatment with continuous vs. intermittent inhaled beta-agonist therapy in	Kinder: 1 Studie Erwachsene: 6 Studien Gemischte Population: 1 Studie  <b>Ergebnisse der einzigen Studie mit Kindern (Khine 1996):</b> <b>Baseline:</b> - 2-18y	critically low	

Nr.	Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	<p>Database Syst Rev 2003(4):CD001115.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583926">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583926</a>.</p>		<p>first 2 hours of ED treatment for acute asthma.</p> <p><b>Population/ Setting</b> patients presenting to an ED (or equivalent) children or adult patients</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> - continuous vs. intermittent inhaled beta-agonists - Continuous nebulisation defined: large-volume or small-volume nebuliser with infusion pump) or sufficiently frequent nebulisations delivered effectively continuous - co-interventions recorded</p> <p>Studientypen: RCTs (auch unverblindet)</p>	<p>- moderates-schweres Asthma - intermittend (IN) albuterol (0.15 mg/kg/dose every 30 min) vs. continuous (CN) albuterol (0.3 mg/kg/hr) for a maximum of 2 hours - Co-Medikation: Prednisolon</p> <p><b>Hospitalisierung:</b> - kontinuierliche 8/35 (22%) vs. intermittierend 9/35 (26%) Symptome score: Khine: SMD 0.66 [ 0.18, 1.14 ], zugunsten kontinuierlich; n= 70 Tremor: (CN) 5/35 vs. (IN) 9/35; RR 0.56 [0.21, 1.49]</p> <p><b>Gesamtauswertung</b> Milder-moderater Asthmaanfall: 3 Studien Schwerer Asthmaanfall: 5 Studien Co-interventions: in all studies</p> <p><b>Kontinuierlich vs. Intermittierend</b> Admission to Hospital: 51/229 vs. 75/232; RR: 0.68 (95% CI: 0.5 to 0.9), 8 Studien; I<sup>2</sup>=0% Subgruppenanalysen alle Altersgruppen: - less severe asthma: 7/60 vs. 7/60; RR: 1.12 (95% CI 0.4; 2.9); 5 Studien, I<sup>2</sup>=0% - moderate-severe asthma: 44/169 vs. 68/172 ; RR: 0.64 (95% CI 0.5; 0.9) 3 Studien, I<sup>2</sup>=0%</p> <p><b>Side Effects</b> AE: 1/142 vs. 5/150; RR 0.20 (95%KI 0.03, 1.55) 4 trials; Tremor: 25/150 vs. 32/157; RR: 0.81; 95% CI: 0.5; 1.3; 5 Studien, I<sup>2</sup>=0%</p> <p><b>Nausea and Palpitation:</b> reported in only one trial each; 0 vs. 2 <b>Kalium:</b> WMD: 0.02 (95% CI: -0.2; 0.2), 3 Studien, n= 206</p>		

## Anhang 10.2 Kurzwirkende Anticholinergika: Erwachsene

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-Score	Kommentar
26786	Kirkland SW. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency	2017	SABA SAMA	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 07/2015</p> <p><b>Fragestellung:</b> effectiveness of combined inhaled therapy (SAAC + SABA) vs. SABA alone to reduce hospitalisations in adult patients presenting to the ED with an exacerbation of asthma</p> <p><b>Population/ Setting:</b></p>	<p>n= 2724 , 23 Studien</p> <p><b>Hospitalisierung:</b> Participants receiving combination inhaled therapy were less likely to be hospitalised than participants receiving SABA alone (RR 0.72, 95% CI 0.59 to 0.87; n = 2120; studies = 16; I<sup>2</sup> = 12%; moderate Datenqualität).</p>	high	- ausgeprägtes Verzerrungsrisiko in eingeschlossenen Primärstudien

Nr.	Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-Score	Kommentar
	<p>management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1(1):CD001284 . <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD001284.pub2">dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001284.pub2</a>. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076656">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076656</a>.</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>- aged <math>\geq</math> 16 y</li> <li>- ED or equivalent acute care setting with uncomplicated exacerbation of asthma</li> <li><b>Intervention/ Vergleich:</b></li> <li>- single or repeated doses: inhaled or nebulised SAAC +/- SABA</li> <li>- Control group: SABA +/- placebo</li> <li>- no limitations on co-interventions</li> <li>- no limitations on types of interventions received before presenting to ED</li> <li><b>eingeschlossene Studientypen:</b></li> <li>- RCTs</li> <li>- CCTs</li> </ul>	<p><b>Relapse:</b> Participants who received combined inhaled therapy were less likely to return to the ED with worsening symptoms after discharge compared with those who received SABA treatment alone (RR 0.80, 95%CI 0.66; 0.98; n= 1180; studies= 5; I<sup>2</sup>= 0%; moderate Datenqualität)</p> <p><b>Adverse events:</b> Participants who received combination inhaled therapy were more likely to experience adverse events than those who received SABA agents alone (OR 2.03, 95% CI 1.28 to 3.20; n = 1392; studies = 11; I<sup>2</sup> = 14%; moderate Datenqualität)</p> <p><b>&gt;&gt; zusätzliche Analysen der UAW (Kombination vs. SABA allein)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dry mouth (OR 2.08, 95% CI 0.84; 5.12; n = 447; 5 studies; I<sup>2</sup>= 54%)</li> <li>- tremor (OR 1.33, 95%CI 0.88; 2.01; n = 804; 5 studies; I<sup>2</sup>= 0%)</li> <li>- anxiety (OR 0.82, 95%CI 0.31; 2.17; n = 564; studies = 2; I<sup>2</sup>= 0%)</li> <li>- palpitation (OR 1.03, 95%CI 0.17; 6.06; n = 809; 5 studies; I<sup>2</sup>= 79%)</li> <li>- nausea (OR 0.65, 95% CI 0.19; 2.17; n = 245; 3 studies; I<sup>2</sup> = 0%),</li> <li>- headache (OR1.46, 95%CI 0.3; 6.78; n = 247; 2 studies; I<sup>2</sup> = 13%)</li> <li>- blurred vision (OR 0.73, 95% CI 0.12; 4.50; n = 141; 1 study)</li> <li>- agitation (OR 2.90, 95% CI 0.11; 74.10; n = 62; 1 study)</li> </ul>		

## Anhang 10.3 Kurzwirkende Anticholinergika: Kinder und Jugendliche

### Versorgungsbereich: nicht spezifiziert

Teoh L. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	
PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513916">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513916</a>
AMSTAR 2 rating	moderate
Suchzeitraum	bis 04/2011
Ziel/ Fragestellung	determine the effectiveness of inhaled anticholinergic drugs (used alone) compared to a control or combination treatment in children over the age of two years with acute asthma.
<b>Selektionskriterien</b>	
Population/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 - 18 years</li> <li>• acute asthma in all settings (ED, observation unit, in-patient, out-patient, general practice, home).</li> <li>• Asthma: physician diagnosed or satisfied the criteria established internationally</li> </ul>
Intervention/ Vergleich:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• delivered by any means; nebulised or by metered dose inhalers with or without spacer devices, and with or without facemask.</li> <li>• all doses and dosing regimens:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anticholinergics vs placebo.</li> <li>○ Anticholinergics vs beta2-agonists.</li> <li>○ Anticholinergics vs anticholinergics plus beta2-agonists.</li> <li>○ Anticholinergics vs any other drugs or drug combinations.</li> </ul> </li> </ul>
Studientypen:	RCTs
Qualität der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• review limited by the quality of existing data</li> <li>• clinical heterogeneity amongst trials</li> <li>• no pooling: divergent outcome measurements and different types of anticholinergic agents and bronchodilators</li> <li>• number (i.e. 6 trials) and size of studies pooled were small</li> <li>• limited data on hospital admissions.</li> </ul>
<b>Charakteristika der eingeschlossenen Studien</b>	
Anzahl	6
Participants/ Setting	2-18y 2 Studien: emergency room 2 Studien: k.A. zum Setting 2 Studien: moderately severe asthma 1 Studie: any severity of acute asthma
Route/ Delivery	3 studies: nebulisers (face mask) 1 Studie: oxygen (8 litres/min) driven nebuliser 1 Studie: air (7 litres/min) driven nebuliser 2 Studien: holding chamber and MDI
Type of drug/ dosage	Calvo 1998: 3 groups <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salbutamol 100mcg (2 inhalations; total 200mcg/dose) 4 times in the 1. hour and 3 times in the subsequent hour at regular intervals</li> <li>• ipratropium bromide 20 mcg (2 inhalations; total 40 mcg/ dose) at the same time-points</li> <li>• combination salbutamol and ipratropium (equivalent doses; same time-points)</li> <li>• addition of inhaled salbutamol or OCS allowed where participants were deemed poor responders to therapy.</li> </ul> Cook 1985: 3 groups <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.025% (250mcg/mL) solution of ipratropium bromide</li> <li>• 0.5% (5000 mcg/mL) fenoterol solution</li> <li>• combination 0.025% (250 mcg/mL) ipratropium bromide and 0.5% (5000 mcg/mL) fenoterol.</li> <li>• fenoterol and ipratropium bromide solution were adjusted according age.</li> </ul> Guill 1987: 3 groups

**Teoh L. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atropine sulfate (0.05 to 0.1 mg/kg i.e. 500 to 1000 mcg/kg)</li> <li>• metaproterenol 5% (50,000 mcg/mL)</li> <li>• combination (5%metaproterenol and atropine sulfate).</li> <li>• metaproterenol adjusted to age and atropine sulfate adjusted to weight</li> </ul> <p>Ni 2003: 3 groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0.5% (5000 mcg/mL) salbutamol (0.25 to 1 mL i.e. 1250 to 5000 mcg)</li> <li>• 0.025% (250 mcg/mL) ipratropium bromide (0.25 to 1 mL i.e. 62.5 to 250 mcg)</li> <li>• combination salbutamol (0.25 to 1 mL i.e. 1250 to 5000 mcg) and ipratropium bromide (0.25 to 1 mL i.e. 62.5 to 250 mcg)</li> <li>• salbutamol and ipratropium bromide solution adjusted according age</li> </ul> <p>Van Bever 1994: 2 groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxitropium bromide 200 mcg</li> <li>• fenoterol 200 mcg</li> <li>• Subsequently all patient received 400 mcg fenoterol in an open label study.</li> </ul> <p>Watson 1988: 3 groups</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipratropium bromide 250 mcg</li> <li>• fenoterol 625 mcg</li> <li>• combination (ipratropium bromide 250 mcg plus fenoterol 625 mcg).</li> </ul>
Measurements of outcomes	<p>Definition of treatment failure varied between the studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• return visit to ED within 12 to 24 hours; IV treatment or admission to hospital</li> <li>• admission to hospital</li> <li>• IV therapy</li> <li>• No pedefined criteria</li> </ul> <p>Different symptome scores</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAL scale, pulmonary index (scale 0 – 12), clinical score (in-house 4-point scale)</li> </ul>
<b>Ergebnisse (keine Subgruppenanalysen für Schweregrad des Anfalls)</b>	
<b>Intervention</b>	<b>anticholinergic agents vs beta2- agonists:</b>
treatment failure	ipratropium bromide more likely to have treatment failure compared to those on beta2-agonist (OR 2.36; 95% CI 1.02 to 5.47), 3 Studien, n=143; I <sup>2</sup> =0
hospital admission	Ipratropium vs. Beta-2-Agonisten (2/56 vs. 0/55) OR 5.34 (95% CI 0.24 to 121.0) n=111, 2 Studien Ipratropium oder Atropin sulfate vs. Beta-2-Agonisten (8/69 vs. 2/70) OR 5.50 (95%CI 1.11, 27.16) n= 139, I <sup>2</sup> =0%, 3 Studien
Symptome	kein Pooling erfolgt wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war)
side effects	studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metaanalyse erfolgt)
<b>Intervention</b>	<b>anticholinergic agents vs anticholinergic agents + beta2-agonists:</b>
treatment failure	OR 3.67; 95% CI 1.41 to 9.50; I <sup>2</sup> =0%, n=144 i.e. those who received ipratropium alone were more likely to have treatment failure compared to those on combination therapy: 21/72 vs. 8/72
hospital admission	Ipratropium (2/56) vs beta2- agonist plus ipratropium (0/56) OR 5.69; 95% CI 0.25 to 128.5; n=112, 2 studies Atropine sulfate oder Ipratropium (8/69) vs atropine sulfate and metaproterenol oder beta2- agonist plus ipratropium (2/72) OR 5.90 (95%CI 1.20, 29.05) I <sup>2</sup> = 0%, n= 141, 3 Studien
Symptome	kein Pooling erfolgt Symptome wurden in 4 Studien auf verschiedene Weise erhoben. Zwei zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, zwei zeigten keine. (keine Angabe, welche Gruppe besser war)
Side effects	All studies reported no significant differences in side effects between the participants. (keine Metaanalyse erfolgt)

## Versorgungsbereich Notaufnahme

### Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.

PubMed-Link	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966133">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966133</a>
AMSTAR 2 rating	moderate
Suchzeitraum	bis 04/2012
Ziel/ Fragestellung	determine whether the addition of inhaled anticholinergics to inhaled SABAs provides clinical improvement and affects the incidence of adverse effects in children with acute asthma exacerbations.
<b>Selektionskriterien</b>	
Population/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 months to 18 years</li> <li>• presenting to ED with an acute exacerbation of asthma.</li> </ul>
Intervention/ Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment group: single or repeated doses of nebulized or inhaled short-acting anticholinergics plus SABAs.</li> <li>• Control group: single or repeated doses of nebulized or inhaled placebo plus SABAs.</li> </ul>
eingeschlossene Studientypen:	RCTs
<b>Charakteristika der eingeschlossenen Studien</b>	
Anzahl	20 Studien, 24 comparisons.
Participants	3 studies with children < 18 months were included 1 of those studies reported data for the primary outcome and we tested whether inclusion of this study would unduly affect the analysis (unlikely, as mean age was 5.7 y).
Trial protocol/ dose regimen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 studies: data subgrouped by severity</li> <li>• 1 study: 2 different dosing strategies</li> <li>• ipratropium bromide was anticholinergic agent;</li> <li>• one exception atropine (Guill 1987)</li> <li>• trials subgrouped to intensity of the anticholinergic protocol</li> </ul> <p><b>single-dose protocol</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 trials (n= 570)</li> <li>• single dose of ipratropium bromide added to multiple (2-6) doses of SABAs every 20 to 30 minutes.</li> </ul> <p><b>'multiple fixed-dose protocol'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 intervention arms with (n= 2191)</li> <li>• ipratropium bromide administered at multiple fixed time points after trial began.</li> <li>• doses of ipratropium bromide: 120 mcg to 500 mcg and the</li> <li>• number of doses: 2 and 6 over 30 to 90 minutes.</li> </ul> <p><b>'multiple flexible dose protocol'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 studies (n= 84)</li> <li>• added a dose of anticholinergic to every SABA, leaving the number of inhalations determined by the child's need.</li> </ul> <p><b>Calvo 1998</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fixed dose of ipratropium bromide (20 mcg) given up to 7 times in 2 h</li> <li>• Treatment stopped after clinical score dropped below predetermined threshold.</li> </ul> <p><b>Guill 1987</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fixed dose of atropine sulfate (0.05 to 0.1 mg/kg) up to 3 times at 20-minute intervals.</li> <li>• Treatment was continued until symptoms were controlled or the subject was admitted to hospital.</li> </ul>
Defining severity using admission rate	<p>No baseline spirometric characteristic consistently reported across studies. insufficient lung function data provided to enable to determine the asthma severity of children at the start of trials.</p> <p>We ascertained asthma severity in 2 ways:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stratified severity using lung function or clinical score at baseline and used both the eligibility/ exclusion criteria and the severity reported by authors to confirm our assessment</li> </ul> <p><b>Ergebnis des Rankings</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 studies were judged as 'severe'</li> <li>• 4 studies as 'moderate and severe'</li> <li>• 3 studies as moderate</li> <li>• 2 studie as 'mild and moderate '</li> <li>• 1 study did not provide enough information to confirm the authors' judgment and was left unrated</li> <li>• control group event rate as a proxy for severity:</li> </ul>



**Griffiths B. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD000060.**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• by the order of the admission rate of the control group, and divided into 3 groups: high, medium and low admission rates</li> <li>• Ranking of severity based on admission rate in the control group corresponded somewhat but not perfectly to ranking based on mean baseline %predicted FEV1 in the studies that reported it or authors' reports.</li> <li>• Ranking on admission rate permitted the inclusion of studies that did not use spirometry or did not report mean baseline % predicted FEV1.</li> <li>• ranking admission rate varied from 0 to 0.53.</li> </ul> <p>Studies from the multiple dose-fixed and single-dose protocols provided hospital admission data and were, therefore, ranked in this manner.</p> <p><b>Ergebnis des Ranking:</b> 6 high admission, 6 medium admission rate, 6 low admission rate, 6 unable to rank because admission rates were not provided</p>
Qualität der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potential biases in 5/19 studies (primary outcome)</li> <li>• greater number of studies where the potential for bias unclear.</li> <li>• Sensitivity analysis for bias did not change the direction results for the primary outcome</li> <li>• Data from 2 unpublished studies were included in this review and sensitivity analysis showed that removing them from the analysis did not impact significantly on the overall result for the primary outcome.</li> <li>• 18/20 were double blinded</li> <li>• possible limitations did not affect the strength or direction of results for primary outcome: quality of evidence high.</li> </ul>

**Ergebnisse**

hospital admission	<p>SAMA+SABA 17/100 vs SABA+placebo 23/100; RR 0.73 (95%CI 0.63 to 0.85) I<sup>2</sup>=0, n=2497, high quality, 19 RCTs) overall NNTB16 (95% CI 12 to 29).</p> <p><b>Severe asthma:</b> 139/608 vs. 173/580; RR 0.73 (95%KI 0.61, 0.87) I<sup>2</sup>= 0%, 8 Studien, n= 1188</p> <p><b>Moderate-severe asthma:</b> 30/189 vs. 49/182; RR 0.60 (95%KI 0.41, 0.89) I<sup>2</sup>= 0%, 4 Studien, n= 371</p> <p><b>Moderate asthma:</b> 26/229 vs. 34/234; RR 0.77 (95%KI 0.49, 1.22), I<sup>2</sup>= 0%, 3 Studien, n= 463</p> <p><b>Mild-moderate asthma:</b> 23/186 vs. 24/172; RR 0.87 (95%KI 0.52, 1.47), I<sup>2</sup>= k.A., 2 Studien, n= 158</p> <p><b>Mild asthma</b> 6/60 vs. 4/57; RR 1.43 (95%KI 0.42, 4.79) 1 Studie, n= 117</p>
relapse rate	<p>children initially discharged from the ED during the follow-up period. RR 1.07 (95% CI 0.68; 1.68) I<sup>2</sup>=0; n= 1389, moderate, 10 RCTs</p>
tremor	<p>SAMA+SABA less likely than SABA + Placebo RR 0.69 (95% CI 0.51 to 0.93) I<sup>2</sup>=24%, n= 524, moderate, 9 RCTs).</p>
nausea	<p>SAMA+SABA less likely than SABA + Placebo RR 0.60 (95% CI 0.38; 0.95) I<sup>2</sup>=0, n= 757, 7 RCTs, moderate</p>
vomiting	<p>RR 0.88 (95% CI 0.49; 1.56) I<sup>2</sup>=0, 8 RCTs, n=1230, moderate</p>

**Versorgungsbereich stationär**

**Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283.**

PubMed-Link	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126</a>
AMSTAR 2 rating	high
Suchzeitraum	bis 11/2013
Ziel/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efficacy and safety of anticholinergics added to Beta-2- agonists as inhaled or nebulised therapy in children hospitalised for an acute asthma exacerbation.</li> <li>• investigate the characteristics of patients or therapy, if any, that would influence the magnitude of response attributable to the addition of anticholinergics</li> </ul>
<b>Selektionskriterien</b>	
Population/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• children 1-18 years</li> <li>• hospitalised for an acute asthma exacerbation.</li> </ul>

**Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283.**

Intervention/ Vergleich:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention: nebulised or inhaled anticholinergics + SABA</li> <li>• Comparison: nebulised or inhaled SABA</li> <li>• Co-interventions: Systemic corticosteroids were anticipated and permitted, provided they were similar in the two groups.</li> </ul>
Studientypen:	RCTs
<b>Charakteristika der eingeschlossenen Studien</b>	
Anzahl	7 (3 trials did not contribute data to review because reports were incomplete)
Participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - 18 y (mean or median age in 3 studies was ≤ 5 y, in 1 study 6,5y)</li> <li>• gender ratio: 59% to 73% males.</li> <li>• 1 study: moderate to severe asthma symptoms at baseline (defined as requiring inhaled 2-agonists at a minimum of every 2 hours, having FEV1 of 25%- 80% of predicted or clinical asthma score of 3 - 9 (scale of 0- 10; higher indicating worse))</li> <li>• other trials did not report asthma severity at baseline</li> <li>• no trials provided data that were stratified according to the severity of baseline airway obstruction.</li> </ul>
Intervention drugs	<p>proportion of participants who had received anticholinergics before randomisation: Important variability</p> <p>Goggin 2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• had received intensive ipratropium bromide before randomisation</li> <li>• mean of 5.9 doses (control group) and 6.0 doses (treatment group)</li> </ul> <p>Craven 2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3/ 210 received anticholinergics in the ED before randomisation (all in the treatment group)</li> </ul> <p>Lew 1990; Rayner 1987; Storr 1986</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• number of participants who received anticholinergics before enrolment was not reported</li> </ul> <p><b>intervention drug and frequency</b></p> <p>Craven 2001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 µg ipratropium bromide every four hours, every six hours afterwards and then every eight hours, depending on the asthma care algorithm phase</li> </ul> <p>Goggin 2001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250µg ipratropiumbromide every 30 to 60 minutes initially, progressing to every two hours and then to every four hours as the participant improved clinically</li> </ul> <p>Rayner 1987</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 µg ipratropium bromide every eight hours</li> </ul> <p>Storr 1986</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 µg ipratropium bromide given within set limits at the discretion of the nursing staff</li> </ul>
Co-Intervention	<p>use of systemic corticosteroids was variable.</p> <p>Craven 2001; Goggin 2001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• all children received corticosteroids delivered intravenously or orally</li> </ul> <p>Rayner 1987</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 78% (control) and 74%(treatment) OCS</li> </ul> <p>Storr 1986</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• systemic steroids 26% (control) and 28% (treatment)</li> </ul> <p>Rayner 1987; Storr 1986</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenous aminophylline was used as a rescue therapy</li> </ul> <p>Craven 2001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If clinical condition of a child was deteriorating, subcutaneous epinephrine (0.01 mg/kg, maximum 0.5 mg) was added as part of the rescue therapy.</li> </ul>
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• duration of hospital stay: documented in 3 trials (n= 327)</li> <li>• serious adverse events: None of these trials reported</li> <li>• Other reported outcomes: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ admission to the ICU, need for supplemental asthma therapy, time to SABA spaced at 4 hours or longer, relapse within 72 hours of discharge from the hospital, change from baseline in asthma severity measured as lung function, symptoms or clinical scores, adverse health effects and withdrawals</li> </ul> </li> </ul>
Qualität der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• modest number of studies</li> <li>• Trials contributing most of the data were of high methodological quality.</li> <li>• 4 studies contributing data totaled only 472 children hospitalised for acute asthma.</li> <li>• large confidence intervals for all outcomes suggest that additional trials could change the conclusion.</li> <li>• paucity of trials prevented identification of subgroups (e.g. age, intensity of treatment, admission site)</li> <li>• evidence regarding safety profile of nebulised anticholinergics is insufficient.</li> </ul>

**Vezina K. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD010283.**

**Ergebnisse (keine Subgruppenanalysen für Schweregrad des Anfalls)**

length of hospitalisation	difference in combination of SAMA and SABA vs.SABA alone was not statistically significant, MD of -0.28 h (95%CI -5.07; 4.52) I2 = 0%, n=327, moderate, 3 RCTs
serious adverse events:	No trials reported information
admission to the ICU	No admission to the ICU was described (1 study)
relapse	No relapse was reported in the one study reporting on these outcomes.
adverse health events	2 trials (n= 290 children) reported that no adverse health events were observed. (moderate, 2 RCTs)

**Anhang 10.4 ICS: altersgruppenübergreifend im Selbstmanagement**

**Kew KM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2016(6):CD007524.**

PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272563">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272563</a> .
AMSTAR-II-Rating	high
Suchzeitraum	bis 03/2016
Ziel/ Fragestellung	effectiveness and safety of increased vs. stable doses of ICS as part of a patient-initiated action plan for home management of exacerbations in children and adults with persistent asthma
<b>Selektionskriterien</b>	
Population/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>adults and children with asthma exacerbation (defined by GINA 2015)</li> <li>diagnosis of asthma: confirmed by a physician</li> <li>stable dose of ICS for a minimum of two weeks before enrolment.</li> <li>studies with participants with continuous daily OCS excluded</li> </ul>
Intervention/ Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> <li>continuing stable daily maintenance dose vs. increasing daily dose of ICS as part of an asthma exacerbation action plan.</li> <li>at home or shortly after the onset of symptoms</li> <li>co-interventions such as LABA, LTRA and other asthma medications were permitted (dose unchanged throughout study)</li> <li>allowance of increased SABA during exacerbations</li> <li>SABA and short courses of systemic CS allowed as rescue medications.</li> </ul>
eingeschlossene Studientypen:	RCTs
<b>Charakteristika der eingeschlossenen Studien</b>	
Anzahl	8 Studien (3 bei Kindern)
Participants	<p>n= 1669</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>age range in paediatric studies ranged from 3 - 18 y</li> <li>Baseline asthma severity: stated in just two studies as mild - moderate (1x Kinder)</li> </ul>
Trial protocol/ dose regimen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Run-in Phase in allen Studien (3 Wo-2 Mon)</li> <li>paediatric studies did not report mean maintenance ICS dose at baseline</li> <li>follow up: 6 Mo-4 Weeks</li> <li>participants required to be at stable dose of ICS at randomisation, with dose of ICS increased at onset of an asthma exacerbation, compared with placebo.</li> <li>mean ICS dose achieved during exacerbations: 160 to 500 mcg/d in 2 paediatric studies; 1 paediatric study: mean dose achieved not reported, although maximum dose achieved was 1600 mcg/d.</li> </ul>
Action plan activation	<ul style="list-style-type: none"> <li>All studies provided clear criteria for asthma action plan activation.</li> <li>minimum time elapsed between onset of asthma deterioration and initiation of increased ICS dose varied from immediate use of study inhaler as a rescue treatment to 24h/ 48h</li> </ul>

**Kew KM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2016(6):CD007524.**

Concomitant treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>all studies, baseline co-interventions for asthma were continued, provided that the dose remained unchanged throughout the study period.</li> <li>4 studies permitted the use of LABA, and 2 studies explicitly stated that patients requiring LABA before study entry were excluded</li> </ul>
Qualität der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>In general, all trials were of high methodological quality and had low risk of bias</li> <li>confidence in the evidence across outcomes was moderate or low, meaning that true effects may be substantially different from pooled estimates</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	
Treatment failure - need for systemic corticosteroids (ITT)	<p>increased ICS dose vs. Placebo during an exacerbation: OR 0.89 (95% CI 0.68; 1.18; n = 1520; 7 studies; I<sup>2</sup> = 0%, Datenqualität: moderate)</p> <p>Findings of tests for subgroup differences in age, time to treatment initiation, maintenance ICS dose and exacerbation ICS dose were all non-significant.</p> <p>Kinder: 0.93 (95%CI 0.61, 1.41), 3 Studien, I<sup>2</sup>= 3%, keine Fallzahl angegeben</p>
Asthma exacerbations requiring rescue systemic CS (modified ITT analysis)	OR 0.84 (95%CI 0.54 to 1.30) n = 766; 7 studies; I <sup>2</sup> = 42%; alle Altersgruppen
Serious adverse events	Participants assigned to an increased ICS dose following onset of an asthma exacerbation did not have significantly more serious adverse events (OR 1.69, 95%CI 0.77 to 3.71; n = 394; 2 studies)
Non-serious adverse events	Taking increased ICS did not significantly increase the odds of having any non-serious adverse event (OR 2.15, 95% CI 0.68 to 6.73; n = 142; 2 studies) compared with keeping the dose stable.

**In der Notaufnahme**

**Edmonds ML. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.**

PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235589">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235589</a>
AMSTAR 2 rating	moderate
Suchzeitraum	bis 09/2012
Ziel/ Fragestellung	determine effect of ICS therapy on outcomes in the ED treatment for acute asthma.

**Selektionskriterien**

Population/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>paediatric or adult patients presenting to an ED or its equivalent.</li> <li>Studies of young children (&lt; 2 yr) with bronchiolitis or viral-induced wheeze excluded.</li> </ul>
Intervention/ Vergleich:	<p>1. ICS vs placebo:</p> <p>i) with concomitant systemic corticosteroids in both groups;</p> <p>ii) with no concomitant systemic corticosteroids in either group;</p> <p>2. ICS vs systemic corticosteroids.</p>
Studientypen:	RCTs

**Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Anzahl	32 Studien
Participants/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICS vs. placebo, 13 studies involved children</li> <li>ICS vs. systemic corticosteroid, 8 involved children</li> </ul>
Route/ Delivery	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICS administered early in ED treatment; usually at time of first beta2-agonist treatment</li> <li>Doses ranged from low (BDP 200 µg) to very high (flunisolide 18 mg)</li> <li>via nebuliser or MDI with spacer in paediatric studies</li> </ul>
Type of drug/ dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>20 studies: compared ICS vs. placebo</li> <li>7 studies: ICS vs. placebo with both groups receiving systemic corticosteroid</li> <li>13 studies: ICS vs. placebo with systemic corticosteroid withheld from both treatment group</li> <li>14 studies: ICS vs. systemic corticosteroid</li> </ul>
Measurements of outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>different time points</li> <li>criteria for admission and timing of admission decisions, varied among trials</li> </ul>

**Edmonds ML. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.**

Qualität der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomisation was variable and less than half of the 32 studies were judged as low risk of bias.</li> <li>• 59% of trials unclear, 6% high risk of selection bias</li> <li>• 75% of trials low risk of performance and detection bias (while 4 were high risk)</li> <li>• Overall evidence was of moderate quality</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	
<b>Intervention</b>	<b>Inhaled corticosteroids versus placebo</b>
hospital admission	95/484 vs. 150/476; OR 0.44 (95%CI 0.31; 0.62) 12 studies; n = 960; I <sup>2</sup> = 27%, Datenqualität low (keine Differenzierung der Begleitmedikation)
Subgruppen	<p>Kinder: 70/295 vs. 95/288; OR 0.52 (95%CI 0.33; 0.80) 7 studies, n=583, I<sup>2</sup>= 52% (keine Differenzierung der Begleitmedikation)</p> <p>Erwachsene: OR 0.35 (95%CI 0.20; 0.60) 5 studies; n=377, I<sup>2</sup>=0% (keine Differenzierung der Begleitmedikation)</p> <p>jeweils mit systemischen CS als Begleitmedikation: 83/221 vs. 110/212; OR 0.54 (95%CI 0.36; 0.81) I<sup>2</sup>=52%, n=433, 5 Studien (keine Differenzierung des Alters)</p> <p>jeweils ohne systemische CS als Begleitmedikation: 12/263 vs. 40/264; OR 0.27 (95%CI 0.14; 0.52), I<sup>2</sup>=0%, n=527, 7 Studien (keine Differenzierung des Alters)</p> <p>high- vs. low-dose analysis: indicated that a significant effect was obtained in favour of ICS in both subgroups. high-dose: OR 0.51; 95% CI 0.35; 0.74; 8 studies; n= 775 high-dose therapy: defined as ≥2 mg of BDP equivalent dosing low-dose: OR 0.20; 95% CI 0.08; 0.49; 4 studies; n= 185</p>
Clinical score	<p>At 3-4h: modest, statistically significant difference favouring ICS (SMD 0.33; 95% CI 0.05; 0.62; 4 studies; N = 198; I<sup>2</sup>= 0%)</p> <p>At 1-2h: no benefit from ICS with regard to clinical scores (SMD - 0.34; 95% CI -0.60; -0.07; 4 studies; N = 176)</p>
Adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 studies: no significant adverse effects of treatments</li> <li>• 8 studies: not report any adverse effect data</li> <li>• 5 studies: a number of minor adverse events, with no significant differences between groups</li> <li>• 1 study: increase in hypokalaemia in treatment group over 1. hour of treatment, although difference was small.</li> <li>• few data in two pre-specified outcomes of nausea/vomiting, tremor: no significant differences found between groups</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<b>Inhaled corticosteroids versus systemic corticosteroids</b>
hospital admission	44/359 vs. 73/404; OR 0.56 (95% 0.25 to 1.24) 10 studies; N = 763, I <sup>2</sup> = 61%, Datenqualität low; 10 Studien (8 paediatric studies (n = 595), 2 adults (n = 168))

**Nach der Notaufnahme**

**Edmonds ML. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.**

PubMed-Link	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235590">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235590</a>
AMSTAR 2 rating	moderate
Suchzeitraum	Bis 09/2012
Ziel/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• effectiveness of ICS therapy on outcomes in treatment of acute asthma following discharge from ED.</li> <li>• quantify effectiveness of ICS therapy on acute asthma following ED discharge, when used in addition to, or as a substitute for, OCS</li> </ul>
<b>Selektionskriterien</b>	
Population/ Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• adults or children discharged from ED or equivalent</li> <li>• studies of young children (&lt; 2 yr) with bronchiolitis were excluded</li> </ul>
Intervention/ Vergleich:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ICS + OCS vs OCS alone</li> <li>2. ICS vs. OCS</li> </ol>

**Edmonds ML. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICS administration: by MDI, other inhaler or nebuliser</li> <li>co-interventions permitted (IM CS, be-ta2agonists, ipratropium, theophylline, antibiotics, and/ or anti-histamines).</li> <li>co-interventions recorded or requested from authors directly</li> </ul>
Studientypen:	RCTs or quasi-RCTs

**Charakteristika der eingeschlossenen Studien**

Anzahl	12 Studien,
Participants	7 on adults; 5 on children.
Intervention drugs	<p>3 studies compared ICS + OCS to OCS alone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adolescents or adults</li> <li>ICS administered in intervention group for 20 - 24 days.</li> <li>fixed-dose 5- to 7-day course of oral prednisone (both groups)</li> <li>Co-interventions: various inhaled beta2-agonists; theophylline, ipratropium bromide and longacting beta2-agonists</li> </ul> <p>9 studies compared ICS alone to OCS alone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 only on children; 4 only on adults.</li> <li>7/9 studies: high-dose ICS compared to tapering doses of OCS</li> <li>2 studies compared high-dose ICS to fixed dose OCS</li> <li>6 studies, a 7-day course of both treatments was administered.</li> <li>1 study, ICS for 16 days compared with 16 days of treatment with a tapering dose of OCS and in another study similar treatment regimens were given for 14</li> <li>1 study, 24 days of ICS compared to 8 days of OCS (tapered)</li> <li>Co-interventions: various inhaled beta2-agonists in all studies.</li> <li>concurrent medications allowed: theophylline, ipratropium bromide and long-acting beta2-agonists</li> </ul>
Qualität der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall, methodological quality high.</li> <li>Most trials: double-blind, placebo controlled, using concealment of allocation.</li> <li>several trials in the OCS versus ICS comparison did not record relapse rates or admission rates as outcomes, decreasing the power of this review to detect differences between the groups in this outcome.</li> <li>definition of relapse varied between trials.</li> </ul>

**Ergebnisse**

Intervention	ICS + OCS vs OCS alone
Asthma relapse 7-10-day (keine Subgruppenanalysen für Alter)	7-10d: 43/455 vs. 57/454; OR 0.72 (95%CI 0.48; 1.10) 3 studies; n= 909, I <sup>2</sup> = 0%) 20-24d: 46/455 vs. 64/454; OR 0.68 (95%CI 0.46; 1.02) I <sup>2</sup> = 0%, 3 studies; n = 909; Datenqualität: high).
Hospital admission	9/404 vs. 9/401; OR 0.99 (95% CI 0.39; 2.52) I <sup>2</sup> =0%, 2 studies; n = 805; Datenqualität: moderate)
Quality of life	7-10d: 20-24d: MD 0.19 (95%CI -0.01; 0.39), I <sup>2</sup> = 49%, 2 Studien, n= 613 20-24d: MD 0.33 (95% CI -0.36; 1.01); I <sup>2</sup> = 88%, 2 Studien, n= 559
Asthma symptoms	7-10d: no statistical difference between the groups (I <sup>2</sup> = 79%) 20-24d: Ergebnisse weisen in unterschiedliche Richtungen, starke Heterogenität, MD bleibt jeweils < 0.5
Side effects	hoarseness 7-10d: OR 0.88 (95%CI 0.53; 1.46) I <sup>2</sup> = 25%, 2 studies; n = 612 hoarseness 20-24d: OR 0.60 (95% CI 0.36; 1.01) I <sup>2</sup> = 55%, 2 studies; n = 596 sore throat 7-10d: OR 0.73 (95% CI 0.43 to 1.24), I <sup>2</sup> = 0% 2 studies; n = 612 sore throat 20-24d: OR 0.64 (95%CI 0.35 to 1.16) I <sup>2</sup> = 64%, 2 studies; n = 596
Intervention	ICS alone vs OCS alone
Asthma relapse 7-10-day	7-10d: 53/343 vs. 53/341; OR 1.0 (95% CI 0.66; 1.52)I <sup>2</sup> = 0%; 4 studies; N = 684; Datenqualität moderate)
Hospital admission	0/130 vs. 1/124; OR 0.31 (95% CI 0.01 to 7.95) 3 studies; N = 254; Datenqualität: moderate
Quality of life	7-10d: SMD 0.14 (95% CI -0.12 to 0.40) I <sup>2</sup> = 20%, 2 studies; N = 231
Asthma symptoms/ Side effects	insufficient and varied reporting; the rate of side effects appeared low and balanced in each study.

## Anhang 10.5 OCS: altersgruppenübergreifend

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Ganaie MB. Patient- and parent-initiated oral steroids for asthma exacerbations. Cochrane Database Syst Rev 2016; 12(12):CD012195. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012195.pub2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943237">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943237</a> .	2016	OCS	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 05/2016</p> <p><b>Fragestellung:</b> effectiveness and safety of patient- or parent-initiated OCS for adults and children with asthma exacerbations</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene (<math>\geq 18</math>); Kinder (<math>\geq 5</math>)</li> <li>- Diagnose Asthma (by clinician according to validated national or international guidelines)</li> </ul> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- any patient- or parent-initiated OCS with placebo, normal care, an alternative active treatment plan (e.g. doubling the dose of inhaled steroids) or identical personalised asthma exacerbation management plan without patient- or parent-initiated OCS</li> <li>- OCS (any dose or duration) could be combined with other measures for the management of an exacerbation (e.g. personalised asthma action plan, increased use of reliever inhaler) provided that the measure was not part of the randomised treatment.</li> <li>- separate comparisons for each type of comparator</li> </ul> <p><b>Studientypen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs</li> </ul>	keine Ergebnisse identifiziert	high	zitiert bei Kindern
Normansell R. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):CD011801. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011801.pub2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176676">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176676</a> .	2016	OCS	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 04/2016</p> <p><b>Fragestellung:</b> efficacy and safety of any dose or duration of OCS versus any other dose or duration of OCS for adults and children with an asthma exacerbation</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder und Erwachsene</li> <li>- jeglicher Schweregrad</li> </ul> <p><b>Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ambulant/ Notaufnahme/ stationär</li> </ul> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co-interventions (z.B. nebulised SABA) möglich</li> <li>- intravenous or intramuscular steroid therapy before commencing OCS möglich (not part of the randomised treatment and this route of administration had ceased before randomisation)</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Vergleiche:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- longer vs. shorter course of prednisolone (3 RCT)</li> <li>- higher vs. lower dose of prednisolone (4 RCT)</li> <li>- longer course of prednisolone vs. shorter course of dexamethasone (6 RCT)</li> <li>- tapering vs. non-tapering course of prednisolone (3 RCT)</li> <li>- long- vs. short-tapering course of prednisolone (1 RCT)</li> </ul>	<p><b>Erwachsene:</b></p> <p><b>Re-admission to hospital</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- longer vs. shorter course of prednisolone: OR 1.35 (95%CI 0.38 to 4.79) n = 142; N = 4; I2 = 0%, Datenqualität low: Präzision, Indirektheit);</li> <li>- prednisolone (50 mg once daily for 5 days) vs. dexamethasone (16 mg daily for 2 days): OR 0.35 (95% CI 0.04 to 3.47) N= 1, n = 200, Datenqualität: very low: Präzision (-2), RoB).</li> </ul> <p><b>Asthma symptoms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine MA: in mehreren kleinen Studien mit verschiedenen, häufig nicht validierten Instrumenten, zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst</li> <li>- 3 Studien zitiert (S. 21/109)</li> </ul> <p><b>Serious adverse events.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- none of the studies in adults specifically reported this outcome.</li> </ul> <p><b>New exacerbation during post-treatment follow-up period</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- von 4 Studien (n=96) mit unterschiedlichen Interventionen berichtet</li> </ul>	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SR wenig aussagekräftig</li> <li>- Fragestellung sehr breit formuliert</li> <li>- diverse Interventionen eingeschlossen</li> <li>- Exazerbationen mit verschiedenen Methoden erfasst und ausgewertet</li> </ul> <p><b>Frage an die Autoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sind ausgewählte Interventionen interessant?</li> <li>- sollen die vom CR identifizierten Primärstudien diskutiert werden?</li> </ul> <p>nicht zitiert, es sollen</p>

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- long vs. short course of dexamethasone (1 RCT)</li> </ul> <p><b>Studientypen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs, auch unverblindet</li> <li>- crossover trials excluded</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hohes Verzerrungsrisiko</li> </ul> <p><b>All adverse events/side effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- not frequently reported by the included studies</li> <li>- when they were reported, benefit of one regimen over another was not generally shown.</li> </ul> <p><b>Kinder:</b></p> <p><b>re-admission to hospital</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- higher vs. lower dose of prednisolone: 3 studies</li> <li>- longer vs. shorter course of prednisolone: 1 study</li> <li>- longer vs. shorter course of dexamethasone: 1 study</li> </ul> <p>&gt;&gt; insgesamt nur 9 events, Interventionen heterogen: keine MA erfolgt</p> <p><b>Asthma symptoms at end of steroid course</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventionen, Symptomerfassung heterogen (s. S. 18f.)</li> </ul> <p><b>Serious adverse events.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 studies; n= 695: reported there were no serious adverse events.</li> </ul> <p><b>Exacerbation requiring a visit to a healthcare provider:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- longer (9/48) vs. a shorter course (5/52) of dexamethasone: OR 2.17 (95%CI 0.67; 7.01) n= 100, 1 study,</li> <li>- prednisolone (39/475) vs. dexamethasone (49/506): OR 0.85, 95% CI 0.54; 1.34) n = 981; I2 = 0%; 4 studies</li> </ul> <p><b>All adverse events/side effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- all AE were not frequently reported by the included studies, and when they were reported, benefit of one regimen over another was not generally shown</li> </ul>		keine einzelnen Wirkstoffe empfohlen werden
Kirkland SW. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. Cochrane	2018	OCS vs. i.m. CS	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 03/2018</p> <p><b>Fragestellung:</b> examine the effectiveness and safety of a single dose of intramuscular (IM) corticosteroids provided prior to discharge compared to a short course of OCS in the treatment of acute asthma patients discharged from an ED or equivalent acute care setting.</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- children or adults presenting to a hospital ED</li> <li>- uncomplicated exacerbation of asthma (with no coexisting complications e.g. no pneumonia, pneumothorax, etc.).</li> </ul> <p><b>Setting:</b></p>	<p>9 Studien, n= 804</p> <p><b>Relapse:</b> no difference in proportion of patients who relapsed between participants receiving IM CS versus OCS (RR 0.94, 95%CI 0.72 to 1.24; 9 studies, 804 participants = 804; I<sup>2</sup> = 0%, Datenqualität: low)</p> <p>&gt;&gt; Subgruppenanalysen Alter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- paediatric (RR 0.86, 95% CI 0.48 to 1.53; 4 studies, n= 245; I<sup>2</sup> = 0%)</li> </ul>	high	noch nicht zitiert, Frage an LL-Gruppe erfolgt



Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
<p>Database Syst Rev 2018; 6(6):CD012629 . dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012629.pub2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859017">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859017</a>.</p>			<p>- treated and discharged from the ED or other urgent care/ acute care setting <b>Intervention/ Vergleich:</b> - single dose of IM corticosteroids given prior to discharge versus a short course (1-4 days) of OCS - no restrictions on the type of co-interventions participants could receive (e.g. beta-agonists, systemic CS or ICS, anticholinergics, theophylline, compounds, antihistamines) <b>eingeschlossene Studientypen:</b> - RCT <b>Subgruppenanalysen für primären EP:</b> - Alter - 10 days post-discharge - Schweregrad der Exazerbation - Co-Intervention (nicht durchgeführt)</p>	<p>- adult (RR 0.97, 95% CI 0.71 to 1.33; 5 studies, n= 559; I<sup>2</sup> = 0%) <b>SAE:</b> participants relapsing and requiring hospitalisation or ICU admission by 14-day follow-up (RR 1.43, 95% CI 0.33 to 6.16; 1 study, n= 141) <b>AE:</b> RR 0.83 (95% CI 0.64 to 1.07) 5 studies, n= 404; I<sup>2</sup> = 0%; Datenqualität: low - nausea/vomiting: RR 0.56, 95%CI 0.09; 3.59; 3 studies, n= 320; I<sup>2</sup> = 58%; - insomnia: RR 1.74 (95% CI 0.61; 4.97) 1 study, n= 171; I<sup>2</sup> = 0%; - personality changes: RR 0.82 (95%CI 0.56; 1.19) 1 study, n= 30; I<sup>2</sup>= 0% - pain: RR 1.75, 95% CI 0.32; 9.66) 2 studies, n= 181, I<sup>2</sup> = 8%; - swelling: RR 4.76 (95% CI 0.57 to 39.84) 2 studies, n= 180; I<sup>2</sup> = 0% - redness: RR 13.50 (95% CI 0.77 to 235.63) 2 studies, n= 175 I<sup>2</sup> = 0%) <b>Symptome:</b> heterogen erfasst und ausgewertet - Symptom persistence: RR 0.41 (/95% CI 0.14; 1.20) 3 studies, n= 80; I<sup>2</sup> = 44%; Datenqualität: low)</p>		
<p>Rowe BH. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD000195. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636617">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636617</a>.</p>	2007	OCS nach Entlassung: altersgruppenübergreifend	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 10/2006 <b>Fragestellung</b> effect of any form of corticosteroids (IM, oral, inhaled) for the treatment of asthmatic patients discharged from an acute care setting (that is, usually the ED) following the assessment and treatment of an acute asthmatic exacerbation <b>Population</b> • Alle Altersgruppen • presenting to an ED or other acute care setting were considered for inclusion in the overview <b>Intervention/ Vergleich:</b> • corticosteroids (oral, IM, or inhaled) or placebo • comparing two types of corticosteroids</p>	<p><b>Allgemeines:</b> • 7 studien • severity of exacerbation: not determined from studies • co-interventions: theophylline, beta2-agonists, anticholi-nergics; • none of the studies provided ICS agents at discharge; • use of ICS prior to the exacerbation was variable • duration of the OCS intervention varied from 3- 10d CS vs. Placebo <b>Relapse to Additional Care</b> at 7 to 10 days: 11/174 vs. 27/15; RR 0.38 (95% CI 0.20; 0.74), I<sup>2</sup>= 0%, 5 Studien <b>Subgruppenanalysen:</b> OCS (8/127) vs. Placebo (19/129); RR 0.44 (95% CI 0.21; 0.94) I.m. CS (3/47) vs. Placebo (9/42); RR 0.30</p>	low	zitiert

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
				(95%CI 0.08; 1.09) hospitalizations 5/111 vs. 14/99 (RR 0.35; 95% CI 0.13 to 0.95), I <sup>2</sup> = 0%, 4 Studien <b>Side Effects</b> reported as being "rare" in most studies CS (17/32) vs. Placebo (15/60); RR 0.96 (95%CI 0.53; 1.74) I <sup>2</sup> = 75.5%, 2 Studien		

### Anhang 10.6 Systemische Corticosteroide in der Notaufnahme: altersgruppenübergreifend

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Rowe BH. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2001; 70(1):CD002178. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279756">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279756</a> .	2001	<b>Suchzeitraum:</b> bis 01/1999; update search in September 2002 did not yield any further trials <b>Fragestellung</b> determine the benefit of treating patients with acute asthma with systemic corticosteroids within an hour of presenting to the emergency department <b>Population</b> • any age (adults, children > 2 years or combined) • presenting to ED <b>Intervention:</b> IV, IM or oral corticosteroids early (< 1 hour) <b>Vergleich:</b> Placebo	<b>Allgemeines</b> 6 (55%) adult, 5 (45%) pediatric patients severity of asthma at presentation: poorly documented systemic CS prior exacerbation: excluded from 5 studies oral (N = 3), intravenous (N = 7) or intramuscular (N = 1) steroids as a single therapy early in the ED of steroids varied; all protocols defined "early" (30-45 minutes post arrival) Different co-interventions: beta2-agonist, Theophylline, <u>Corticosteroids vs. Placebo</u> <b>Admission:</b> 159/426 vs. 209/4018; OR 0.50 (95% CI: 0.31, 0.81) 11 Studien (N); I <sup>2</sup> =48% <i>Subgruppen- /Sensitivitätsanalysen:</i> Children: OR: 0.40 (95% CI: 0.17; 0.94) N=6, I <sup>2</sup> =63% <i>oral:</i> 84/151 vs. 111/140 OR 0.24 (95% CI: 0.11; 0.53) N=4 (Kinder), I <sup>2</sup> =26% <i>intravenous:</i> 71/ 263 vs. 93/266; OR 0.68 (95% CI: 0.39; 1.21), I <sup>2</sup> = 50%, N=7 (Kinder und Erwachsene) <b>Adverse Reactions:</b> Nausea: 3/86 vs. 6/82; OR 0.48 (95% CI: 0.1 to 2.4) N = 5; I <sup>2</sup> =13% Tremor: 29/139 vs. 31/130; OR 0.82 (95% CI: 0.45 to 1.48) N = 3; I <sup>2</sup> =0% Headache: 4/67 vs. 4/67; OR 1.04 (95% CI: 0.26 to 4.2) N = 2; I <sup>2</sup> =0%	low	zitiert

## Anhang 10.7 Corticosteroide bei hospitalisierten Erwachsenen

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Manser R. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev 2001; 47(1):CD001740. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279726">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279726</a> .	2001	<p><b>Fragestellung:</b> determine whether higher doses of systemic CS (oral, intravenous or intramuscular) are more effective than lower doses in management of patients with acute severe asthma requiring hospital admission.</p> <p><b>Population/ Setting:</b> Adults (16- 65y) acute severe asthma (defined by history, doctor's diagnosis, response to initial treatment, spirometry or PEF) patients on pre-existing oral or inhaled CS included</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> (1) Low vs. medium dose corticosteroids; (2) Medium vs. high dose corticosteroids; (3) Low vs. high dose corticosteroids.</p> <p><b>Definition der Dosierungen:</b> Low: ≤ 80 mg (MP) or 400 mg (HC) or 100 mg (P). Medium: &gt; 80 mg (MP) or 400 mg (HC) or 100 mg (P) and ≤ 360 mg (MP) or 1800 mg(HC) or 450 mg (P). High: &gt; 360 mg (MP) or 1800 mg (HC) or 450 mg (P). Studientyp: RCTs</p>	<p>- 9 Studien eingeschlossen - similar co-interventions: inhaled beta-agonists, oxygen, and i.v. or oral theophylline. In one studie s.c. adrenaline used during first hour of treatment - 2 studies included:ICS, remainder of studies did not comment on the use of ICS - 2 studies: excluded patients with regular OCS if &gt;10 mg/d Length of stay L or M vs H: no statistically significant difference pooled WMD was 0.36 (-0.17 to + 0.89) <b>Respiratory failure</b> 4 Studien: nicht untersucht 3 Studien: keine Fälle berichtet 1 Studie: patient in medium dose group required ICU and was excluded from analysis <b>Symptom scores</b> 1 study presented data on symptom scores (VAS (100mm= no symptoms, 0 mm = maximum symptoms) to assess dyspnoea and found no significant differences between the groups at 24 hours or on day 12. Adverse events: 4 studies: no specific comment on side effects 3 studies: stated that there were no serious side effects 1 study: 1 patient in the lower dose group developed bleeding duodenal ulcer and another patient in the same group developed a transient sinus tachycardia 1 study: 1 patient in low dose group (history of psychiatric illness) developed acute delirium however neuroleptic medication had been inadvertently stopped on admission <b>Hyperglykämie</b> 1 study: 1 patient in the high dose group, with known glucose intolerance developed severe hyperglycemia requiring prolonged insulin treatment 5 studies: no significant differences found between high and low dose groups in terms of blood glucose levels (insufficient data for quantitative analysis)</p>	critically low	

## Anhang 10.8 Corticosteroide bei hospitalisierten Kindern und Jugendlichen

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Smith M. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003(2):CD002886. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279726">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279726</a> .	2003	<p>Suchzeitraum: unklar Fragestellung: clinical outcomes of children treated with corticosteroids when hospitalised with severe acute asthma. The two specific objectives are: 1. Systemic corticosteroids (oral, i.v., i.m.) vs. placebo; 2. Systemic corticosteroids with ICS Population</p>	<p>Allgemeines: 7 Studien; 3 Studien: OCS; 4 Studien: i.v. CS <b>Systemic corticosteroids vs. Placebo</b> <b>Length of stay (hours)</b> MD -8.75 (95%KI -19.23, 1.74) n=142, 3 Studien, zugunsten systemischer CS <b>Relapse rate following discharge:</b> Connett 1994 (n=70) and Storr 1987 (n=140): no re-referrals with acute asthma in the two weeks following the study treatment. Ho 1994 (n=58): did not find exacerbations in either group in the one week following the treatment.</p>	low	zitiert

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12804441/">lm.nih.gov/pubmed/12804441.</a>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-18 y</li> <li>• severe acute asthma: defined by history, doctor's diagnosis, response to initial treatment, spirometry or PEF</li> <li>• patients on pre-existing OCS not included.</li> </ul> Intervention oral, inhaled, intravenous or intramuscular corticosteroids Vergleich: Placebo oder ICS	Younger 1987 (n=45): treatment group less likely to relapse within 4 wk and although this result is not significant it is extremely close to significance (OR 0.19; 95%CI: 0.03 to 1.01). Gleeson 1990's (n= 39): treatment group less likely to re-lapse within 3 months (OR 0.19; 95%CI: 0.05 to 0.76). >> combined effect OR 0.19 (95% CI: 0.07 to 0.55) <b>Systemic corticosteroids vs. ICS</b> Matthews 1999 (n=46): severity of shortness of breath decreased more in the patients who received budesonide than those receiving prednisolone WMD -0.77 (95% CI: -1.34; -0.20).		

## Anhang 10.9 Asthmaaktionsplan: Erwachsene

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-Score	Kommentar
Gatheral TL. Personalised asthma action plans for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4(4):CD011859 . <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD011859.pub2">dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011859.pub2.</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394084">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394084.</a>	2017	Aktionsplan	<b>Suchzeitraum:</b> bis 09/2016  <b>Fragestellung:</b> evaluate the effectiveness of PAAPs used alone or in combination with education among adults with asthma  <b>Population/ Setting:</b> - ≥ 18y - asthma determined by clinician in accordance with validated national/ international guidelines - participants with other respiratory comorbidities excluded  <b>Intervention/ Vergleich:</b> 1. PAAP alone vs. no PAAP 2. PAAP + education intervention vs. education alone PAAP: - any written plan, enables people with asthma to recognise when symptoms are worse and that sets out actions to be taken if asthma control should deteriorate - must include: specific instructions for patients regarding changes to reliever and controller, ways that OCSs should be used if needed and when and how healthcare services can be accessed. - Thresholds for action: defined on symptoms or PEF	<b>Allgemeines:</b> - 15 Studien (8 in MA einbezogen) - 11 Studien: PAAP vs. No PAAP - 4 Studien: PAAP + education vs. education alone - mean participant age range 22 - 49 y - asthma severity: mild to severe/high risk - concomitant medications: infrequently reported <b>Educational components:</b> - generalised asthma education - 3x 90-minute by asthma nurse (pathophysiology, role and side effects of medication, allergic/ non-allergic triggers, symptoms indicating impending exacerbation) - 45-minute discussion with visual aids provided by the treating physician on the topic of asthma pathophysiology - educational component on the topic of 'all asthma medications' <b>PAAP vs no PAAP</b> <b>No participants reporting ≥ exacerbation requiring ED-visit or hospitalisation:</b> 50/629 vs. 62/756; OR 0.75 (95%CI 0.45; 1.24), I <sup>2</sup> =17%, 5 Studien, low quality <b>Asthma symptom scores:</b> MD -0.16 (95%CI -0.25; -0.07), n= 141, 1 Studie, low quality <b>SAE:</b> 3/61 vs. 1/64; OR 3.26 (95% CI 0.33; 32.21) n=125; 1 study <b>Quality of life:</b> MD 0.18 (95% CI 0.05; 0.30) zugunsten PAAP; I <sup>2</sup> =61%, 3 Studien, n=441, low quality <b>No participants reporting ≥ 1 exacerbation requiring systemic CS:</b> 168/486 vs 199/650; OR 1.45 (95% CI 0.84; 2.48), 3 Studien, I <sup>2</sup> =50%, very low quality <b>Days lost from work/study:</b> MD -6.20 (95% CI -7.32; -5.08), zugunsten PAAP, n= 74, 1 Studie, low quality	high	zitiert

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-Score	Kommentar
				<p><b>PAAP + education vs education alone</b>  <b>No participants reporting ≥ exacerbation requiring ED-visit or hospitalisation:</b> OR 1.08 (95% CI 0.27 to 4.32) n= 70; 1 study, very low quality  <b>Asthma symptom scores:</b> MD -0.10 (95% CI -0.54; 0.34) n= 70; 1 study, low quality  <b>SAE:</b> No studies reported data for this outcome.  <b>Quality of life:</b> MD 0.13 (95%CI -0.13 to 0.39) n= 174; 1 study, low quality  <b>No participants reporting ≥ 1 exacerbation requiring systemic CS:</b>  <b>Days lost from work/study:</b> No studies reported data for this outcome</p>		

### Anhang 10.10 Magnesiumsulfat inhaliert: altersgruppenübergreifend

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
<p>Knightly R. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11(11):CD003898. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003898.pub6. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182799">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182799</a>.</p>	2017	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 09/2017</p> <p><b>Fragestellung:</b> determine the efficacy and safety of inhaled MgSO4 administered in acute asthma.</p> <p><b>Population:</b> - all ages - any reasonable diagnosis</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> 1. inhaled MgSO4 + SABA + Ipratropium vs. Placebo + SABA + Ipratropium 2. inhaled MgSO4 + SABA vs. Placebo + SABA 3. inhaled MgSO vs. SABA &gt;&gt; Co-Interventionen jeweils erlaubt</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> - randomised (or quasi-randomised) controlled trials</p> <p><b>Heterogenität durch Begleitmedikation:</b> - 11 studies, systemic corticosteroids administered (timing varied)</p>	<p>n= 2907, 25 Studien</p> <p><u>1. inhaled MgSO4 + SABA + Ipratropium vs. Placebo + SABA + Ipratropium (7 Studien)</u>  <b>Admission to hospital:</b>  RR 0.95 (95% CI 0.91; 1.00; n=1308; 4 studies; I<sup>2</sup>= 52%, Datenqualität moderat)  &gt; Kinder: 232/252 vs. 245/ 256; RR 0.96 [0.92, 1.01]; n=508, 1 Studie  &gt; Erwachsene: 267/387 vs. 303/413; RR 0.95 [0.87, 1.03]; n=800; 3 Studien  <b>Adverse events during admission:</b>  RD 0.01 (95% CI -0.03; 0.05) n = 1197; 2 studies, Datenqualität: hoch).  &gt; Kinder: 47/252 vs. 52/255; RD -0.02 [-0.09, 0.05]; 1 Studie  &gt; Erwachsene: 41/332 vs. 36/358; RD 0.02 [-0.02, 0.07]; 1 Studie  <b>Serious AE:</b>  RD -0.03 (95%CI -0.06; -0.009) n= 557; 2 studies; I<sup>2</sup> = 0%, Datenqualität: moderate  &gt; Kinder: 3/252 vs. 12/255; RD -0.04 [-0.06, -0.01]; 1 Studie  &gt; Erwachsene: 0/25 vs. 0/25; RD 0.0 [-0.07, 0.07]; 1 Studie</p> <p><u>2. inhaled MgSO4 + SABA vs. Placebo + SABA (13 Studien)</u>  <b>Admission to hospital:</b>  risk ratio (0.78, 95%CI 0.52; 1.15; n= 375; studies = 6; I<sup>2</sup> = 0%, Datenqualität niedrig).  &gt; Kinder: 8/81 vs. 7/81; RR 1.14 [0.44, 2.98]; 2 Studien; I<sup>2</sup>=0%  &gt; Erwachsene: 23/11 vs. 30/102; RR 0.69 [0.45, 1.07]; I<sup>2</sup>= 0%; 4 Stud.  <b>Adverse events:</b>  no significant difference in those experiencing one or more events between the two groups RD -0.01 (95% CI -0.05; 0.03) n = 694; 5 studies; I<sup>2</sup> = 0%; Datenqualität</p>	high	Bei Kindern zitiert

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			<p>niedrig</p> <p>&gt; Kinder: 1/191 vs. 2/174; RD -0.01 [-0.03, 0.01]; 1 Studie</p> <p>&gt; Erwachsene: 31/166 vs. 34/163; RD -0.02 [-0.10, 0.06], 4 Studien</p> <p><b>Serious AE:</b> No serious events occurred (5 Studies, n= 243), Datenqualität niedrig (Erwachsene: 4 Studien, Kinder: 1 Studie)</p> <p><u>3. inhaled MgSO4 vs. SABA (4 Studien)</u></p> <p><b>Admission to hospital:</b> RR 0.53 (95% CI 0.05; 5.31; n = 33, 1 study, Datenqualität sehr niedrig)</p> <p><b>Adverse events:</b> mild to moderate AE and no difference was between groups (RD -0.17, 95% CI -0.41 to 0.06; n = 33)</p> <p><b>Serious AE:</b> Two studies reported: no serious adverse events in either arm (n = 53), Datenqualität niedrig</p>		

## Anhang 10.11 Magnesiumsulfat i.v.: Kinder und Jugendliche

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Griffiths B. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4(4):CD011050. dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011050.pub2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27126744">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27126744</a> .	2016	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 04/2016</p> <p><b>Fragestellung:</b> safety and efficacy of intravenous magnesium sulfate (IV MgSO4) in children treated for acute asthma in the ED.</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - children (18 months to 18 y) treated in the ED for acute asthma</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> - any dose of IV MgSO4 vs. placebo - other medications provided they were not part of the randomly assigned treatment allowed - studies of MgSO4 combined with other i.v. bronchodilator agents not included; unless the study set out to test the effect of MgSO4 - other treatments were the same in both groups</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> RCTs</p>	<p><b>Hospital admissions:</b> intervention (30/55) vs. Placebo (46/60) OR 0.32 (95%CI 0.14; 0.74) n=115; studies= 3; I2= 63%, Datenqualität low)</p> <p><b>sensitivity analysis:</b> random-effects model OR 0.18 (95%CI 0.02; 1.59)</p> <p><b>Validated paediatric symptom scores:</b> No studies reported validated asthma symptom scores</p> <p><b>Adverse events</b> - keine Meta-Analyse, low incidence of AE in both groups - narrative Darstellung (S. 15/38)</p>	moderate	steht noch aus

## Anhang 10.12 Magnesiumsulfat i.v.: Erwachsene

Jahr	Zitat	Thema	Charakteristika des SR	#	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2014	Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD010909.	Magnesium iv in ED	<p>Suchzeitraum: bis 05/2014</p> <p>Fragestellung: safety and efficacy of iv MgSO<sub>4</sub> in adults treated for acute asthma in the emergency department</p> <p>Population/ Setting: - adults (&gt; 18 y) - treated in the ED for acute asthma - If adults and children recruited, authors contacted to obtain data from adults.</p> <p>Intervention/ Vergleich: - any dose of IV MgSO<sub>4</sub> vs. placebo. - other treatments allowed (for maintenance, exacerbation itself or other co-morbidities; but not part of the randomly assigned treatment) eingeschlossene Studientypen: - RCTs of any follow up</p>	<p>n= 2313; 14 Studien</p> <p>Hospital admissions - significant reduction in hospital admissions compared with placebo OR 0.75 (95% CI 0.60 to 0.92) I<sup>2</sup> = 28%; 11 studies; n = 972; high-quality evidence; &gt;&gt; for every 100 adults (95% CI 2 - 13 fewer) treated with IVMgSO<sub>4</sub></p> <p>Intensive care admissions - no significant difference in admission rates between IV MgSO<sub>4</sub> and placebo OR 2.03 (95% CI 0.70 to 5.89) 1 Studie, n = 752, moderate-quality evidence</p> <p>Readmission - Too few events were described to indicate whether IVMgSO<sub>4</sub> had an effect on readmission to hospital compared with placebo: OR 2.30 (95% CI 0.66; 7.99), 2 Studien, moderate quality evidence;</p> <p>Adverse events - most commonly cited: flushing, fatigue, nausea and headache; some study authors also commented on hypotension.</p>	low	

## Anhang 10.13 Beta-2-Sympathomimetika i.v.: altersübergreifend

Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2012	Travers AH. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	Beta-2-Sympathomimetik i.v.	<p>Suchzeitraum: bis 2012/09</p> <p>Fragestellung: - determine if the evidence from randomised trials supports the use of IV beta2-agonists in addition to inhaled beta2-agonists in the treatment of patients with severe acute asthma who present to the emergency department.</p> <p>Population/ Setting: - adult or paediatric patients with severe acute asthma presenting to an emergency room (or its equivalent).</p>	<p>3 Studien, n= 104</p> <p><b>Admissions</b> - IV bedradrine + standard care (nebulised albuterol, ipratropium plus oral corticosteroids) vs. Placebo + standard care (4/16 vs. 7/13) OR (0.29; 95% CI 0.06; 1.38) 1 Studie, n= 29 Erwachsene, Datenqualität niedrig</p> <p><b>Adverse effects</b> - unable to pool data, - Browne 1997 (n = 29 Kinder): higher proportion of tremor in the IV plus inhaled salbutamol group than in the inhaled salbutamol group - Nowak 2010 (n= 29 Erwachsene): did not report any statistically</p>	moderate	<p>- sehr geringe Fallzahlen - keine Metaanalyse erfolgt</p> <p>zitiert</p>

Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			<b>Intervention/ Vergleich:</b> - IV selective or non-selective beta1- and beta2-agonists in addition to inhaled beta2-agonists and existing standards of care vs. inhaled beta2-agonists and standard care alone. <b>eingeschlossene Studientypen:</b> - RCTs	significant adverse effects associated with adding IV bedradrine to standard care (nebulised albuterol, ipratropium and oral corticosteroids). - Bogie 2007 (46 Kinder): Troponin levels were elevated in three children in the IV terbutaline + nebulised albuterol group at 12 and 24 hours		
2012	Travers AH. Intravenous beta2-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	Beta-2-Sympathomimetik i.v. vs. Theophyllin	<b>Suchzeitraum:</b> bis 2012/09  <b>Fragestellung:</b> determine the effectiveness of IV beta2-agonists compared to IV aminophylline in the treatment of patients with acute asthma who present to the ED and in patients admitted to hospital with acute severe asthma.  <b>Population/ Setting:</b> - adults and children with severe acute asthma presenting to an ED (or its equivalent) and patients admitted to hospital with acute severe asthma.  <b>Intervention/ Vergleich:</b> - IV beta2-agonists and standard care vs. IV methylxanthines and standard care (e.g. inhaled bronchodilators, corticosteroids, etc.)  <b>eingeschlossene Studientypen</b> - RCTs.	11 Studien, n= 350  <b>Hospital admissions:</b> not reported  <b>Adverse effects (Aminophyllin vs. Beta-2-Agonisten):</b> - giddiness: 6/10 vs. 0/20 (OR 59.22; 95%CI 2.80; 1253.05; 1 study; n= 30) - nausea/vomiting (combined outcome): 10/43 vs. 0/53 (OR 14.18; 95%CI 1.62; 124.52; 2 studies; n= 96) - nausea: 13/22 vs. 5/27 (OR 6.53; 95%CI 1.60 to 26.72; 2 studies; n= 49) - vomiting: 11/34 vs. 7/38 (OR 3.06; 95%CI 0.85, 11.06) 3 studies, n= 72 - headache: 6/34 vs. 7/38 (OR 1.01; 95%CI 0.30, 3.44), 2 studies, n= 76 - tremor: 12/44 vs. 16/ 58 (OR 0.98; 95%CI 0.18, 5.47) 4 studies, n= 102 - palpitations: 0/35 vs. 16/47 (OR 0.06; 95%CI 0.00, 1.00) 3 studies, n= 82 - ventricular extrasystols: 4/9 vs. 0/11 (OR 18.82; 95% CI 0.85, 414.97) 1 study, n= 20 <b>clinical failure (Beta-2-Agonisten vs. Aminophyllin):</b> - in 2 Studien definiert als „Clinical Asthma Severity Score < 4“: 12/44 vs. 12/45 OR 1.02; 95% CI 0.40 to 2.62; 2 trials (1x Kinder, 1x Erwachsene) ; N = 105, Datenqualität: low (RoB, Präzision), - in einer Studie definiert „length of time to achieve a Becker Clinical Asthma Score ≤ 3): MD 27.40; 95%CI 9.44 to 45.36 (shorter in methylxanthine group)	moderate	zitiert

#### Anhang 10.14 Terbutalin s.c.: Erwachsene

Referenz	Jahr	A/E VT	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
Spiteri MA. Subcutaneous adrenaline versus terbutaline in the treatment of acute severe	1988	Aq	<b>Studientyp/ -design:</b> nicht randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie	n= 20, Setting ED  <b>Vormedikation:</b>	<b>Selection bias</b> Randomisierung: hoch Risiko Allocation concealment: hoch Risiko	nicht randomisiert verblindet



Referenz	Jahr	A/E VT	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
<p>asthma. Thorax 1988; 43(1):19–23. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/3281307">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/3281307</a>.</p>			<p><b>Population:</b> 16-65y</p> <p><b>Intervention:</b> Terbutalin 0,5 mg s.c.</p> <p><b>Vergleich:</b> Adrenalin 0,5 mg s.c.</p> <p><b>Co-Intervention nach 15 Minuten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nebulised salbutamol 5 mg in 3 ml saline</li> <li>- intravenous hydrocortisone 200 mg</li> <li>- aminophylline 0,9 mg/kg/h in 500 ml 5% dextrose over 6 hours.</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tachypnoea at rest (<math>\geq 25</math> breaths/min)</li> <li>- sinus tachycardia (<math>\geq 110</math> beats/min)</li> <li>- pulsus paradoxus (<math>\geq 10</math> mm Hg)</li> <li>- breathlessness and wheezing (increased rapidly and were refractory to increasing use of normal medication)</li> <li>- additional inhaled or oral medication did not preclude admission to the trial</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cardiovascular or cardiac disease (including hypertension)</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.) nach 15 Minuten (vor Co-Medikation)</li> <li>2.) nach 30 und 45 Minuten (nach Co-Medikation)</li> </ol> <p><b>Studienzeitraum/ -Ort:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n= 19: pressurised aerosol bronchodilator on average 3 to 4 times on their way to hospital</li> <li>- n= 6: terbutaline (750- 1500 <math>\mu</math>g) and 13 salbutamol (600-800 <math>\mu</math>g)</li> <li>- None: any other additional treatment, nebulised bronchodilators or parenteral therapy before or on arrival at hospital</li> </ul> <p><b>Cardiovascular measurement:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- heart rate and blood pressure: no significant increase in either measurement after adrenaline or terbutaline or after conventional treatment</li> <li>- Mean pulsus paradoxus decreased in each group after treatment, with no significant difference between adrenaline and terbutaline</li> <li>- electrocardiograms showed no abnormalities other than sinus tachycardia on entry and throughout the study period.</li> </ul>	<p><b>methodische Bewertung</b></p> <p>Kommentar: keine Angaben ob randomisiert</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: adrenaline or terbutaline administered double blind from coded ampoules</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko Kommentar: Studie doppelblind, kein Hinweis zur Ergebnisevaluation</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko ITT-Analyse: unklares Risiko Kommentar: beides nicht berichtet</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll verfügbar</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: niedriges Risiko Kommentar: Personenbezogen berichtet Interessenkonflikte/ Sponsoring: unklares Risiko, keine Angabe erfolgt</p>	<p>mit Autoren diskutiert, jedoch nicht als empfehlungsbegründung herangezogen</p>
<p>Smith PR. A comparative study of subcutaneously administered terbutaline and epinephrine in the treatment of acute bronchial asthma. Chest 1977; 71(2):129–34. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/318965">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/318965</a>.</p>	1977	Aq	<p><b>Studientyp/ -design:</b> nicht randomisiert, doppelblinde, kontrollierte Studien</p> <p><b>Interventionen:</b> 1 mg Terbutalin sulfate s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No other medications or therapeutic regimens were administered during trial.</li> </ul> <p><b>Vergleich:</b> 0,5 mg Epinephrin hydrochlorid s.c.</p> <p><b>Population:</b> Erwachsene (20-50y)</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- history of episodic bronchospasm</li> </ul>	<p>n= 49; Setting: ED (n= 43) or inpatients (n=6)</p> <p><b>bei einigen Patienten Medikation vorab erfolgt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n= 6 (inpatients): aminophylline i.v. + aerosolized isoproterenol as needed</li> <li>- 12 of the outpatients: used some form of bronchodilator drugs within 4h of admission to the study</li> <li>- 6 of the outpatients: 5 mg of</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: hohes Risiko Allocation concealment: hohes Risiko Kommentar: keine Angabe ob Randomisierung</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: under double-blind conditions [...] from coded ampoules</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko</p>	<p>nicht randomisiert verblindet</p> <p>keine Effektschätzer berichtet, nur p-Werte angegeben</p> <p>mit Autoren diskutiert, jedoch nicht als empfehlungsbegründung herangezogen</p>

Referenz	Jahr	A/E VT	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- reported responsiveness to bronchodilator therapy</li> <li>- MEF no greater than 55 percent</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- history of cardiac disease, hypertension,</li> <li>- other significant medical illness aside from asthma</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b> k.A.</p> <p><b>Studienzeitraum/ -Ort:</b> 1977</p>	<p>prednisone orally</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- another 6: 1 tablet every 4 h of a combination drug (ephedrine sulfate, theophylline, and hydroxyzine hydrochloride)</li> <li>- 4 of these in terbutaline-group, 8 in epinephrine-group</li> <li>- Most of 49 subjects had taken no bronchodilator drugs within 4h of admission to the study</li> </ul> <p><b>Subjective Response:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 22/25 (epinephrine), 24/24 (terbutaline) noted improvement in dyspnea, at least initially</li> <li>- improvement occurred within 5 to 15 minutes in all cases</li> <li>- 3 in epinephrine group felt unimproved, 2 were unable to complete study because of progressive respiratory distress</li> </ul> <p><b>Cardiovascular Measurements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- heart rate after administration of terbutaline was greater than heart rate after epinephrine at 5 through 120 minutes</li> </ul> <p><b>Side Effects:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- None was serious, and none required treatment.</li> <li>- "nervousness" more often after terbutaline</li> <li>- weitere AE ausgeglichen zwischen Gruppen</li> </ul>	<p>Kommentar: nicht als dreifach verblindet beschrieben</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko Kommentar: keine Angabe erfolgt</p> <p><b>ITT-Analyse</b> Kommentar: unklares Risiko, keine Angabe erfolgt</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Studienprotokoll verfügbar</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklares Risiko, nur Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht berichtet Sponsoring: National Institutes of Health training grant and a grant from Astra Pharmaceutical</p>	

### Anhang 10.15 Terbutalin s.c.: Kinder und Jugendliche – RCTs

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
Phanichyakarn P. Comparison of subcutaneous injections of ter-	1989	<p><b>Studientyp/ -design:</b> randomisierte, einfach verblindete, kontrollierte Studie</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder mit Asthma (5 - 14y)</li> <li>- recurrent, reversible, generalized airway</li> </ul>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> n= 45 (15 pro Gruppe), 28 männliche Patienten,</p> <p><b>Vorher-Nachher-Vergleich:</b> siehe Publikation</p> <p><b>mean per cent changes in PEFr:</b></p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: unklares Risiko Allocation concealment: unklares Risiko</p>	

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
<p>butaline, salbutamol and adrenaline in acute asthmatic attacks in children. J Med Assoc Thai 1989; 72(12):692–6.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2628537">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2628537</a>.</p>		<p>obstruction, for which they were rece1 mg treatment at pediatric allergy clinic</p> <p><b>3 Interventionen untersucht:</b> - 0,01 mg of terbutaline - 1: 1000 aqueous adrenaline - 0.007 mg/kg of salbutamol</p> <p><b>Messzeitpunkte/ Follow-up</b> - before treatment - 2, 5, 15, 30 , 60 , 120, 180, 240, 300, and 360 minutes after treatment.</p> <p><b>Studienzeitraum/-Ort</b> : Thailand</p>	<p>- increases within 2 min with maximum at 15 min after terbutaline and adrenaline and at 30 min after salbutamol. - maintained for 4 h with terbutaline and adrenaline and 3 h with salbutamol. - magnitudes of bronchodilator effect of salbutamol and adrenaline similar from 5 - 180 min but a higher magnitude was observed with terbutaline from 5 to 240 min with no statistical significance among them and then gradually declined</p> <p><b>mean per cent changes in respiratory rate</b> - increase within 5 min (Terbutalin), 15 min (adrenalin), 30 min (Salbutamol); then declined gradually to the baseline - decreases below baseline: from 15 min (terbutaline) and 30 min (salbutamol) until end of study period</p> <p><b>mean percent changes in heart rate</b> - alle Gruppen: increase from 2-60 min - then gradually declined: close to baseline at 120 min - highest heart rate: salbutamol (5-15 min), adrenalin (2-15 min), terbutalin (5-30min)</p> <p><b>mean per cent change from the baseline in systolic blood pressure at 2 minutes</b> - increase: 7% adrenaline, 6% terbutaline, 2 % salbutamol.</p>	<p>Kommentar: Form der Randomisierung und Zuteilung nicht beschrieben <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklares Risiko Kommentar: nur einfach verblindet <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko Kommentar: nur einfach verblindet <b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko ITT-Analyse: k.A. Kommentar: keine Drop-out aufgelistet <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll vorhanden <b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklares Risiko Kommentar: Beschreibung auf Aletr, Geschlecht, Größe und Gewicht beschränkt Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.</p>	
<p>Simons FE. Dose response of subcutaneous terbutaline and epinephrine in children with acute asthma. Am J Dis Child 1981; 135(3):214–7.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7211775">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7211775</a>.</p>	1981	<p><b>Studientyp/ -design:</b> randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie</p> <p><b>Population:</b> - 6-16y - acute asthma and previously documented reversible airflow obstruction - no treatment with inhaled or oral bronchodilators in preceding 4 hours <b>Intervention:</b> 1:1,000 terbutaline sulfate 0.5 mg/dL (3/ 6/ 12 µg/kg) <b>Kontrolle:</b> 1:1,000 epinephrine 0.5 mg/dL (10 µg/kg) &gt;&gt; maximum amount of any drug given was 0.4 mg &gt;&gt; If by 60 minutes: pulmonary index had not changed or increased, clinical response</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> n= 26; 28 Exazerbationen; siehe Tab 2; S. 5/7</p> <p><b>Ergebnisse:</b> - No patient was withdrawn from study because of increasing respiratory distress after drug treatment</p> <p>Mean respiratory rate and mean pulmonary index score: no treatment having a significantly greater effect than the others</p> <p>Mean heart rate: increased with time in all treatment groups, with increase significantly higher in the group receiving 3 µg /kg of terbutaline sulfate (group also had the highest initial heart rate)</p> <p>No patient complained of palpitations.</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: unklares Risiko Allocation concealment: niedriges Risiko Kommentar: Form der Randomisierung nicht beschrieben <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: prepared ≤1 week before use, supplied to the investigator in coded vials, <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unklares Risiko Kommentar: k.A. zur Ergebnisevaluation <b>Attrition bias</b></p>	:

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
		<p>to drug was deemed unsatisfactory and injection was repeated. <b>Follow-up:</b> 15, 30, 45, and 60 minutes after drug injection <b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ability to perform a forced expiration maneuver</li> <li>- absence of respiratory failure; of disease other than asthma, allergic rhinitis or eczema</li> <li>- no previous treatment with terbutaline</li> <li>- no treatment with inhaled or oral bronchodilators in preceding 4 hours</li> <li>- Sustained-action theophylline was not in use at the time the study was performed.</li> </ul>	<p>No clinically effect on blood pressure noted at any time in any group</p> <p>percentages of children requiring 2. drug injection 60 min after 1. injection were 66% (epinephrine), 38% (terbutaline 12 µg/kg), 44% (terbutaline 6 µg/kg), 40% (terbutaline 3 µg/kg).</p> <p><b>adverse effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excitement, agitation, headache were noted only after treatment with epinephrine.</li> <li>- Mild transient tremor imperceptible to the patients and parents occurred after administration of epinephrine and higher doses of terbutaline</li> </ul>	<p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko Kommentar: k.A. über Drop outs ITT-Analyse: unklar <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko Kommentar: kein Protokoll vorhanden <b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklares Risiko Kommentar: Anteil der Patienten mit Corticosteroiden in 12 Mikrogramm Gruppe höher als in anderen Gruppen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Children's Hospital of Winnipeg Research Foundation, Inc, and Astra Chemicals,</p>	
<p>Davis WJ. Terbutaline in the treatment of acute asthma in childhood. Chest 1977; 72(5):614-7.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/334490">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/334490</a>.</p>	1977	<p><b>Studientyp/ -design:</b> randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- age 2 - 16y</li> <li>- asthma without coexisting cardiac disease</li> </ul> <p><b>Intervention:</b> Terbutalin 0.01 mg/kg of body weight, to a maximum of 0.3 mg; concentration: 1 mg/ml</p> <p><b>Kontrolle:</b> Epinephrin 0.01 mg/kg of body weight, to a maximum of 0.3 mg; concentration: 1 mg/ml</p> <p>&gt;&gt; patient who failed to show improvement 30 min after 1. dose was given a repeat injection of same drug at same dose. &gt;&gt; no other treatment was given during study</p> <p><b>Follow up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 15, 30, and 60 minutes after administration</li> <li>- group of patients requiring a 2. dose of drug: the 30-minute assessment was made just</li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n= 48</li> <li>- average age: terbutaline group 9 y (4-16 y); epinephrine group 7y (2-13 y)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 subgroups: 1 injection of terbutaline or epinephrine OR 2 injections of terbutaline or epinephrine</li> <li>- more patients required 2 injections of terbutaline (11/ 24) than of epinephrine (5/24),</li> <li>- Side effects: terbutaline (n= 4) vs. epinephrine (n= 5): mild degrees of vomiting, tremors, chills</li> <li>- FEV1 bei 13 Patienten möglich: 7 patients receiving terbutaline showed an average improvement of 40%, 6 receiving epinephrine improved 23 %</li> </ul> <p><b>clinical index:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ergebnisse des before-and-after-Vergleich: siehe S. 5/7</li> <li>- patients in groups receiving 2 injections of terbutaline or epinephrine more severely ill, as indicated by significantly higher</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: unklares Risiko Allocation concealment: unklares Risiko Kommentar: Form der Randomisierung und Zuteilung nicht beschrieben <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedriges Risiko Kommentar: same subcutaneous dose and concentration of the drug <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unklares Risiko Kommentar: k.A. zur Ergebnisevaluation <b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: k.A. ITT-Analyse: unklares Risiko <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko</p>	

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
		<p>before 2. injection, while the 60-minute assessment was made 30 minutes after 2. injection</p> <p><b>Definitionen und Messmethoden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- heart rate, respiratory rate, and systemic arterial systolic and diastolic blood pressures, FEV1 (wenn möglich)</li> <li>- clinical index based on: extent of wheezing, retractions of chest, flaring of alae nasi, in order to quantitate objectively severity of obstruction of airway before and after administration of drug</li> </ul>	<p>clinical indices initially and at 30 and 60 minutes as compared to those in the groups receiving only 1 injection.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no significant difference: 1 injection of terbutaline vs. 1 injection of epinephrine or 2 injections of terbutaline vs. 2 injections of epinephrine</li> </ul> <p><b>physiologic measurements:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- before-and-after-Vergleich siehe S.6/7</li> <li>- respiratory rate: any point in time, the 2 groups were not significantly different from each other</li> </ul>	<p>Kommentar: kein Protokoll verfügbar</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: keine Gegenüberstellung (Ausnahme: Alter)</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: National Heart and Lung Institute, Astra Pharmaceuticals</p>	
<p>Sly RM. Comparison of subcutaneous terbutaline with epinephrine in the treatment of asthma in children. J Allergy Clin Immunol 1977; 59(2):128–35.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/319140">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/319140</a>.</p>	1977	<p><b>Studientyp/ -design:</b> randomisierte, doppelblinde Studie, kontrollierte Cross-over-Studie,</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthmatic children, 5 to 16 years of age</li> </ul> <p><b>Intervention:</b> terbutaline, 0.01 mg/kg, maximal dose of 0.25mg s.c.</p> <p><b>Kontrolle:</b> 1:1000 aqueous epinephrine s.c.</p> <p><b>Aufhebung der Verblindung und Cross-over:</b> children returned with acute asthmatic attacks on other days to receive treatment with the other drug.</p> <p><b>Messzeitpunkte/ Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 and 5 min before treatment</li> <li>- 5, 15, 30, 60, 120, 180, and 240 min after treatment.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bronchodilators within the previous 2 hr</li> <li>- PEFR could not be determined</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum/ -Ort:</b> USA</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> nicht berichtet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorher-Nachher-Vergleiche siehe Publikation: Tabellen 1-4</li> <li>- grafische Darstellung der Gruppenvergleiche ohne Cross-over (S. 6/8)</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Side effects were observed or reported by 12/35 following terbutaline and 7 following epinephrine (Table VI).</li> <li>- None of these was severe</li> <li>- When muscle tremors occurred, usually subsided within 15 min.</li> <li>- Sleepiness sometimes persisted for as long as 3 hr.</li> <li>- No clinically significant electrocardiographic changes followed treatment with either drug</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: unklares Risiko</p> <p>Allocation concealment: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: Form der Randomisierung nicht beschrieben</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: Form der Verblindung nicht beschrieben</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko</p> <p>Kommentar: doppelt verblindete Studie, k.A. zur Ergebnisevaluation</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: hohes Risiko</p> <p>ITT-Analyse: unklar</p> <p>Kommentar: von ursprünglich 35 randomisierten, nur 20 cross-over, davon 14 ausgewertet</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: kein Protokoll vorhanden</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: nicht berichtet</p>	

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar VT
				Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra Pharmaceutical Products	

## Anhang 10.16 Reproterol i.v.: Kinder und Jugendliche – RCTs

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
<p>Hussein A. Intravenöse Infusion von Reproterol (ein Beta-2-Mimetikum) in der Therapie des schweren Asthma-Anfalls im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 1986; 134(4):192-6.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084954">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084954</a>.</p>	1986	<p><b>Studientyp/ -design:</b> nicht verblindete, quasi-randomisierte, kontrollierte Studie</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kinder mit schwerem Asthmaanfall</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhalation mit 0,9%iger NaCl alle 2h ohne Salbutamol.</li> <li>- Dafür Reproterol-Infusion: Initial 10 µg/kg KGW über 10 Min, dann Dauerinfusion mit 0,2 µg Reproterol/kg KGW/min in 0,9%iger NaCl.</li> <li>- wirkungsabhängig alle 10-30min um 0,1 µg/kg KGW/ min. bis auf eine Maximum von 2,0µg/kg KGW/min gesteigert.</li> <li>- Die Herzfrequenz soll nicht &gt; 200/min ansteigen</li> </ul> <p>&gt;&gt; Beenden der i.v.-Therapie: wenn klinischer Score &lt; 2 und in den folgenden Stunden stabil. Reduktion von Reproterol über 2-3h stufenweise um Rebound zu vermeiden</p> <p>2.-7. Therapiemaßnahmen entsprachen denen in Kontrollgruppe.</p> <p><b>Kontrolle:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SABA inhalativ 75µg/kg KGW (max. 2500µg/Dosis) initial alle 2 Stunden, bei klinischer Besserung alle 3 bis 6 Stunden.</li> <li>2. Prednisolon i.v. initial 2 mg/kg KGW, dann 2 mg/kg KGW/24 Stunden in 4 Dosen verteilt.</li> <li>3. Theophyllin initial 6 mg/kg KGW langsam i.v. (Bolus), dann 20 mg/kg KGW/24h als Infusion.</li> <li>4. 2000-2500 ml/m<sup>2</sup> KOF/24h Flüssigkeit kombiniert oral und als Dauerinfusion</li> <li>5. Sauerstoff: 4-6l/min, befeuchtet u. angewärmt (Trichter vor Gesicht)</li> <li>6. Antibiotika bei Hinweis auf bakterielle Infektionen.</li> <li>7. Sedierung in Ausnahmefällen (bei starker Unruhe): Phenobarbital bzw. mit Chloralhydrat</li> </ol> <p><b>Follow-up:</b></p> <p>EKG: initial 1, 3, 6h, danach 6-stündliche bis Ende der i.v.-Therapie, dann 6h nach Ende</p> <p>Klinischer Score, AF, HF, PEF, RR: 3, 6, 12, 24, 36h, dann 6h nach Therapieende</p> <p><b>Studienzeitraum/-Ort:</b> 09/1984-06/1985, MHH Hannover</p> <p><b>Definitionen und Messmethoden:</b></p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> n= 20, 7 männlich, Altersdurchschnitt: 8,2 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beide Gruppen: signifikante Besserung in den ersten 1-3 h für die Mehrzahl der Parameter.</li> <li>- PEF-Werte und AF in der Reproterol-Gruppe um 9 bzw. 2h früher als in der Kontrollgruppe</li> <li>- HF-Zunahme unter Reproterol in der 1.h im Mittel um 20/ min (15%)</li> <li>- HF &gt; 190/min oder Arrhythmie bei keinem Kind beobachtet</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderungen des Blutdrucks in der Reproterol-Gruppe gering</li> <li>- Kein Kinder mußte intubiert und beatmet werden</li> <li>- Ernsthaftige Nebenwirkungen der Therapie oder Komplikationen sind nicht aufgetreten.</li> <li>- Zittern und Herzklopfen wurde von einem Viertel der Kinder in jeder Therapiegruppe angegeben.</li> </ul> <p>2 Kinder im Detail beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reproteroldosis über 0,2 µg/kg KGW /min erhöht: einmal bis 0,8 µg/kg KGW/min. und zweimal bis 2,0 µg/kg KGW/min.</li> <li>- Ernsthaftige Nebenwirkungen sind auch bei dieser hohen Dosis nicht aufgetreten.</li> </ul> <p>&gt;&gt; detaillierte Fallbeschreibungen in Publikation (ab S.4/6)</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: hohes Risiko</p> <p>Allocation concealment: hohes Risiko</p> <p>Kommentar: Randomisierung 1:1 nach Ankunft in Notaufnahme, keine verdeckte Zuteilung</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: hohes Risiko</p> <p>Kommentar: Reproterol-Infusion in Kontrollgruppe nicht durch Placebo ersetzt</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: hohes Risiko</p> <p>Kommentar: nicht verblindet</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: in jeder Gruppe nur 9/10 Pat. ausgewertet</p> <p>ITT-Analyse: nicht durchgeführt</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: unklares Risiko</p> <p>Kommentar: kein Studienprotokoll vorhanden</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: niedriges Risiko</p> <p>Kommentar: siehe Tabelle 2</p>	<p>Einziges Ergebnis der Recherche</p> <p>Quasi-randomisierung</p> <p>Reproterol in Kontrollgruppe nicht durch Placebo ersetzt</p>

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
		- klinischer Score: Zyanose, Dyspnoe, Atemfrequenz, Giemen, Bewusstsein		(S.3/6) Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.	

## Anhang 10.17 Aminophyllin iv: Erwachsene

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2012	Nair P. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	<p><b>Suchzeitraum: bis 2012/09</b></p> <p><b>Fragestellung:</b> - determine whether i.v. aminophylline has an additional bronchodilation effect in adult patients with acute asthma when used in conjunction with inhaled beta2-agonists with or without systemic corticosteroids (intravenous, oral, inhaled or combinations of these).</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - adults (&gt; 18 y) attending ED or other acute care settings</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> 1. i.v. aminophylline + inhaled beta2-agonists vs. either placebo 2. i.v. aminophylline + inhaled beta2-agonists vs inhaled beta2-agonists - accepted interventions of intravenous aminophylline at either an initial loading dose, maintenance infusion or both. 3. i.v. aminophylline + "standard care" vs. placebo + "standard care" - standard care: inhaled beta2-agonists+/- other agents such as corticosteroids. co-interventions (systemic CS, beta2-agonists (nebulised or metered-dose inhalers), ipratropium bromide (nebulised or metered-dose inhalers), intravenous magnesium sulfate or other sympathomimetics (e.g. adrenaline)) were recorded.</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen</b> - RCT (Cross-over trials were excluded)</p>	<p>17 Studien</p> <p><b>Hospital admission</b> - aminophylline (33/155) vs. beta2-agonist/comparison groups (44/160) OR 0.58 (95%CI 0.30; 1.12) 6 studies; n=315; I<sup>2</sup>=6%; Datenqualität: low) - fixed-effect model: OR 0.56 (95% CI 0.31; 1.03)</p> <p><b>Adverse effects</b> &gt; number of participants experiencing <b>palpitations, arrhythmias or both:</b> aminophylline + beta2-agonists (30/121) vs. beta2-agonists alone (13/128) OR 3.02 (95% CI 1.15; 7.90) I<sup>2</sup>= 34%; 6 studies; n = 249, Datenqualität: moderate) &gt; <b>vomiting:</b> aminophylline (47/154) vs. Placebo (15/167) OR 4.21 (95%CI 2.20; 8.07) I<sup>2</sup>=0%, 7 studies; n = 321, Datenqualität: moderate &gt; <b>incidence of tremor:</b> aminophylline (53/120) vs. Placebo (45/129) OR 2.60 (95% CI 0.62; 11.02);I<sup>2</sup>= 77%, 5 studies; n = 249, Datenqualität: low) &gt;&gt; two studies not statistically included in the meta-analysis: - Pavalakou 2006: did not report the effect of aminophylline in relation to adverse effects. - Whig 2001: 19 AE in the aminophylline group (eight nausea, six headache, five anxiety, four vomiting and one ventricular premature beats) vs. 5 (two nausea, one headache, one anxiety and one vomiting) in the</p>	moderate-low	<p><b>Datenqualität</b> für Hospitalisierung um einen weiteren Punkt abgewertet: - RoB der eingeschlossen Studien hoch - klinische Heterogenität der Interventionen für EP Hospitalisierung: &gt; Fanta 1982: Aminophyllin + Isoproterenol INH vs. 1. Isoproterenol INH ohne Placebo für Aminophyllin, 2. Theophyllin oral + Isoproterenol INH; &gt; Huang 1993: Aminophyllin + Albuterol INH vs. Placebo + Albuterol INH &gt; Rodrigo 1994: Aminophyllin + salbutamol INH + <u>hydrocortisone IV</u> vs Placebo iv. + salbutamol INH &gt; Rossing 1981: Aminophyllin + Epinephrine sc vs. 1. epinephrine sc ohne Placebo für Aminophyllin; 2. isoproterenol 1:200 dilution + Aminophyllin &gt; Siegel 1985: metaproterenol INH + aminophylline IV + vs. metaproterenol INH + Placebo &gt; Wrenn 1991: metaproterenol INH + methylprednisolone IV + aminophylline IV vs. metaproterenol INH + methylprednisolone IV + Placebo IV</p>

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			placebo group (participants aged 2 to 25 years old)		

## Anhang 10.18 Aminophyllin i.v.: Kinder und Jugendliche

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Mitra A. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. Cochrane Database Syst Rev 2005(2):CD001276. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846615">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846615</a> .	2005	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 02/2007</p> <p><b>Fragestellung:</b> determine if addition of i.v. aminophylline produces a beneficial effect in children with acute severe asthma who are already receiving oxygen, maximised inhaled bronchodilators and oral/intravenous glucocorticoids</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - Children (2 - 17 y) - acute severe asthma or status asthmaticus (acute, severe, refractory exacerbations) attending ED, or in hospital wards or ICU</p> <p><b>Intervention:</b> - loading dose of intravenous aminophylline followed by maintenance infusion, intravenous aminophylline boluses or oral theophylline. - Co-interventions: inhaled b2- agonists, glucocorticoids, oxygen.</p> <p><b>Vergleich:</b> Placebo</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> randomised-controlled trials</p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 7 Studien (All placebo controlled, double blind, randomised) - 6 studies: conducted in ED; 1 study: in-patient setting. - i.v. aminophylline as an initial bolus, followed by continuous infusion - oxygen, regular beta agonists and glucocorticoids from outset in all studies.</p> <p><b>Aminophyllin vs. Placebo</b></p> <p><b>Symptoms</b> - at 6- 8 hours: SMD: -0.42 (95% CI: -0.70, -0.14) 2 trials, n= 215, I<sup>2</sup>= 0%, zugunsten Aminophyllin - at 24 hours: SMD -0.13 (95%CI: -0.52, 0.25) 3 Studien, n= 106, I<sup>2</sup>= 35%, Submaximal inhaled beta2 &lt; 0,45 mg/kg/hr</p> <p><b>Medication Usage</b> - number of nebulized bronchodilators required in 24 h: WMD= 0.15 (95%CI: -0.52,+0.83) 2 trials, n= 69, I<sup>2</sup>=0%. Submaximal inhaled beta 2 (&lt;0.45mg/Kg/hr) - no data to analyse in terms of oxygenation, or reduction in supplemental oxygen therapy.</p> <p><b>Length of stay in hospital</b> - WMD= -2.1 hours (95% CI: -9.45, +5.25) 3 trials, n= 231, I<sup>2</sup>=0%</p> <p><b>PICU admission rates</b> 1 Study: aminophylline (30/81; 42%) vs. placebo (41/81; 51%)</p> <p><b>Adverse Effects &amp; Withdrawals</b> - vomiting: 51/151 vs. 13/154; RR= 3.59, 95% CI: 2.15, 6.33; 5 trials; n= 305, I<sup>2</sup>= 0% - headache: 19/117 vs. 15/121; RR = 1.24 95% CI: 0.71, 2.17; 4 trials, n= 238, I<sup>2</sup>= 15% - tremor 35/97 vs. 25/95; RR = 0.71, 95% CI: 0.71, 1.52; 3 trials, n= 192, I<sup>2</sup>= 0% - seizures RD:1/137 vs. 1/137; 0.00 (95% CI -0.03, 0.03; 4 trials, n= 274, I<sup>2</sup>= 0% - No data reported for tachycardia, hypertension, diuresis. - No deaths reported. - withdrawal due to &gt; adverse events (RD = 0.01 95% CI -0.03, 0.04; 7 trials), &gt; poor asthma control (RD = 0.00 95% CI -0.04, 0.03) &gt; any reason (RD = 0.02 95% CI -0.02, 0.07, 7 trials).</p>	critically low	



## Anhang 10.19 Antibiotika: altersgruppenübergreifend

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Normansell R. Antibiotics for exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6(6):CD002741 . dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002741.pub 2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29938789">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29938789</a> .	2018	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 10/2017</p> <p><b>Fragestellung:</b> efficacy and safety of antibiotics in the treatment of asthma exacerbations</p> <p><b>Population/ Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- children and adults (≥ 18y )with an asthma exacerbation.</li> <li>- ED, primary care, outpatient clinics, inpatient wards</li> <li>- inpatients and outpatients</li> </ul> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antibiotics vs. placebo or standard care (not include antibiotic)</li> <li>- intravenous or oral antibiotics</li> <li>- co-interventions permitted (not part of the randomised treatment)</li> <li>- excluded prophylactic antibiotics</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs: individually randomised or Cluster-randomised</li> <li>- cross-over trials excluded</li> </ul>	<p>n= 681 , 6 Studien <u>alle Altersgruppen:</u> <b>All adverse events:</b> OR 0.99 (95% CI 0.69; 1.43) n = 506; 3 studies, I2 = 0%; Datenqualität: low)</p> <p>&gt;&gt; no significant difference in test for subgroup differences: - Erwachsene: 102/229 vs.104/233; OR 1.00 [ 0.69, 1.45 ] ; 2 Studien - Kinder: 2/20 vs. 3/24; OR 0.78 [ 0.12, 5.18 ] ; 1 Studie</p> <p><b>SAE:</b> 10 events in 3 Studien; RD 0.00 (95% CI -0.03; 0.03), n = 502; 3 studies ; I2 = 0%; Datenqualität: low) &gt;&gt; no significant difference in test for subgroup differences: - Erwachsene: 5/228 vs. 5/234; RD 0.00 [ -0.03, 0.03 ] ; 2 Studien - Kinder: 0/18 vs. 0/22; RD 0.0 [ -0.09, 0.09 ] ; 1 Studie</p> <p><b>Mortalität:</b> No deaths were reported in any of the included studies</p> <p><u>Erwachsene:</u> <b>Duration of symptoms (4 Studien)/ exacerbation:</b> - combine results for 2 macrolide studies; diary card symptom score MD -0.34 (95% CI -0.60; -0.08) 2 Studien, n= 416, lower scores (on a 7 point scale) denoting improved symptoms. - % of symptom-free days at 10 days: 1 study (n= 255 adults): 16% in the antibiotic group and 8% in the placebo group. - 1 study (n=69) penicillin: asthma symptoms at hospital discharge: between-group difference for both studies: non-significant.</p> <p><u>Kinder:</u> <b>Duration of symptoms/ exacerbation (1 Studie):</b> - 40 children: significantly more symptom-free days at all time points in the antibiotic group compared with the usual care group. - same study reported the duration in days of the index asthma exacerbation, favouring the antibiotic group.</p>	high	zitiert

## Anhang 10.20 LTRA bei akutem Asthmaanfall: altergruppensübergreifend

Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2012	Watts K. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for	LTRA	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2012/02</p> <p><b>Fragestellung:</b> determine if the addition of a LTRA produces a beneficial effect in children and adults with acute asthma who are</p>	<p>8 Studien, n= 1470 adults, adolescents (&gt;12y), 470 children (2- 12 y)</p> <p><u>Oral montelukast or zafirlukast in addition to usual care</u> <b>Hospitalisation:</b> 6/97 vs. 6/97; RR 0.86 (95% CI 0.21 to 3.52),</p>	low	nicht zitiert

Jahr	Zitat	Kommentar Volltext	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	acute asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;5.		<p>currently receiving inhaled bronchodilators and systemic CS.</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - children and adults with acute asthma - presenting for acute medical care to ED or equivalent</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> - LTRA + standard care vs. placebo + standard care - all LTRA agents allowed (iv or oral) - different standard care protocols. - eligible interventions must have included initial inhaled beta2-agonists and systemic CS - additional treatments accepted (e.g. ipratropium, oxygen)</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> - RCTs</p>	<p>I<sup>2</sup>=17%, 3 studies, n= 194 (<i>nur Kinder</i>), Datenqualität: moderate (Präzision: Events, Zallzahl)  <b>Symptom scores:</b> SMD -0.09 (95% CI -0.33 to 0.15) 2 studies, n= 686 (<i>nur Erwachsene</i>)  <b>Adverse effects and withdrawals:</b>                      - headache: RR 0.81 (95% CI 0.22 to 2.99) n = 641 (<i>nur adults</i>), 1 study                      - withdrawals RR 1.00 (95% CI 0.16 to 6.34) 1 Studien, n = 143 (<i>nur Kinder</i>)  <b>Relapse:</b>                      65/ 286 vs. 79/ 282; RR 0.81 (95% CI 0.61 to 1.07), I<sup>2</sup>= 0%, 2 studies (<i>546 adults; 22 children</i>)</p> <p><u>Intravenous montelukast in addition to usual care</u>  <b>Hospitalisation:</b> 90/567 vs. 103/481; RR 0.78 (95% CI 0.61; 1.01), I<sup>2</sup>=0%, n= 1048, 4 studies, Datenqualität moderate (Präzision)                      &gt; <i>Subgruppe Erwachsene:</i> 61/422 vs. 70/350; RR 0.78 (95% CI 0.57; 1.06), I<sup>2</sup>= 0%, 3 studies, n= 772                      &gt; <i>Subgruppe Kinder:</i> 29/145 vs. 33/131; RR 0.79 (95% CI 0.51; 1.23); 1 study, n= 62  <b>Withdrawal from study:</b> 26/ 571 vs. 26/489; RR 0.62 (95%CI 0.37, 1.04), I<sup>2</sup>=0%, 4 Studien, n= 1060                      &gt; <i>Subgruppe Erwachsene:</i> 21/ 426 vs. 22/ 258; RR 0.56 (95%CI 0.32; 0.97) I<sup>2</sup>=0%, 3 Studien, n= 784                      &gt; <i>Subgruppe Kinder:</i> 5/145 vs. 4/131; RR 1.13 (95% CI 0.31; 4.12) I<sup>2</sup>=0%, 1 Studien, n= 176</p>		

## Anhang 10.21 Schulung: Erwachsene

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Tapp S. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007(3):CD003000.	2007	<p><b>Fragestellung:</b> whether asthma education provided to adults while attending the emergency department for asthma exacerbation management leads to improved health outcomes</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 11/2009</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - Adults (&gt; 17 y) - admitted to ED</p> <p><b>Intervention:</b></p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 13 Studien</p> <p><b>interventions, combination of:</b> - Written selfmanagement plans - Education on symptoms and triggers control - Information booklet or card - Teaching of use of medication and inhalers (including PEF) - Emphasizing importance of follow up</p> <p><b>conductet by:</b> - 11/13: asthma or ED nurses; 2/13: physiotherapist</p> <p><b>timing:</b> - 6/13: post discharge</p>	critically low	

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636712">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636712</a>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- educational intervention individually or as a group</li> <li>- in ED, hospital, home or community</li> <li>- within 1 week of the ED-visit</li> <li>- nurse, pharmacist, educator, health or medical practitioner</li> <li>- information, counselling, change in therapy, use of home PEF or symptom monitoring or a written action plan or all 3</li> </ul> <p><b>Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- usual care following presentation or admission with acute asthma</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studien:</b> RCTs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2/13: during hospitalisation</li> <li>- 3/13: during ED-visit</li> <li>- 2/13: at discharge</li> <li>- average follow up was 7.4 months (6 -18 months)</li> </ul> <p><b>Education vs. Control</b></p> <p><b>Hospital admission</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40/286 vs. 74/286; RR 0.50 (95% CI 0.27 to 0.91) 5 studies, n = 572, I<sup>2</sup>= 52%, high quality</li> </ul> <p><b>Presentation to the ED to the end of follow-up</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 81/470 vs. 108/472; RR 0.72 (95% CI 0.47 to 1.11) 8 studies, n= 942, I<sup>2</sup>= 51%, low quality</li> </ul> <p><b>Scheduled clinic attendance:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RR 1.73 (95% CI 1.17 to 2.56), 2 studies, n= 198, zugunsten education</li> </ul> <p><b>Symptoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Education led to improved symptoms, with a SMD of -0.50 (95% CI -0.78 to -0.22) 2 studies, N = 214</li> </ul> <p><b>Quality of life:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MD -2,17 (95%CI -9,34; 5,0) 2 studies, n= 346, low quality</li> <li>- in 1 Studie zugunsten Kontrollgruppe</li> </ul> <p><b>Days lost from school/work and functional impairment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13/85 vs. 15/86 RR 0,88 (95%CI 0,44; 1,73)</li> </ul>		

## Anhang 10.22 Schulung: Kinder und Jugendliche

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2009	Boyd M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;2.	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 05/2008</p> <p><b>Fragestellung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- identify whether asthma education leads to improved health outcomes in children who have attended the emergency department for asthma (with or without hospitalisation).</li> <li>- secondary aim is to identify the characteristics of the asthma education programmes that had the greatest positive effect on health outcomes.</li> </ul> <p><b>Population/ Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Children (0 to 18 years of age) who have attended the emergency room for asthma, as defined by doctor's diagnosis or objective criteria for asthma symptoms and severity, within the previous 12 months.</li> </ul> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Any educational intervention targeted at children, their parents or both, individually or as a group</li> <li>- take place in the emergency room, the hospital, at home or in the</li> </ul>	<p><b>emergency department visits</b></p> <p>statistically significant reduction in the risk of an emergency department visit compared with control 337/1505 vs. 462/1503 (17 studies, n= 3008, RR 0.73, 95% CI 0.65; 0.81); I<sup>2</sup>= 55%</p> <p><b>Hospital admission</b></p> <p>statistically significant reduction in hospital admissions following education compared with control (18 studies, RR 0.79, 95% CI 0.69 to 0.92) I<sup>2</sup>= 62%, &gt;&gt; random effects model: RR 0.75, 95% 0.56 to 1.</p>	moderate	zitiert

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		community. - could involve a nurse, a pharmacist, educator or health or medical practitioner associated with the hospital or referred to by the hospital. - may include information administered in a range of formats, counselling, the use of home peak flow or symptom monitoring or a written action plan. - A change in therapy with appropriate education will also be considered. - control group could be usual care, waiting list or lower intensity education. <b>eingeschlossene Studientypen:</b> - RCTs, Quasi-randomised controlled trials			

### Anhang 10.23 Entlassungsmanagement durch „Caseworker“: Kinder und Jugendliche

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Hall KK. Case-worker-assigned discharge plans to prevent hospital readmission for acute exacerbations in children with chronic respiratory illness. Cochrane Database Syst Rev 2018; 11(11):CD012315. doi.org/10.1002/14651858.CD012315.pub2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30387126">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30387126</a> .	2018	<b>Suchzeitraum:</b> bis 11/2017  <b>Fragestellung:</b> efficacy of individual caseworker-assigned discharge plans, as compared to non-caseworker-assigned plans, in children with chronic lung diseases such as asthma and bronchiectasis. <b>Population/ Setting:</b> children aged less than 18 years admitted to hospital with an ARE or deterioration of an underlying chronic respiratory illness <b>Intervention/ Vergleich:</b> - caseworker-assigned discharge plans vs. discharge plans that do not involve caseworker support. - individual caseworker-assigned plans involve: >> caseworker facilitating communication on admission to the hospital setting between the child, family, and attending physician >> caseworker involving child and family in developing and implementing plan of care during and following hospitalisation >> Caseworker activities could include, but were not limited to: 1. facilitating discharge plan and obtaining needed consultations from other allied health services as required; 2. collaborating with home health agencies; 3. providing educational information and emotional support to the child and family. - follow-up period: ≥ 8 weeks	<b>Exacerbation requiring hospitalisation</b> - intervention vs. control (20/176 (11,4%) vs. 56/185 (30,3%)); OR 0.29 (95%CI 0.16; 0.50) n = 361; studies = 2; I2 = 0%, Datenqualität moderate). NNT for an additional beneficial outcome over the study period (6-14 months) was 6 (95% CI 4;9) - <b>Karnick 2007:</b> included children enrolled in outpatient settings >> no statistically significant differences between the 3 groups reduction compared to their baselines: - asthma education only group = 76% - reinforced education group = 81% - case management and reinforced education group = 86% - <b>Stevens 2002:</b> proportions of children requiring inpatient admissions in the 12 months following the intervention were not statistically different between intervention and control <b>Exacerbation requiring ED presentation</b> - intervention vs. control (13/176 (7,4 %) vs. 38/185 (20,54 %)) OR 0.37 (95% CI 0.04; 3.05) n = 361; studies = 2; I2 = 88%, Datenqualität low) - <b>Karnick 2007:</b> study groups compared to their baselines: (asthma education only group = 55% reduction, reinforced education group = 66% reduction, case management and reinforced education group = 86% reduction) - <b>Stevens 2002:</b> proportions of children presenting to EDs and outpatient clinics in the 12 months following intervention: not statistically different <b>Adverse events:</b> No studies reported adverse events <b>Quality of life:</b>	high	Interventionen komplex und heterogen zwischen den Studien (S. 12/42)  - nur 2 der 4 Studien in Metaanalysen gepoolt  nicht zitiert, zu spezifisch für NVL

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		<b>eingeschlossene Studientypen:</b> RCTs	Stevens 2002: no difference between groups at 3 months intervention mean 5.41 (SD 1.3) vs. control mean 5.38 (SD 1.39); or 12 months (intervention mean 5.45 (SD 1.49) vs. control mean 5.73 (SD 1.28), postintervention. <b>Subgroup analysis and investigation of heterogeneity</b> 1. Disease types: not relevant; all children had asthma 3. Age < 6 y vs. ≥ 6 y: not performed		

## Anhang 10.24 Durch Pflegepersonal geleitetes Asthmamanagement: altersgruppenübergreifend

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2013	Kueth MC. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD009296.	<b>Suchzeitraum:</b> bis 08/2012 <b>Fragestellung:</b> - effectiveness of nurse-led asthma care compared to traditional care provided by a physician. - outpatient care for asthma, both in primary care and in hospital settings <b>Population/ Setting:</b> - Adults and children - clinical diagnosis of asthma (defined by authors) - No restrictions for co-morbidities. <b>Intervention:</b> - Any aspect of asthma management - on a regular basis in primary or hospital care, led by an allied health professional: - specialised asthma nurse, nurse practitioner, physician assistant, otherwise specifically trained nursing professional), - supervised by a physician (nurse-led care). <b>Vergleich:</b> - same aspect of asthma management provided by a physician <b>eingeschlossene Studientypen:</b> RCTs	<b>Exazerbationen:</b> - meta-analysis not possible: Different definitions for exacerbation between studies Nathan 2006: number of exacerbations: 98 (nurse) 76 (group); RR 1.23 (95% CI 0.91; 1.66) Kueth 2011: number of exacerbations expressed by the number of prednisolone courses: no differences between groups Kamps 2003 und van Son 2004: no significant difference between groups, exacerbation not defined <b>Symptome:</b> Kueth 2011: ACQ nach 2 Jahren: no significant difference, demonstrating non-inferiority for the asthma control in the nurse-led group <b>QoL</b> - Meta-Analyse trotz verschiedener Erhebungsinstrumente - SMD -0.03 (95% CI -0.23 to 0.17); I <sup>2</sup> = 0%, n=380, 3 RCTs Symptom-Free days - Kamps 2003: mean percentage comparable: 70.5% in the paediatrician-led group vs. 68% in the nurse-led group; P= 0.54) <b>Absence from school/ work due to asthma (kein Pooling)</b> - Kamps 2003: median 0 (0; 23) nurse group vs. 0 (0; 21) paediatrician group (P = 0.80). - Kueth 2011: no significant difference in school absence - Pilotto 2004: 20.6% of patients in the physician-led group had more than one day of absence from work opposed to no patients in the nurse-led group (P = 0.04) <b>Hospital admissions</b> - 5/221 nurse-led vs. 14/226 physician-led - RD -0.02 (95% CI -0.06; 0.02; I <sup>2</sup> = 59%); I <sup>2</sup> = 59%, n= 447, 4 RCTs	moderate	

## Anhang 10.25 Ketamin: Kinder und Jugendliche

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2012	Jat KR. Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;11.	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 07/2012</p> <p><b>Fragestellung:</b> - evaluate the efficacy of ketamine as compared to placebo, no intervention or standard care for management of severe acute asthma in children who have not responded to standard therapy</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - Children up to 18 y - acute asthma exacerbation who had not responded to standard therapy with aerosolised beta2-agonist, with or without aerosolised anticholinergic drugs and oral or parenteral corticosteroid, for at least one hour. - If we found studies that enrol both adults and children, we planned to request data of children from study investigators if such data were not presented separately in study.</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> - Use of IV or IM ketamine and comparison with placebo or intervention other than standard care or other adjuvant (second-line) therapy.</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> RCTs</p>	<p>nur eine Studie identifiziert</p> <p><b>hospital admission rate</b> - was not significantly different between the groups (OR 0.77; 95% CI 0.23 to 2.58).</p> <p>- No patients required mechanical ventilation in either group. - no significant side effects as no patients in either group were removed for dysphoria, laryngospasm, salivation or intolerance of adverse effects. - no significant differences in tachycardia and blood pressure reported between the groups</p>	high	<p>Link zur Primärstudie: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/15988425">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/15988425</a></p> <p>nicht zitiert, zu spezifisch für NVL</p>

## Anhang 10.26 Noninvasive Beatmung: Erwachsene

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2012	Lim WJ. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;12.	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2012/07</p> <p><b>Fragestellung:</b> - determine the efficacy of NPPV in adults with severe acute asthma in comparison to usual medical care, with respect to mortality, tracheal intubation, changes in blood gases and hospital length of stay.</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - adults with severe acute asthma as reason for presentation to ED or for admission to hospital. - diagnoses of asthma: based on internationally accepted criteria - patients with a primary diagnosis of pneumonia excluded</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b> - usual medical care + NPPV applied through a nasal or face-mask vs. usual medical care alone.</p>	<p>6 Studien, n= 206 <u>NPPV vs. usual care:</u> <b>Mortality during hospital admission:</b> 2 studies n= 86 participants (45 in the NPPV arm and 41 in the control arm): no incidences were reported in either group <b>Number of hospital admissions:</b> 1 Studie, n= 33, 3/17 vs. 10/16 Risk Ratio 0.28 (95%KI 0.09, 0.84) <b>Symptom scores:</b> nicht berichtet <b>Treatment failure:</b> 4/45 vs. 5/41; RR 0.73 (95%CI 0.21; 2.53); 2 Studien, n= 45, I<sup>2</sup>= 1% <b>Complications:</b> None of the studies formally assessed the complications of NPPV. 1 study (n= 53): NPPV was well tolerated without serious adverse effects; pain in the nasal bridge area were reported. exact number of complaints was not mentioned.</p>	moderate	Blinding in 4 Studien über sham NPPV

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- any form of standard therapy for the management of severe acute asthma permitted (providing it did not involve NPPV)</li> <li>- Usual medical care included but was not limited to therapies such as supplemental oxygen, antibiotics, bronchodilators and systemic corticosteroids.</li> <li>- weaning studies and studies where CPAP or endotracheal intubation preceded enrolment of patients into the trial excluded</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs</li> </ul>			

## Anhang 10.27 Noninvasive Beatmung: Kinder und Jugendliche

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
<p>Korang SK. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD012067 . dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012067.pub2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687114">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687114</a>.</p>	2016	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 02/2016</p> <p><b>Fragestellung:</b> assess the benefits and harms of non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) as an add-on therapy to usual care (e.g. bronchodilators and corticosteroids) in children with acute asthma</p> <p><b>Population/ Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- children (&lt;18 years)</li> <li>- hospitalised for an asthma attack (defined by trialists)</li> </ul> <p>- children with a primary diagnosis of pneumonia, acute aspiration, bronchiolitis, cystic fibrosis or any ciliary dyskinetic syndrome excluded</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Any type of NPPV (including continuous positive airway pressure (CPAP) and bilevel positive airway pressure (BiPAP))</li> <li>- trials comparing NPPV as an add-on therapy to usual care vs. usual care</li> <li>- trials that examined weaning off invasive ventilation and trials in which NPPV or invasive ventilation preceded enrolment of children into the trial excluded</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> RCTs</p>	<p><b>Allgemeines:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 RCTs that randomised 20 participants to NPPV and 20 to control.</li> <li>- both studies as having high risk of bias</li> <li>- both trials assessed effects of BiPAP; Neither used CPAP</li> </ul> <p><b>Mortalität:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 trial with n=16 (8 in NPPV and 8 in control arm)</li> <li>- no events in either group</li> </ul> <p><b>SAE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 trials; n= 35 (17 in NPPV and 18 in control arm)</li> <li>- no events in either group</li> </ul> <p>- 4 participants in Thill 2004 did not complete the trial (1 was intubated and 3 others reported discomfort with the BiPAP).</p> <p><b>Symptome score:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 trials; n= 35 (17 in NPPV and 18 in control arm)</li> <li>- none of both reported standard deviations</li> <li>- Standardabweichung mit Hilfe einer Schätzung des Standardfehlers aus der Grafik von Autoren des Cochrane Reviews berechnet: Basnet: MD -2.50, 95% CI -4.70; -0.30; n = 19, very low quality</li> <li>Thill: figure illustrating symptom scores at the end of the intervention, for which a mean symptom score could be approximated as 1.9 in the NPPV group and 5.6 in the control group.</li> </ul> <p><b>Non-serious AE:</b></p> <p>Thill: 4 (Intervention) vs. 0 Kontrolle Basnet: keine AE in beiden Gruppen</p> <p><b>Health-related quality-of-life:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No trials reported</li> </ul> <p><b>Pneumonia:</b></p>	high	nicht zitiert, zu spezifisch für NVL

Referenz	Jahr	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			- 1 trial; n= 19 (9 in NPPV and 10 in control arm) (Basnet 2012): reported no events in either group		

## Anhang 10.28 Einfluss der Jahreszeiten: Kinder und Jugendliche

Referenz	Jahr	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
Pike KC. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3(3):CD012393. <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD012393.pub2">dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012393.pub2</a> . <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518252">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29518252</a> .	2018	Suchzeitraum: bis 12/2017  Fragestellung: effects of pharmacotherapy and behavioural interventions enacted in anticipation of school return during autumn that are designed to reduce asthma exacerbations in children during this period.  Population/ Setting: ≤ 18 y  Intervention/ Vergleich: interventions aimed specifically at reducing autumn exacerbations with usual care where there is no systematic change in management in preparation for school return. Eligible interventions included pharmacotherapy trials and behavioural or educational-based initiatives.  eingeschlossene Studientypen: RCTs	Ausführliche Extraktion, wenn AG entschieden hat, dass Fragestellung relevant für Kapitel ist:  3 interventions: LTRA 1 intervention: omalizumab or a boost of ICS, the largest study, (12,179 children): medication reminder letter.  proportion of participants experiencing an exacerbation requiring OCS or hospital admission in the 90 days after school return: - reduced to 11.3% in those receiving omalizumab compared to 21.0% in those receiving placebo OR 0.48 (95% CI 0.25 to 0.92), n= 513 moderate-quality evidence). - The remaining studies used alternative exacerbation definitions. When data from two LTRA studies with comparable outcomes were combined in a random-effects model, there was no evidence of an effect upon exacerbations. - There was no evidence that a seasonal medication reminder letter decreased unscheduled contacts for a respiratory diagnosis between September and December. adverse events. - recorded in 4 studies - no evidence that the proportion of participants experiencing at least one adverse event differed between intervention and usual care groups.	moderate	nicht zitiert

## Anhang 10.29 Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
Perrin K. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe	Fragestellung: test the hypothesis that uncontrolled high concentration oxygen would result in an increase in the PaCO <sub>2</sub> compared with the titrated oxygen regime. Design: RCT Population:	Allgemeines: - n= 106 - groups well matched: age, sex, respiratory rate - mean baseline FEV <sub>1</sub> : 1.15l in high concentration oxygen vs. 1.29l in titrated oxygen groups - PtCO <sub>2</sub> levels at baseline: 14 to 50 mm Hg	RoB-Tool (niedriges, hohes, unklares Risiko) <u>Selektionsbias</u> Generierung der Randomisierungssequenz: niedrig	



Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
exacerbations of asthma. Thorax 2011;66:937e941.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 - 65y</li> <li>- previous doctor diagnosis of asthma,</li> <li>- current acute exacerbation of asthma and a FEV1 ≤50% predicted (time of first assessment)</li> </ul> <p><i>Ausschlusskriterien:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- COPD, disorders associated with hypercapnic respiratory failure (neuromuscular disease, chest wall restriction or obesity hypoventilation syndrome)</li> <li>- unconsciousness, unable to speak or to perform spirometry.</li> </ul> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- high concentration group: oxygen at flow rate of 8 l/min via a medium concentration mask which delivers an FIO<sub>2</sub> of between 0.4 and 0.78.</li> </ul> <p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- titrated group: oxygen only if their saturation was ≤92% on room air, with oxygen titrated as required at 5 min intervals, to achieve an oxygen saturation of 93-95%</li> </ul> <p>Medikamentöse Therapie (für alle Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- salbutamol 2.5 mg and ipratropium bromide 0.5 mg via an air-driven nebuliser on arrival.</li> <li>- severe asthma (FEV1 30-50% predicted): salbutamol 2.5 mg via a nebuliser every 20 min and prednisone 40 mg orally.</li> <li>- very severe asthma (FEV1 &lt;30% predicted): salbutamol 2.5 mg via nebuliser every 15 min, hydrocortisone 200 mg i.v. and magnesium sulfate 2g in 100ml of normal saline intravenously over 20 min</li> </ul> <p>Endpunkt</p> <p>&gt;&gt;präspezifizierter primärer EP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proportion of patients with a PtCO<sub>2</sub> &gt;38 mm Hg and FEV1 ≤50% at 60 min.</li> </ul> <p>&gt;&gt; geänderter primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- proportion of patients with a PtCO<sub>2</sub> rise of ≥4 mm Hg at 60 min,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PtCO<sub>2</sub> &lt;38 mm Hg at baseline (hypocapnic): 68/103 (66%), Primärer Endpunkt</li> <li>- proportion of patients with an increase in PtCO<sub>2</sub> of ≥4 mm Hg at 60 min: high concentration group n= 22 (44%) vs. titrated oxygen group n= 10 (19%), RR 2.3 (95%KI 1.2; 4.4)</li> </ul> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- admission to hospital: 26/50 (52%) (high concentration group) vs. 17/53 (32%) (titrated group) OR 2.29 (95% CI 1.03; 5.10)</li> </ul> <p>&gt;&gt; adjusted analysis: higher baseline FEV1 and oxygen saturation associated with a reduced risk of admission</p>	<p>Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit d. Gruppenzuteilung: niedrig</p> <p><u>Performancebias</u></p> <p>Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung: hoch</p> <p>Keine Verblindung durchgeführt</p> <p><u>Detektionsbias</u></p> <p>Verblindung bei der Endpunkterhebung/- bewertung (primärer EP): hoch</p> <p><u>Attritionbias</u></p> <p>Fehlende Daten bei Endpunkterhebung (primärer EP): unklar</p> <p><u>Reporting bias</u></p> <p>selektive Ergebnis-darstellung (primärer EP): hoch</p> <p>primären EP im Studienverlauf verändert</p>	

## Anhang 11 Evidenztabelle Asthma in der Schwangerschaft

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2014	Bain E. Interventions for managing asthma in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD010660.	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 06/2014</p> <p><b>Fragestellung:</b> effects of interventions (pharmacologic and non-pharmacologic, including self-management interventions) for managing women's asthma in pregnancy on maternal and fetal/infant outcomes.</p> <p><b>Population/ Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pregnant women</li> <li>- current asthma (with a health professional's diagnosis)</li> <li>- regardless of gestational age, parity, plurality, and severity of asthma.</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pharmacological</li> <li>- non-pharmacological</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs</li> <li>- quasi-, cluster-, and multi-arm-randomized trials</li> </ul>	<p><b>Allgemeines:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 Studien</li> </ul> <p><b>Inhaled MgSO<sub>4</sub> vs. control (acute asthma)</b></p> <p><i>maternal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- frequency of acute exacerbations until birth: MgSO<sub>4</sub> 0,4 ± 0,57 vs. Control 3,2 ± 0,98; MD -2.80 (95% CI -3.21; -2.39); n= 60</li> <li>- no difference between groups in numbers of caesarean births RR 0.83 (95% CI 0.43; 1.63) n= 60</li> </ul> <p><i>fetal/neonatal/infant/ child:</i> nicht berichtet</p> <p><b>Intravenous theophylline vs. methylprednisolon (acute asthma)</b></p> <p><i>Maternal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- discontinuation due to AE: 3/33 vs. 0/32; RR 6.79 895% CI 0.36; 126.50) n= 65</li> <li>- length of hospitalisation: theophylline 3.2d; control: 2.d</li> </ul> <p><i>fetal/neonatal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no stillbirths, neonatal deaths, preterm birth in either group</li> </ul> <p><b>ICS vs. control</b></p> <p><i>Maternal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- subsequent exacerbations (failure of outpatient management with readmission for inpatient therapy): ICS+ Albuterol + oral methylprednisolone taper (4/33) vs. Albuterol + oral methylprednisolone taper (9/27); RR 0.36 (95% CI 0.13; 1.05) n= 60,</li> </ul> <p><i>fetal/neonatal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- induced or spontaneous abortion: no difference observed, 1 Studie, n= 219, Budesonid</li> <li>- no perinatal death, 1 Studie, n= 60</li> <li>- preterm birth: (14/151 vs. 17/163) 2 Studien</li> <li>- birth weight: 3015±560 vs. 3049±701, n= 95, 1 Studie</li> <li>- Apgar &lt; 7: (1/49 vs. 1/46), 1 Studie</li> <li>- congenital malformations: 1/102 vs. 4/117, 1 Studie</li> </ul> <p><b>ICS vs. oral theophylline (1 Studie)</b></p> <p><i>Maternal:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- occurrence of asthma symptoms at delivery: 36/192 vs. 32/186; RR 1.09 (95% CI 0.71 to 1.68), n= 378, 1 Studie</li> <li>- nocturnal asthma symptoms MD -0.02 (95% CI -0.07; 0.02) n= 385,</li> <li>- use of rescue OCS for exacerbations RR 0.75 (95%CI 0.40; 1.39) n= 385</li> <li>- No differences between inhaled beclomethasone and oral theophylline for outcomes: pre-eclampsia, postpartum haemorrhage, horioamnionitis, adverse effects attributed to the intervention, self-reported adherence, ED-visits for mother associated with exacerbation (Details siehe S. 27/126)</li> </ul>	high	Vergleich mit Theophyllin ggf. nicht in HG-Text aufnehmen

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			<p>- discontinue intervention because of AE: 3,1% vs. 8,9%, RR 0.35 (95%CI 0.14; 0.86) n= 384, <i>fetal/neonatal:</i> No differences detected: perinatal death, gestational age at birth, preterm birth, birthweight, major congenital malformations (Details siehe S. 27/126)</p> <p><b>FENO vs. clinical guideline algorithm (management) 1 Studie</b> <i>Maternal:</i> - asthma exacerbations: 28/111 vs. 45/109; RR 0.61 (95%CI 0.41; 0.90) n= 220 - FENO-based treatment algorithm resulted in significantly more women being treated with ICS - no differences seen: symptoms, pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, gestational diabetes, ante- or postpartum haemorrhage, <i>fetal/neonatal:</i> - admissions to neonatal ICU: 8/105 vs. 18/109; RR 0.46; 95% CI 0.21 to 1.02) n= 214 - no difference: pretermbirth, birthweight (Details siehe S. 28/ 126)</p> <p><b>Pharmacist-led multi-disciplinary approach vs. standard care (Management), 1 Studie</b> <i>Maternal:</i> - improved asthma control scores at 6 months (n= 60) <i>fetal/neonatal:</i> - neonatal ICU admission: 3/29 vs. 2/29 - no difference: preterm birth, birthweight, Apgar scores at 1 and 5 min, <b>Progressive muscle relaxation (PMR) vs. sham training</b> <i>Maternal:</i> PMR improved lung function and quality of life measures (1 trial, n= 64)</p>		

## Anhang 12 Evidenztabelle Asthma und Arbeitsplatzbezug

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2016	Schaafsma FG. Pre-employment examinations for preventing injury, disease and sick leave in	<p><b>Suchzeitraum:</b> 2008-2015/03</p> <p><b>Fragestellung:</b> evaluate the effectiveness of pre-employment examinations of job applicants in preventing occupational injury, disease and sick leave compared to no intervention or alternative interventions</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - participants were job applicants who received a pre-employment health examination</p> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p>	<p><b>Incidence of occupational asthma:</b> - 1 ITS study: 174 aluminium smelter workers who had typical work-related respiratory problems between the period of 1970-1990 in the Netherlands</p> <p>- very low quality evidence - inclusion of a bronchial challenge test with histamine in the pre-employment examination for workers may have a significant immediate and long-term effect on the incidence of occupational asthma (n= 174) (change in level -14.37 cases/year, 95% CI -20.09; -8.65); change in slope of -2.59 cases/year (95% CI -</p>	moderate	nur asthmaspezifische Aussagen extrahiert nur eine asthmaspezifische Studie eingeschlossen, diese ITS-Design, eine weitere Studie - asthmaspezifische Auswertung erfolgt

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	workers. Cochrane Database Syst Rev 2016;1:C D008881.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pre-employment process as a whole and screening and implementation of recommendations</li> <li>- addressing of issues found at the pre-employment examination for those that screened positive for being at higher risk for a work-related health injury</li> <li>- carried out by a health professional (for example, physician, physiotherapist, nurse)</li> <li>- evaluate the health status or physical capacity, or both</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs, Controlled before-after (CBA), Interrupted time-series (ITS)</li> </ul>	<p>3.63; -1.55).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rejection rate rose from 20% before to 35% after the introduction of histamine test in 1982.</li> </ul>		
2011	de-Groene GJ. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;5.	<p><b>Suchzeitraum:</b> 2011/02 <b>Fragestellung:</b> evaluate the effectiveness of workplace interventions on the clinical outcome of individuals with occupational asthma.</p> <p><b>Population/ Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- workers with asthma and a work-related pattern of symptoms, pulmonary function changes, immunological or inflammatory changes, and/or changes in airway hyper-responsiveness</li> <li>- tests for determination of a work-related pattern accepted: specific inhalation challenge, history and questionnaires, serial lung function testing, non-specific bronchial provocation testing, immunological testing, measures of airway inflammation and doctor's diagnosis of occupational asthma by a chest physician or occupational physician</li> </ul> <p><b>Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- any type of workplace intervention intended to reduce the symptoms or severity of occupational asthma by reducing the exposure at work.</li> </ul> <p><b>Removal from exposure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Complete removal from exposure</li> <li>- Substitution of causal agents</li> </ul> <p><b>Reduction of exposure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Introduction into use of personal respiratory protective equipment or more effective respiratory protective equipment</li> <li>- The implementation of educational programmes designed to prevent or reduce exposure through increased worker awareness and knowledge</li> <li>- Relocation to another work area with less exposure with the same or a different employer</li> </ul> <p><b>Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>no intervention or alternative intervention</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs</li> <li>- controlled clinical trials (defined as inadequately randomised studies),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nur CBA-Studien eingeschlossen</li> </ul> <p><b>Removal from vs. continued exposure</b> <i>Absence</i> of asthma symptoms: 155/324 vs. 0/138; RR 21.42 (95% CI 7.20; 63.77), n= 462, 6 Studien; I<sup>2</sup>= 0% <i>Improvement</i> of asthma symptoms: 125/308 vs. 28/ 192; RR 2.27 (95%CI 1.23; 4.19), n= 500, 9 Studien; I<sup>2</sup>= 65% Income/employment at follow up: siehe Tab. 3 S. 67 und Text S. 10</p> <p><b>Reduction of vs continued exposure</b> <i>Absence</i> of asthma symptoms at follow up: 39/157 vs. 0/87; RR 5.35 (95%CI 1.40; 20.48), n= 244; 4 Studien; I<sup>2</sup>= 0% Income/employment at follow up: siehe Tab. 3 S. 67 und Text S. 11</p> <p><b>Removal from vs reduction of exposure</b> <i>Absence</i> of asthma symptoms: 83/190 vs. 0/67; RR 39.16 (95% CI 7.21; 212.83) n= 257, 3 studies; I<sup>2</sup>= 0% <i>Improvement</i> of asthma symptoms: 72/78 vs. 52/62; RR of 1.27 (95% CI 0.84 to 1.92); n= 160, 5 studies; I<sup>2</sup>= 83%. Income/employment at follow up: siehe Tab. 3 S. 67 und Text S. 11</p>	high	<p>Symptomerfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- number of different methods (interview/ different questionnaires)</li> <li>- Subgruppenanalysen für: high und low molecular weight vorhanden</li> </ul>

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		- controlled before and after studies (CBA) - interrupted time series (ITS)			
2017	<p>Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people NICE guideline NG80 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guide-line-asthma-diagnosis-and-monitoring-pdf-4656178047">https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/full-guide-line-asthma-diagnosis-and-monitoring-pdf-4656178047</a></p> <p>Appendices A-R <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/appendices-ar-pdf-4656178048">https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/evidence/appendices-ar-pdf-4656178048</a></p>	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 03/2017 <b>Fragestellung:</b> To evaluate the diagnostic test value (for identifying occupational asthma), of asking whether symptoms are better away from work? <b>Population/ Setting:</b> Adults (&gt;16 years old) with suspected occupational asthma Primary, secondary and community care settings <b>Indextest:</b> Symptoms are better away from work. symptoms are defined as – wheezing, cough, breathlessness, nocturnal symptoms, diurnal variations <b>Referenztest:</b> Physician’s diagnosis of occupational asthma supported by an objective test (e.g. specific inhalation challenge) <b>Studientypen:</b> cross sectional studies, cohort studies, case series</p>	<p><i>sensitivity and specificity for diagnosing occupational asthma in people presenting signs and symptoms of possible occupational asthma:</i> 4 studies (623 adults), VERY LOW QUALITY: - question: whether symptoms better away from work, all causal agents - sensitivity range of 0.48 to 1.0; specificity range of 0.32 to 0.71 1 study (212 adults), HIGH QUALITY: - question: improvement or disappearance of symptoms during the weekend, many casual agents - sensitivity of 0.76 and specificity of 0.54 1 study (212 adults), HIGH QUALITY: - question: improvement or disappearance of symptoms during vacations, many casual agents - sensitivity of 0.74; specificity of 0.57 1 study (28 adults): MODERATE QUALITY - question: symptoms better away from work, causal agent flour - a sensitivity of 1.00; specificity of 0.62 1 study (114 adults), MODERATE QUALITY: - question: symptoms better away from work, causal agent isocyanate - has a sensitivity of 0.67 and specificity of 0.66 2 studies (107 adults), VERY LOW QUALITY - question: symptoms better away from work, latex - sensitivity range of 0.48 to 0.92; specificity range of 0.32 to 0.71. 2 studies (374 adults), MODERATE QUALITY - question: symptoms better away from work, many casual agents - sensitivity range of 0.74 to 0.87; specificity range of 0.55 to 0.57</p>	moderate	Ausführliche Evidenztabelle: siehe S. 167/888 im Appendix des NICE-Dokumentes

## Anhang 13 Evidenztabelle Rehabilitation

### RCTs aus der Recherche für die 2. Auflage

Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
Bingöl Kara-koç G. The effects of daily pulmonary rehabilitation program at home on childhood asthma. Allergol Immunopathol 2000 28:12-4.	2000	<p><b>Studiendesign:</b> randomisierter, doppelblinder RCT</p> <p><b>Follow-up:</b> - Datenerhebung am Anfang und am Ende der Studie (nach 30 Tagen)</p> <p><b>Population:</b> - n= 28 children - mild persistent or moderate asthma</p> <p><b>Intervention:</b> - pulmonary rehabilitation program at home with parents - for 30 days (relaxation exercises, endurance exercises, breathing exercises, rhythmic mobilisation exercises)</p> <p><b>Kontrolle:</b> k.A.</p> <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien:</b> keine weiteren Angaben</p> <p><b>Studienzeitraum:</b> k.A.</p> <p><b>Ort:</b> Türkei</p> <p><b>Endpunkte:</b> - symptom scores, medication scores, quality of life index, pulmonary function tests</p> <p><b>Statistik:</b> - kein Vergleich zwischen den Gruppen berichtet - nur Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der Gruppe</p>	<p><b>Effektivität (Vorher-Nachher)</b> <u>Interventionsgruppe</u> - Symptome Score: von <math>0.63 \pm 0.71</math> zu <math>0.19 \pm 0.40</math> (<math>p &lt; 0.05</math>) - medication score: von <math>4.40 \pm 1.70</math> zu <math>3.50 \pm 0.80</math> (<math>p &lt; 0.05</math>) - quality of life index: von <math>6.02 \pm 0.5</math> zu <math>6.40 \pm 0.40</math> (<math>p &lt; 0.05</math>) <u>Kontrollegruppe</u> - symptom score von <math>0.67 \pm 0.57</math> zu <math>0.49 \pm 1.40</math> - medication score von <math>4.09 \pm 0.79</math> zu <math>4.06 \pm 0.93</math> - quality of life index von <math>6.15 \pm 0.29</math> zu <math>6.27 \pm 0.49</math></p> <p><b>Sicherheit:</b> k.A</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: unklar Allocation concealment: unklar Kommentar: k.A. zur Durchführung</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: k.A. zu Durchführung</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: k.A. zu Durchführung</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar ITT-Analyse: unklar Kommentar: keine Angaben zu Fallzahlen Vorher/ Nachher</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: high Kommentar: im Methodenteil angegeben, dass Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich zwischen den Gruppen angewandt werden soll; Ergebnisse jedoch nicht berichtet</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Kommentar: bis auf PEF ausgeglichen im Vergleich der Gruppen Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.</p>	<p><u>methodische Mängel</u> 1. es fehlen wichtigen Angaben (z.B. Verblindungs- und Randomisierungsverfahren, Einzelheiten zur Interventionsgruppe, welche Intervention die Kontrollgruppe erhielt, etc. etc.). 2. Angaben zu Kontrollintervention fehlen: Durchführung der Verblindung bleibt unklar 3. kein Vergleich zwischen den Gruppen</p> <p><u>schlechte Übertragbarkeit</u> Die in dieser Studie beschriebene Intervention „pulmonary rehabilitation program“ entspricht nicht der Reha in Deutschland --&gt; Fokus auf Physiotherapie, keine Schulung, wurde zuhause ohne Anleitung durchgeführt, „endurance exercises“ wurden nicht näher beschrieben.</p>
Bauer CP. Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit	2002	<p><b>Studiendesign:</b> multicenter (n=3) - nicht-randomisierte kontrollierte, prospektive Studie - Subgruppenanalyse der ESTAR-Studie, Schweregrade 3 + 4 &gt;&gt; unklar ob präspezifiziert</p> <p><b>Messzeitpunkte:</b> baseline und 12 Mo follow-up</p> <p><b>Population:</b></p>	<p><b>Baseline-Charakteristika</b> (Intervention vs. Kontrolle) Alter: 12,1 vs. 11,3 Jahre Schweregrad: 3: 98/149; 4: 51/149 vs. 3: 32/46; 4: 14/46 Erkrankungsdauer: 7,39 vs. 7,46 Jahre</p> <p><b>Effektivität</b></p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: high Allocation concealment: high Kommentar: keine Randomisierung, weil Rechtsanspruch auf Reha in Dtd. &gt;&gt; Vergleichsgruppe von Hausärzten ausgewählt</p> <p><b>Performance bias</b></p>	<p>Subgruppenanalyse</p> <p><u>methodische Mängel:</u> - fehlende Randomisierung - kein primärer Endpunkt, mögliche confounder/Gründe für Bias nicht angesprochen (z.b. Unterschiede zwischen Gruppen bzgl.</p>

Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale. Pneumologie 2002; 56: 478-485		<ul style="list-style-type: none"> <li>- n= 195</li> <li>- Kinder und Jugendl. 8-12 J.</li> <li>- Asthma mit Schweregrad 3 u. 4</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stationäre Reha (n=149)</li> <li>- Rahmenkonzept des Verbandes Deutscher Rentenversicherer (VDR) angewandt</li> <li>- k.A. zur Reha-Dauer</li> </ul> <p><b>Kontrolle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ambulante Vergleichsgruppe (n=46)</li> <li>- vom Hausarzt weiterbetreut</li> <li>- kein studien-spezifisches Interventionsprogramm</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mangelnde Deutschkenntnisse</li> <li>- Sonderschulbesuch</li> <li>- Hör-/ Sprechschwierigkeiten</li> <li>- schwerwiegende andere Erkrankungen</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b> 04/1997-04/1998 <b>Ort:</b> Deutschland</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthmabedingte Schulfehltag</li> <li>- Teilnahme Schulsport (Stunden/Wo)</li> <li>- Krankheitsmanagement (Wissen, Verhalten, Selbstwirksamkeit): neu entwickelter Fragebogen</li> <li>- Verhaltenskompetenzen: Anwendung Notfallmeidkation, Atemerleichternde Stellung, Lippenbremse</li> <li>- HrQoL: dtsh. Übersetzung d. Pediatric AQLQ von Juniper</li> </ul>	<p><u>Schulfehltag:</u> nur Vorher-Nachher innerhalb der Interventionsgruppe ausgewertet</p> <p><u>Teilnahme Schulsport:</u> war schon auf hohem Niveau, keine Verbesserung</p> <p><u>Krankheitsmanagement:</u> Intervention: Mittelwert von 12,6/26 auf 16,0/26 Punkte Vergleich: Mittelwert von 12,2/26 auf 12,9/26 Punkte &gt;&gt; Unterschied zwischen den Gruppen nach 12 Monaten signifikant</p> <p><u>Asthaspezifische Verhaltensfertigkeiten (relativer Mittelwert zwischen 0 und 1):</u> Intervention: Mittelwert von 0,4 auf 0,8 Vergleich: Mittelwert von 0,5 auf 0,6 &gt;&gt; Unterschied zwischen den Gruppen nach 12 Monaten signifikant</p> <p><u>QoL:</u> war schon auf hohem Niveau, Verbesserung in beiden Gruppen, größerer Zuwachs in RehaGruppe</p> <p><b>Sicherheit:</b> k.A.</p>	<p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: nicht verblindet</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: nicht verblindet</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: 9 Drop out in Intervention, 4 in Vergleich, Gründe nicht berichtet</p> <p>ITT-Analyse: unklar Kommentar: nicht berichtet</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll vorhanden</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklar Kommentar: Unterschiede in Schulbildung, Geschlecht, Interessenkonflikte/ Sponsoring: VDR, LVA etc.</p>	<p>Baseline-Schulfehltagen, keine Erläuterung der Lost to follow up Daten), keine Konfidenzintervalle</p> <p><u>Klinische Relevanz der Therapieeffekte fragwürdig</u> (z.B. Asthmaswissen)</p> <p>QoL: bei Warschburger für alle Schweregrade der in die ESTAR-Studie eingeschlossenen Patienten berichtet</p> <p>Wird von der Leitliniengruppe trotz der Limitationen als die best verfügbare Evidenz angesehen und im HG-Text erwähnt</p>
Warschburger, P. 'Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Asthma: Results from the ESTAR Study', Journal of Asthma,	2005	<p><b>Studiendesign:</b> multicenter (n=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht-randomisierte kontrollierte prospektive Studie</li> <li>- Subgruppenanalyse der ESTAR-Studie</li> </ul> <p>&gt;&gt; nicht ersichtlich, ob präspezifiziert</p> <p><b>Follow-up:</b> baseline und 12 Mo follow-up Daten ausgewertet</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N= 318</li> <li>- Kinder und Jugendl. 8-16 J.</li> <li>- Asthma (alle Schweregrade)</li> </ul> <p><b>Intervention (n=226):</b></p>	<p><b>Baseline-Charakteristika</b> (Intervention vs. Kontrolle)</p> <p>Alter: 11,9 vs. 11,25 Jahre Schweregrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mild intermittierend: 9,7% vs. 26,1%</li> <li>- mild persistierend: 24,3% vs. 23,9%</li> <li>- moderate: 43,3% vs. 34,8%</li> <li>- schwer: 22,6% vs. 15,2%</li> </ul> <p>Schulbildung: divergiert zwischen Gruppen Erkrankungsdauer: 7,63 vs. 6,93 Jahre</p> <p><b>Effektivität</b></p> <p><u>QoL:</u> - improved significantly over time in both groups.</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: high Allocation concealment: high Kommentar: keine Randomisierung, weil Rechtsanspruch auf Reha in Dtl. &gt;&gt; Vergleichsgruppe von Hausärzten ausgewählt</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: nicht verblindet</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: high</p>	<p><u>methodische Mängel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Randomisierung</li> <li>- keine Konfidenzintervalle angegeben</li> <li>- keine Aussagen zu den lost-to-follow up data</li> </ul> <p><u>Klinische Relevanz der Therapieeffekte fragwürdig</u> nur minimale Änderungen der QoL, Verbesserung sowohl in Kontroll- als auch Interventionsgruppe</p>

Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
41:4, 463 - 470		<ul style="list-style-type: none"> <li>- entspr. Rahmenkonzept des Verbandes Deutscher Rentenversicherer</li> <li>- medicarion was controlled</li> <li>- regular asthma sport groups</li> <li>- education program to increase selfmanagement skills</li> <li>- 4-6 Wo</li> </ul> <p><b>Kontrolle (n=67):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ambulante vom Hausarzt weiterbetreut</li> <li>- kein studien-spezifisches Interventionsprogramm</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthma diagnosis not supported by physicians</li> <li>- children and their parents not German-speaking</li> <li>- children and adolescents mentally handicapped</li> <li>- participated in any other formal asthma education program or inpatient rehabilitation stay throughout duration of study</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum:</b></p> <p><b>Ort:</b> Deutschland</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire: Total score, scores for each domain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- improvement over time was more pronounced in the IG than in the CG.</li> <li>- baseline inpatients reported a lower QoL than patients in the comparison group (<math>p&gt;0,00</math>),</li> <li>- 1 year later, difference was no longer reported with inpatients describing their QoL comparably to the high QoL described by CG.</li> </ul> <p><b>Sicherheit: k.A.</b></p>	<p>Kommentar:nicht verblindet</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: Gründe nicht berichtet</p> <p>ITT-Analyse: unklar Kommentar: nicht berichtet</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll vorhanden</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklar Kommentar: Unterschiede in Schulbildung, Geschlecht, Interessenkonflikte/ Sponsoring: VDR, LVA etc.</p>	<p>Wird von der Leitliniengruppe trotz der Limitationen als die best verfügbare Evidenz angesehen und im HG-Text erwähnt</p>
Nathell L. Effects on sick leave of an inpatient rehabilitation programme for asthmatics in a randomized trial. Scand J Public Health 2005; 33:57-64.	2005	<p><b>Studiendesign:</b> RCT</p> <p><b>Follow-up:</b> Daten der 3 J. prä-Intervention mit Daten 1,2,3 J. post-Intervention verglichen</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N=197 Erwachsene mit Asthma</li> <li>Studienpop. ausgewählt in dreistufigem Verfahren</li> <li>1. Fragebogen</li> <li>2. Telefoninterview</li> <li>3. Klinische Untersuchung</li> <li>--&gt; Filterung der Asthmadiagnose zuerst über Selbst-Bericht gestellt</li> </ul> <p>Durchschnittsalter RG 44,7 J. CG 41,8 J.</p> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stationäre Reha (n=101)</li> <li>- 4 week inpatient rehabilitation program (main</li> </ul>	<p>Baseline-Patientencharakteristika: siehe Tab 1</p> <p><b>Effektivität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No statistically significant differences found in number of sick leave days between rehabilitation and usual care group, during 3 years prior to intervention or at 1, 2 and 3 years after intervention.</li> </ul> <p><b>Aus Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- statistically significant differences in sick leave for those with a previous diagnosis of asthma by a physician (<math>p=0,02</math>) and for those who were not current smokers at the time of randomization (<math>p=0,02</math>) were found at the 3-year follow-up.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht berichtet</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low Allocation concealment: unclear Kommentar: computerized randomisation</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high ITT-Analyse: high Kommentar: weniger Patienten ausgewertet als randomisiert, Drop</p>	<p><u>Mängel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine Verblindung (outcome assessor hätte möglicherweise verblindet werden können),</li> <li>- Rehapatienten hatten bis zu 1 Jahr nach Intervention noch zusätzlich Betreuung durch Personal,</li> <li>- keine Konfidenzintervalle angegeben,</li> <li>- Patienten wurden nicht nach Schweregraden eingeteilt --&gt; Bias entsteht evtl. durch Pat. die mildes Asthma haben und bei denen eher Komorbiditäten zum Ausfall von Arbeitszeit führten (Ursachen des Arbeitsausfalls wurden nicht ermittelt)</li> <li>- keine Fallzahlplanung</li> </ul>



Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
		<p>components education, pharmacological optimization, physical training, coping skill acquisition)</p> <p><b>Kontrolle:</b> - ambulante Vergleichsgruppe (n=96) - vom Hausarzt weiterbetreut</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k.A.</p> <p><b>Ort:</b> Schweden</p> <p><b>Endpunkte:</b> - Sick leave days</p> <p><b>Statistik:</b> - Mann\Withney U-Test: between group tests - McNemar-Test: within group tests</p>		<p>outs nicht beschrieben</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll vorhanden</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Kommentar: siehe Tab.1 Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.</p>	<p><u>Übertragbarkeit/Relevanz:</u> Auswahl der Patienten virtuell und nicht gut auf deutsche Verhältnisse übertragbar.</p> <p>NVL Asthma, 2. Auflage: kein Beleg für Wirksamkeit von pneumol. Reha bzgl. Arbeitsausfalltage</p>
Cambach W. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. Eur Respir J.1997 ;10:104-13	1997	<p><b>Studiendesign:</b> - multicentre RCT, cross-over design</p> <p><b>Follow-up:</b> - baseline (t0), nach 3 Mo (t3) und nach 6 Mo (t6)</p> <p><b>Population:</b> - Mischkollektiv Asthma und COPD - ausgewertete Pat: n=66 (RC group= 37, CR group = 29) - Asthma= 43, COPD= 23</p> <p><b>Intervention:</b> - 3 month ambulatory rehab programme incl. drug treatment then switch with control group (RC group) - techniques of breathing retraining, evacuation of mucus, exercise training twice a week (cycle ergometer, rowing machine, stair-walking), patient education, relaxation techniques, recreational activities once a week (activities in line with the patient's interests, e.g. swimming, cycling, hockey)</p> <p><b>Kontrolle:</b> - 3 month control period of drug treatment alone then switch to rehab programme (CR group)</p> <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien:</b> <b>Studienzeitraum:</b> 1992-1994</p> <p><b>Ort:</b> - multicentre (Niederlande) - 8 local physiotherapy practices involved</p> <p><b>Endpunkte:</b> - Exercise tolerance - endurance time on cycle ergometer test</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika - keine asthmaspezifische Auswertung für den Vergleich zwischen Reha- und Kontrollgruppe</p> <p><b>Effektivität</b> <u>Exercise tolerance</u> - No significant group effects were found - post-hoc: significantly increased cycling endurance time and walking distance, and a significantly decreased fC during cycling in group RC compared to group CR; - patients with asthma and patients with COPD showed comparable responses in heart rate during measurements at 3 and 6 months. - trend not seen for walking distance, suggesting patients with asthma and patients with COPD responded differently during the 6 min walking test as a result of rehabilitation. - ANCOVA revealed no significant effect of diagnosis for cycling endurance time (F=0.82; df=1,57; p=0.37)</p> <p><u>QoL</u> - No significant group effects were found. - Post hoc analysis revealed significant improvements in dyspnoea, fatigue, emotion and mastery</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: unklar Allocation concealment: unklar Kommentar: k.A. zur Durchführung</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: keine Verblindung erfolgt</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar ITT-Analyse: high Kommentar: Hohe Dropout Zahl (33/99 ursprünglich eingeschlossenen Patienten), Gründe werden berichtet</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklar Kommentar: Unterschiede in Alter und FEV1 Interessenkonflikte/ Sponsoring:</p>	<p><u>Methodische Mängel:</u> - kleine Stichprobe - Durchführung der Randomisierung bleibt unklar - RC und CR unterscheiden sich hinsichtlich Alter (CR signifikant älter), könnte zu Bias führen - keine Intention-To-Treat Analyse, es wurden nachträglich die Daten der Dropouts nach Randomisierung (n=23) statistisch analysiert und hierunter keine Unterschiede zu den gefundenen Ergebnissen festgestellt, diese Ergebnisse werden nicht dargestellt - nicht genügend Angaben zur Kontrolltherapie - keine primären Zielparameter; Reliabilität und Validität der Sportparameter (endurance time, cardiac frequency) nicht gegeben - keine Konfidenzintervalle angegeben - klinische Relevanz der Ergebnisse: fraglich</p> <p><u>Übertragbarkeit:</u> Patientenkollektiv --&gt; „mildes“ Asthma, k. A. zur Beeinträchtigung durch die Erk., k.A. zur Dauer/ Bedarfsmedikation</p>

Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- mean cardiac frequency during 6<sup>min</sup> min. of cycling at 60% of max. load (60% Wmax)</li> <li>- 6 min walking test (m walked in 6 min)</li> <li>- QoL: Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ)</li> <li>- Dyspnoea, Fatigue, Emotion, Mastery</li> </ul>	<p>in group RC compared to group CR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANCOVA: patients with asthma and COPD showed similar responses in QOL as a result of rehabilitation.</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b> k.A.</p>		<p>Mischkollektiv --&gt; keine statistische Analyse der Effekte auf Zielparameter nur für Asthmatiker, nur Absolutwerte der Änderungen fragliche Übertragbarkeit der Intervention auf dtsh. Verhältnisse (Durchführung des Sportprogramms durch Physiotherapeuten, Schulung durch „district nurses“)</p>
<p>Petro W. Patientenschulung in der pneumologischen Rehabilitation steigert den therapeutischen Erfolg. Atemw.-Lungenkrkh. 1995: 21: 49-58</p>	1995	<p><b>Studiendesign:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prospektive nicht-randomisierte kontrollierte Kohortenstudie</li> </ul> <p><b>Follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vor Reha (Symptome und sozialepid. Daten im Jahr vor Reha), Ende der Reha und 1 Jahr später</li> </ul> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mischkollektiv</li> <li>- n= 178 (Asthma, chron. Bronchitis, Emphysem, andere)</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beide Gruppen stationäre Reha (Mittel 28 Tage) n= 91 (davon Asthma n= 55)</li> <li>- intensive Schulung (Bad Reichenhaller Modell = heutige Reha in Deutschland):</li> <li>- 20 h über je 5 Tage in 2 Wochen + Begleitschulung (Applikation von inh. Med., PEF, Physiotherapeutische Selbsthilfe-techniken)</li> <li>- Zuordnung gezielt bei offensichtlichen Wissensdefiziten, groben Therapiefehlern, auf gezielte Zuweisung durch Hausärzte</li> </ul> <p><b>Kontrolle:</b> n= 87 (davon Asthma n=21) Gruppe mit nur 1-stündigem Basiskurs + Begleitschulung (Applikation von inh. Med., PEF, Physiotherapeutische Selbsthilfe-techniken)</p> <p><b>Ein- und Ausschlusskriterien:</b></p> <p><b>Studienzeitraum:</b> 1998-1990</p> <p><b>Ort:</b> Deutschland</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wissen (eigens entworfener Fragebogen)</li> <li>- Symptome (Anamnese- und Beschwerdefragebogen)</li> <li>- Notfallbehandlungen (Häufigkeiten parenteraler Therapie)</li> <li>- Häufigkeiten selbstständiger Dosisanpassung</li> </ul>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> nicht asthmaspezifisch berichtet</p> <p><b>Effektivität</b></p> <p>Gesamtkollektiv: Verbesserungen in beiden Gruppen in allen Outcomes, in der Schulungsgruppe waren diese stärker vorhanden</p> <p><b>Subgruppe Patienten mit Asthma:</b> geschulte Patienten: „signifikant verminderte Arbeitsunfähigkeitszeit, verminderte Anzahl von Krankenhausaufenthalten, Verbesserung ihrer privaten und beruflichen Aktivitäten, verbesserte Dosisanpassung, Verminderung der Anzahl von Notfalltherapieeinsätzen“</p> <p><b>Sicherheit:</b> k.A.</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: high Allocation concealment: high Kommentar: nicht erfolgt</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: nicht erfolgt</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: high Kommentar: nicht erfolgt</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: high Kommentar: in Auswertungen verschiedene Fallzahlen</p> <p>ITT-Analyse: keine Randomisierung erfolgt Kommentar: Drop outs nicht beschrieben</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: kein Protokoll vorhanden</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: unclear Kommentar: nicht berichtet</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: k.A.</p>	<p><u>Methodische Mängel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selektionsbias: extreme Unterschiede in Gruppen bzgl. Alter und nahezu allen Outcomes bei Baseline aufgrund gezieltem Aussuchen der Interventionsgruppe,</li> <li>- kein primäres Outcome,</li> <li>- Messinstrumente für Wissen und Symptome nicht standardisiert,</li> <li>- Subgruppenanalysen für Asthmatiker: durch kleine Stichproben müssen Ergebnisse zusätzlich hinterfragt werden,</li> <li>- keine Effektschätzer für Subgruppe Asthma berichtet</li> <li>- keine Adjustierung für multiples Testen,</li> <li>- confounding durch übrige Reha nicht angesprochen,</li> <li>- keine Konfidenzintervalle</li> </ul> <p><u>hochgradig eingeschränkte Übertragbarkeit:</u></p> <p>keine baseline Daten für Asthmatiker, keine Absolutwerte für Ergebnisse/ keine tab. Darstellung</p> <p><u>Relevanz für unsere Fragestellung weiterhin eingeschränkt</u> da nicht mit einer Kontrollgruppe ohne stat. Intervention verglichen</p>

Zitat	Jahr	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung: RoB-Tool	Bemerkungen
		- Krankenhaustage, Arbeitsunfähigkeitszeiten, Krankschreibungen - Lebensqualität <b>Statistik:</b>			

### EPRA-Studie

In der systematischen Recherche wurde das Protokoll zur EPRA-Studie identifiziert. Zum Zeitpunkt der Recherche lag die Publikation zur Studie noch nicht vor. Die Autoren stellten Konferenzabstracts mit ersten Ergebnissen zur Verfügung. Im Verlauf konnte die Vollpublikation der Studie herangezogen werden:

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
Schultz K. In-patient pulmonary rehabilitation to improve asthma control—a randomized controlled study (EPRA, Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation for Patients with Asthma). Dtsch Arztebl Int 2020; DOI: 10.3238 (accepted).	<p><b>Fragestellung:</b> Die RCT prüft die Wirksamkeit einer dreiwöchigen stationären Rehabilitation bei Patienten mit nicht kontrolliertem Asthma anhand der zwischen Interventions- (IG) und Wartekontrollgruppe (KG) beobachteten Differenz des Asthma Control Tests (ACT) drei Monate nach der PR der IG.</p> <p><b>Studiendesign:</b> - Randomisiert, kontrollierte Studie mit Wartegruppen-design - 12 Monate Nachbeobachtung</p> <p><b>Population:</b> - nicht kontrolliertes Asthma (ACT &lt; 20 Punkte) - bei Rehabilitationsbeginn durch einen Pneumologen bestätigte Asthmadignose (basierend auf asthmatypischer Symptomatik sowie einer dokumentierten (teil-)reversiblen Obstruktion oder/und bronchialen Hyperreagibilität) - Ausschlusskriterien: mangelnde sprachliche oder kognitive Mitwirkungsfähigkeit sowie gravierende Begleiterkrankungen.</p> <p><b>Intervention:</b> - eine den Qualitätsvorgaben der Kostenträger entsprechende, intensive dreiwöchige pneumologische Rehabilitation. Dazu gehörten: ärztliche Diagnostik, gegebenenfalls modifizierte medikamentöse Therapie, obligatorische (O) und fakultative (F) Therapiekomponenten (Details siehe Publikation)</p>	<p><b>Allgemeines:</b> N = 412, - Interventionsgruppe: n= 202 (40,1 % weiblich, Alter = 50,7 Jahre) - Kontrollgruppe: n= 210 (43,3 % weiblich, Alter = 51,6 Jahre). Über beide Gruppen hinweg: - 85 % der Patienten mittelschweres bis schweres Asthma auf (GINA 3–5). - 49,4 % nahmen am Asthma-DMP teil - 52,8 % hatten bereits eine Asthmatiker-Patientenschulung - 87,9 % hatten im Jahr vor Studieneinschluss ≥ 1 Exazerbation. - 35,7 % hatten in 3 Monaten vor Studieneinschluss ≥ 1 Steroidstoß (Corticosteroidtabletten) - 75,0 % ≥ 1x Lungenfacharzt konsultiert. - zum Zeitpunkt T0 intensiv medikamentös eingestellt.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b> - ACT (Mittelwert und SD) zum Zeitpunkt T3: Intervention 20,38 (4,47) vs. Kontrollgruppe 15,76 (4,25) - adjustierte Mittelwertdifferenz im ACT (primäre Zielgröße) betrug 4,71 [3,99; 5,43] Punkte zugunsten der IG - Zum Zeitpunkt T3 wiesen 68,9 % der Patienten der IG ein kontrolliertes Asthma auf, aber nur 20,1 % der KG (p &lt; 0,001).</p> <p><b>Ergebnis der Beobachtungsstudie</b></p>	<p><b>RoB-Tool</b> (niedriges, hohes, unklares Risiko) <u>Selektionsbias</u> Generierung der Randomisierungssequenz: gering Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit d. Gruppenzuteilung: niedrig (externe Liste, PC-generiert) <u>Performancebias</u> Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung: unklar Studienteilnehmer nicht verblindet Therapiedurchführende: nicht über Zuordnung informiert <u>Detektionsbias</u> Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung (primärer EP): unklar Erfassung des ACT durch Selbstrating der Patienten. Diese waren für Intervention nicht verblindet, was die Endpunkterhebung beeinflusst haben könnte <u>Attritionbias</u> Fehlende Daten bei Endpunkterhebung (primärer EP): unklar Laut Methodik ITT durchgeführt, in Ergebnisdarstellung entsprechen absolute Zahlen nicht denen der randomisierten Zahlen Drop outs begründet</p>	

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
	<b>Kontrolle:</b> Gleiche Intervention, jedoch 20 Wochen später durchgeführt	- 12 Monate nach dem Rehabilitationseende lag der mittlere ACT bei 19,00 Punkten [18,51; 19,48] und somit 3,54 Punkte [3,08; 3,99] über dem Wert zu Rehabilitationsbeginn,	<u>Reporting bias</u> selektive Ergebnisdarstellung (primärer EP): gering	

## Anhang 14 Evidenztabelle Komplementäre und alternative Therapie

### Ergebnisse der strukturierten Recherche

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2012	Schoonees A. Pycnogenol® (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;4.	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 10/2010</p> <p><b>Fragestellung:</b> efficacy and safety of Pycnogenol® for the treatment of chronic disorders</p> <p><b>Population/ Setting:</b> Adults and children with chronic disorder of &gt; 3 months duration</p> <p><b>Intervention:</b> - Pycnogenol®, alone or in combination with other supplements, as long as comparison group received same treatment apart from Pycnogenol®. - Any dose/route of administration for at least 1 month</p> <p><b>Vergleich:</b> - Placebo - No intervention - Other supplement(s) (excluding those with antioxidant properties).</p> <p><b>eingeschlossene Studientypen:</b> RCTs</p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 2 asthmaspezifische Studien (n= 86) - häufig unklares RoB</p> <p><b>Lau 2004:</b> - children (6-18 y) mild to moderate asthma (by ATS criteria), mean age 14 - Concomitant medication: not reported whether specific medication was not permitted; change in use of rescue inhaler (albuterol) and oral medication Accolate (zafirlukast) were reported as outcomes in trial, therefore we know that these specifically were permitted</p> <p><b>Hosseini 2001a</b> - crossover design - adults (18-60 y) asthma (by ATS criteria), mean age 32y, - usual medications could be used except for glucocorticoids, leukotriene antagonists, multivitamins, aspirin and any other NSAIDs</p> <p><b>Participant-reported clinical outcomes</b> - symptom scores measured by both studies, due to insufficient information results could not be evaluated - decrease in asthma symptoms at the end of the treatment period: 30/30 Pycnogenol® vs. 16/30 control - RR 1.85 (95% CI 1.32; 2.58)</p> <p><b>Safety (nicht asthmaspezifisch)</b> - None of the 15 included studies assessed safety as a main outcome Hosseini 2001a: - serious AE: none found - AE: 1 participant gastrointestinal disturbances which occurred within the first 3 to 4 days of treatment (assumed to be Pycnogenol) Lau 2004: - serious AE/ AE: non found</p>	high	

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
2010	Welsh EJ. Caffeine for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;1.	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 06/2011</p> <p><b>Fragestellung:</b> assess the effects of caffeine on lung function and identify whether there is a need to control for caffeine consumption prior to either lung function or exhaled nitric oxide testing</p> <p><b>Population/ Setting:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten &gt; 18y</li> <li>- asthma of any level of severity</li> </ul> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oral caffeine vs. placebo</li> <li>- coffee vs. decaffeinated coffee</li> </ul> <p><b>eingeschlossene Studientypen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCTs</li> </ul>	<p><b>Allgemeines:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 Studien (n= 75)</li> <li>- mildes-moderates Asthma: n= 55</li> <li>- 2 studies 'low' dose comparison: 5 mg/kg</li> <li>- 4 studies 'high' dose comparison: 6 mg/kg, 10 mg/kg, 7.2 mg/kg, 7 mg/kg</li> <li>- 1 study: drinking a cup of coffee (intervention) vs decaffeinated coffee (placebo) prepared using a standard quantity (15 g)</li> </ul> <p><b>Lungenfunktion (FEV1, FEF25-75, Gaw/VL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- improvement was seen for all outcomes after ingesting caffeine compared to placebo at all recorded time frames.</li> <li>- effect was statistically significant in all cases except for FEV1 at the 'medium' and 'long' time frames where the CI crossed the line of no effect.</li> </ul> <p><b>Side effects and adverse effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No side effects reported after 'low' doses of caffeine</li> <li>- After ingestion of a 'high' dose of caffeine:</li> <li>- 2 patients reported mild tremor, 3 patients reported nervousness and gastrointestinal upset, 1 patient withdrew from the study because of nervousness and agitation</li> <li>- 1 study reported changes in heart rate (a decrease up to 9%) and blood pressure (an increase up to 12%).</li> </ul>	low	<p>keine klinisch relevanten Endpunkte betrachtet</p> <p>Lungenfunktion ggf. vor dem Hintergrund der Diagnostik relevant &gt;&gt; Caffeine appears to improve airways function modestly, for up to four hours, in people with asthma. People may need to avoid caffeine for at least four hours prior to lung function testing, as caffeine ingestion could cause misinterpretation of the results.</p>
2016	Martineau AR. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD011511. <a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2">dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2</a> . <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov">https://www.ncbi.nlm.nih.gov</a>	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 01/2016</p> <p><b>Fragestellung</b></p> <p>efficacy of administration of vitamin D (inkl. hydroxylated metabolites) in reducing the risk of severe asthma exacerbations (defined as those requiring treatment with systemic corticosteroids) and improving asthma symptom control</p> <p><b>Population/ Setting</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- children and adults with a clinical diagnosis of asthma ( presence of symptoms (wheeze, shortness of breath, chest tightness, cough) and variable airflow obstruction.</li> <li>- no restrictions regarding disease severity, baseline vitamin D status, or duration of treatment with asthma medication</li> </ul> <p><b>Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- any dose of vitamin D3, vitamin D2, 25(OH)D, 1,25(OH)2D</li> </ul> <p><b>Vergleich</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht näher beschrieben</li> </ul>	<p><b>Allgemeines:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9 Studien</li> <li>- 1 trial included baseline vitamin D status as an eligibility criterion</li> <li>- 435 children (7 Studies), 658 adults (2 studies)</li> <li>- majority mild/moderate, minority severe asthma</li> <li>- all studies administered oral vitamin D3 (heterogeneity in dosage)</li> </ul> <p><u>Vitamin D versus placebo</u></p> <p><b>exacerbation treated with systemic CS:</b></p> <p>RR 0.64 (95% CI 0.46; 0.90)<math>I^2=0\%</math>, n=680, 3 studies; high-quality evidence, zugunsten Vit D</p> <p>&gt;&gt; keine Subgruppenanalyse für Alter</p> <p>exacerbation requiring ED-visit, hospitalisation or both: OR 0.39 ( 95% CI 0.19; 0.78), <math>I^2=0\%</math>, n= 963, 7 studies; high-quality evidence, zugunsten Vit D</p> <p><b>ACT scores:</b></p>		

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595415/">v/pub-med/27595415.</a>	<b>Studientypen:</b> Double-blind, randomised, placebo-controlled trials	MD-0.08 (95%CI -0.70; 0.54), I <sup>2</sup> =21%, n= 713, 3 studies; high-quality evidence Serious adverse event, any cause: OR1.01 (95%CI 0.54; 1.89) n=879, 5 studies; I <sup>2</sup> = 0%; moderate-quality evidence <b>Fatal asthma exacerbations:</b> in 7 Studien (n=879) keine Ereignisse eingetreten; low quality evidence <b>Adverse reaction to vitamin D</b> 2 participants in 1 trial: hypercalciuria (1 in intervention, 1 in control; low dose vitamin D administered in both arms) Time off school or work (event rate): 1 trial (250 adults): adjusted rate ratio 0.86 (95%CI 0.50; 1.46) <b>Asthma quality of life:</b> - in zwei Studien bei Erwachsenen untersucht - verschiedene Erhebungsinstrumente: keine Meta-Analyse erfolgt - Castro: kein Effekt der Intervention - Martineau: mäßige Verbesserung der LQ gemessen mit SGRQ“		
2014	Wilkinson M. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD010749.  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673</a>	<b>Fragestellung:</b> - assess the effects of supplementation of vitamins C and E versus placebo (or no vitamin C and E supplementation) on exacerbations and health-related quality of life (HRQL) in adults and children with chronic asthma. - To examine the potential effects of vitamins C and E on exercise-induced bronchoconstriction in people with asthma and in people without a diagnosis of asthma who experience symptoms only on exercise.  <b>Suchzeitraum:</b> bis 09/2013 <b>Einschlusskriterien:</b> - RCTs - adults and children - diagnosis of asthma. - separately considered exercise-induced asthma - vitamin C and E supplementation versus placebo - asthma management for treatment and control groups included similar background therapy. - Short-term use of vitamins C and E at the time of exacerbation or for cold symptoms in people with asthma is outside the scope of this review.  <b>Untersuchte Endpunkte:</b>	<b>Allgemeines:</b> - not possible to aggregate 5 included studies (n = 214). - 4 studies (n= 206) addressed the question of whether differences in outcomes were seen when vitamin C and E supplementation versus placebo was provided for participants with asthma - only 1 of those studies (160 children) included a paediatric population; the remaining 3 studies included a combined total of just 46 adults.  <b>Asthma</b> 1. We found no HRQL data in the included studies. 2. We found no asthma exacerbation data in the included studies. 4. In one study authors reported that 'symptom scores were compared between the vitamins C and E versus placebo groups, and there was no statistically significant difference between the two groups (P = 0.93).' Using GRADE criteria, we judged the quality of evidence on this outcome as low. 5. In one study one participant in the treatment group dropped out following the development of cystitis, which was regarded as an adverse event. None of the other studies reported any adverse event data. The quality of evidence on this outcome as based on GRADE criteria was evaluated as low. <b>Anstrengungsinduziertes Asthma</b> - nur eine Studie identifiziert, keine Aussagen zu HRQL, Exazerbationen oder Symptomen. Keine UAW berichtet.	AMSTAR-I-Score: 11/11	Bereits für 3. Auflage bewertet

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesundheitsbezogene LQ</li> <li>2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS</li> <li>3. LuFu: FEV1, PEF</li> <li>4. Asthmasymptome</li> <li>5. UAW</li> </ol>			
2013	<p>Milan SJ. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010391. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977</a></p>	<p><b>Fragestellung:</b> - examine the effects of vitamin C supplementation on exacerbations and health-related quality of life (HRQL) in adults and children with asthma or exercise-induced bronchoconstriction compared to placebo or no vitamin C.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> Bis 12/ 2012.</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b> - RCTs - adults and children - diagnosis of asthma. - separate analyses: trials with a diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction (or exercise-induced asthma). - vitamin C supplementation vs. placebo - or vitamin C supplementation with no supplementation. - asthma management of both treatment and control groups provided similar background therapy.</p> <p><b>Untersuchte Endpunkte</b>  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesundheitsbezogene LQ</li> <li>2. Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung oder Notwendigkeit von OCS</li> <li>3. LuFu: FEV1, PEF</li> <li>4. Asthmasymptome</li> <li>5. UAW</li> </ol> </p>	<p><b>Allgemeines</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>- 11 trials (n= 419)</li> <li>- In 10 studies the participants were adults, 1 was in children.</li> <li>- Reporting of study design was inadequate to determine risk of bias for most of the studies</li> <li>- poor availability of data for our key outcomes may indicate some selective outcome reporting.</li> <li>- 4 studies parallel-group and remainder were cross-over studies.</li> <li>- 8 studies included people with asthma and 3 studies included 40 participants with exercise-induced asthma.</li> <li>- 5 studies reported results using single-dose regimes prior to bronchial challenges or exercise tests.</li> <li>- marked heterogeneity in vitamin C dosage regimes in selected studies &gt;&gt; difficulties in meaningful analyses</li> </ul> <p><b>Asthma</b>  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. no health-related quality of life (HRQL) data in the included studies that could be included in analyses.</li> <li>2. 1 small study (n= 16 children), reported data for asthma exacerbations (defined by hospital admissions or treatment with a course of OCS) and there were no events in either the vitamin C or control group (Anderson 1983); (quality of this evidence very low)</li> <li>4. Data were provided by 1 study (n= 201) regarding the change in symptom scores between 0-16 weeks.  <ul style="list-style-type: none"> <li>- no significant difference between vitamin C and placebo (MD 0.0; 95% CI -0.2; 0.1); quality of evidence moderate.</li> </ul> </li> <li>5. 1 parallel-group study (Anah 1980) (n= 41) explicitly reported adverse event data.  <ul style="list-style-type: none"> <li>- no adverse events in either in the vitamin C or the placebo groups (quality of evidence very low)</li> <li>- In a cross-over trial with (n= 29): 1 patient reported nausea during the ascorbic acid period, and a few patients noted other mild symptoms during the study, but the authors report "no relevant differences for occurrences between two groups / testing periods".</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Anstrengungsinduziertes Asthma</b>  <ol style="list-style-type: none"> <li>1. None of the three included studies reported between-group differences in HRQL in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction.</li> </ol> </p> </p></p>	AMSTAR-I-Score: 11/11	Bereits für 3. Auflage bewertet

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II-Score	Kommentar
			<p>2. This outcome, in relation to exercise-induced asthma/bronchoconstriction, was not reported in the included studies.</p> <p>4. One very small cross-over study with eight participants (Tecklenburg 2007) reported asthma symptom data using the AQLQ and showed a significant improvement in patients on the vitamin C diet (MD .6.3; 95% CI 5.8 to 6.80) versus the placebo diet (MD 5.8; 95% CI 5.1 to 6.2, P &lt; 0.05); we rated the quality of this evidence as low.</p> <p>5. None of the included studies explicitly reported adverse event data.</p>		

### Ergebnisse der systematischen Recherche nach aggregierter Evidenz

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
Liu CF. Efficacy of acupuncture in children with asthma: A systematic review. Italian journal of pediatrics 2015; 41:48. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26149519">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26149519</a> .	2015	Akupunktur	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 10/2014</p> <p><b>Fragestellung:</b> - assess the efficacy of acupuncture in all forms on the treatment of asthma in children.</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - children and adolescents (&lt;18 y) with bronchial asthma</p> <p><b>Intervention:</b> - acupuncture, electroacupuncture, laser acupuncture, or transcutaneous electrical nerve stimulation</p> <p><b>Vergleich:</b> - sham acupuncture (placebo, defined as acupoint[s] not considered related to asthma or no laser light emitted) - no acupuncture</p> <p><b>eingeschlossene Studien:</b> - RCTs</p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 7 Studien eingeschlossen (n= 410) - 4 traditional acupuncture/ 3 laser acupuncture <u>Karlson and Bennicke (2013)</u> - keine Scheinakupunktur als Vergleichsintervention - 10 sessions over 3 months in preschool-age children - reduction of symptoms (P = 0.0376) and ICS use (P = 0.0005) with acupuncture/acupressure vs. no acupuncture/acupressure at 3 months - effect was not sustained at a 12-month follow-up <u>Scheewe et al.(2011)</u> - keine Scheinakupunktur als Vergleichsintervention - 12 acupuncture sessions over 4 weeks (inpatient setting) vs. discussion group (nicht verblindet) - drug therapy maintained - medication use, symptoms, quality-of-life variables: no significant differences between groups - asthma-specific anxiety level: significant improvement</p> <p><u>Gruber et al. (Laser), Fung et al., Chow et al. (traditional)</u> - exercise-induced asthma - cross-over-Design - refrained from use of any medication before study - nur Lungenfunktion ausgewertet</p>	critically low	<p>3 Primärstudien eingeschlossen, die in 14615 ausgeschlossen wurden (wegen induced exacerbation): - Gruber - Chow - Fung &gt;&gt; alle exercise induced asthma <u>Nedeljković et al.</u> - laser acupuncture 10 sessions over 12 days - drug therapy maintained - Kontrollgruppe unklar - statistische Methoden nicht beschrieben, keine klinisch relevanten EP betrachtet <u>Stockert. et al</u> - in ID 14615 ausgeschlossen weil 2 Interventionen kombiniert getestet werden (Laser + probiotic drops)</p>
McCarney RW. Acupuncture for chronic asthma. Cochrane	2004	Akupunktur	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 08/2008</p> <p><b>Fragestellung:</b> - evaluate effectiveness of acupuncture for treatment of bronchial asthma</p> <p><b>Population/ Setting</b></p>	<p><b>Allgemeines</b> - 12 Studien (n= 350) - laser and needle acupuncture - All trials: sham comparison group.</p> <p><u>NEEDLE ACUPUNCTURE VERSUS SHAM NEEDLE</u></p>	low bis critically low	<p>zwar nur ein kritisches Kriterium nicht erfüllt, jedoch 4 weitere nicht erfüllt</p> <p>keine Subgruppenanalysen für Kinder verwendbar</p>



Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
Database Syst Rev 2004; 1(1):CD000008. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/1497394">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/1497394</a>			<p>Patients of any age with asthma</p> <p><b>Intervention</b> All adjunctive to asthma treatment: (1) in which needles were inserted at acupuncture points or other defined points for therapeutic purposes; or (2) in which defined acupuncture points were stimulated in another way (pressure, laser etc.). - duration of treatment &gt; 1 week</p> <p><b>Vergleich:</b> Placebo</p> <p><b>eingeschlossene Studien:</b> Randomised controlled trials</p>	<p><u>ACUPUNCTURE</u> <b>Subjective measurements</b> - overall well-being: RR: 1.13 (95% CI 0.51 to 2.51),<sup>12</sup> 74.1%, 2 Studien - QoL: 1 Studie, nur Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der Gruppen - Symptoms (measured separately in 4 studies): &gt; No significant differences between treatment and sham acupuncture were observed in 3 studies &gt; 1 Study reported a significant decrease in daily symptom score vs. placebo</p> <p><u>LASER ACUPUNCTURE VERSUS SHAM LASER ACUPUNCTURE</u> <b>Subjective measurements</b> 1 study did not detect a significant difference on symptom scores. 1 study did not detect a significant difference on symptom scores compared with baseline for both treatments</p> <p><u>Conclusion:</u> On the basis of this review, no recommendations could be made for the practice of acupuncture.</p>		
Zhang J. Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: A systematic review of randomized controlled trials. J Asthma 2012; 49(7):773-7. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/2287342">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/2287342</a>	2012	Akupunktur mit Laser	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 02/2012</p> <p><b>Fragestellung</b> evidence for or against effectiveness of laser acupuncture for childhood asthma</p> <p><b>Population/ Setting</b> - children (&lt; 18 y) with a history of asthma</p> <p><b>Intervention</b> - low level laser irradiation on acupuncture points or trigger points - concomitant treatments needed to be identical in both groups or treatment periods</p> <p><b>Vergleich</b> - 1x sham laser acupuncture - 2x routine drugs</p> <p><b>eingeschlossene Studien:</b> RCTs</p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 3 Studien (n= 176) - 1 Studie zu akutem Asthma eingeschlossen - 2 Studien: mildes-moderates Asthma</p> <p><b>Symptome:</b> 1 Studie, n= 32: keine Unterschiede im Vergleich zu sham acupuncture</p> <p>Ergebnisse der beiden anderen Studien kaum beurteilbar, weil keine klare Berichterstattung der Ergebnisse in den Primärstudien erfolgte</p> <p><b>Conclusion:</b> - No compelling evidence exists to suggest that laser acupuncture is (not) an effective treatment for childhood asthma.</p>	critically low	
Qutubuddin M. A Systematic Review of Controlled Tri-	2019	Homöopathie	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 08/2017</p> <p><b>Fragestellung</b> - systematically review the literature on homeopathy controlled clinical studies</p>	<p><b>Allgemeines</b> - 16 controlled trials, 12 observational studies - 6 were of complex homeopathy, 5 of individualized homeopathy, 3 of HIT, 2 of clinic homeopathy</p>	moderate	

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
als of Homeopathy in Bronchial Asthma. Complement Med Res 2019:1–7. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30893676">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30893676</a> .			of bronchial asthma published between 1980 and 2016 <b>Population/ Setting</b> - persistent chronic asthma <b>Intervention</b> - any form of homeopathy <b>Vergleich:</b> - Placebo <b>eingeschlossene Studien</b> - controlled trials (randomized, non-randomized, observational)	<b>tabellarische Darstellung der Ergebnisse in Tab. 4</b> (online supplement: <a href="https://karger.figshare.com/articles/Supplementary_Material_for_A_Systematic_Review_of_Controlled_Trials_of_Homeopathy_in_Bronchial_Asthma/7836929">https://karger.figshare.com/articles/Supplementary_Material_for_A_Systematic_Review_of_Controlled_Trials_of_Homeopathy_in_Bronchial_Asthma/7836929</a> )  <i>Summary:</i> <b>complex homeopathy:</b> all funded and yielded positive results, raising additional concerns <b>individualized homeopathy:</b> proof remained equivocal and inconclusive <b>HIT/ clinic homeopathy:</b> evidence to support techniques remained sparse  <i>Limitationen:</i> - wide variability and incompleteness in study reporting - high oder uncertain RoB - inadequacy of independent replications - small sample sizes - pooling inappropriate		
McCarney RW. Homeopathy for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1(1):CD000353. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/14973954">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/14973954</a> .	2004	Homöopathie	<b>Suchzeitraum:</b> bis 08/2007  <b>Fragestellung:</b> - evaluate the evidence for the efficacy of homeopathic interventions for the treatment of patients with stable chronic asthma. <b>Population/ Setting:</b> - Patients with stable chronic asthma or asthma-like symptoms <b>Intervention:</b> - homeopathically prepared remedies <b>Vergleich:</b> - k.A. <b>eingeschlossene Studien:</b> - Randomised or possibly randomised trials with observation periods of at least 1 week	<b>Allgemeines:</b> - 6 Studien eingeschlossen - 2 Kinder/ 4 Erwachsene - Intervention/ Placebo in allen Studien als Zusatz zur Standardtherapie  <u>Formula homeopathy versus placebo</u> <b>Symptoms</b> Reilly 1994: severity of symptoms quantified by a daily 100 mm VAS improved by 7.2 (SD 10.6) mm in the treatment group vs. deterioration by 7.8 (10.8) mm in placebo group. Lewith 2002: no significant difference between treatment and control neither after treatment nor at 15 weeks follow-up. <b>Exacerbations</b> - no significant difference was reported between the groups in terms of intensity, frequency and duration of exacerbations (1Studie, n=86) <u>Individualised homeopathy vs. placebo</u> <b>Symptome</b> White 2003: days-off school in the previous month: no statistically significant difference was reported. <b>Quality of life</b> White 2003: 95% CI of -3.98 to 6.62 for overall scores on the CAQ for the mean difference between treatment and control (not significant). <b>Adverse events</b>	low	

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
				White 2003: did not report significant differences between the two groups.		
Shergis JL. Herbal medicine for adults with asthma: A systematic review. J Asthma 2016; 53(6):650–9. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27172294">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27172294</a> .	2016	Phytotherapie	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 05/2014</p> <p><b>Fragestellung:</b> - provide an up-to-date analysis of evidence for use of herbal medicine for adult asthma - with focus on Chinese herbal medicine</p> <p><b>Population/ Setting:</b> - adults (participants aged 14-18y considered to be adult) - asthma diagnosed according GINA</p> <p><b>Intervention:</b> - oral herbal medicine (plants, animals, minerals or their parts) - combined with pharmacotherapy - ≥ 1 month</p> <p><b>Vergleich:</b> - Placebo or active control</p> <p><b>eingeschlossene Studien:</b> RCTs (parallel/cross-over design)</p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 29 Studien eingeschlossen - 3 Studien: Placebo-kontrolliert</p> <p><u>herbal medicines + pharmacotherapy vs. pharmacotherapy</u></p> <p><b>Asthmakontrolle:</b> - improvement after herbal medicines + pharmacotherapies, MD 2.47 points (95% CI 1.64; 3.29) (I<sup>2</sup>= 55%, 5 Studien, n= 561), didn't meet MCID of 3 points</p> <p><b>Acute exacerbation:</b> - reported in 2 studies: &gt; Over 9 months participants in intervention group had 2.20 fewer exacerbations compared with control (95% CI -2.70; -1.70) &gt; Over 1 year, exacerbations reduced; MD -1.20 (95% CI - 1.82; -0.58)</p> <p><b>Health related QoL</b> - 1 study: herbal medicine + pharmacotherapy was not different to pharmacotherapy alone, MD 2.22 points (95% CI -2,30, 6,74)</p> <p><u>herbal medicines + pharmacotherapy vs. placebo + pharmacotherapy</u> - nur Lungenfunktion berichtet</p>	critically low	
Arnold E. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1(1):CD005989. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254089">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254089</a> .	2008	Phytotherapie	<p><b>Suchzeitraum:</b> bis 02/2007</p> <p><b>Fragestellung</b> effectiveness of herbal therapies as a sole agent or in addition to pharmacological therapy in the management of chronic asthma.</p> <p><b>Population/ Setting</b> - Adults, children &gt;5 y - diagnosis of chronic asthma (all severities) - diagnosis confirmed on basis of symptoms and lung function assessment</p> <p><b>Intervention</b> - herbal medicine = plants or plant extracts - single or mixture of herbs given as sole agent or in addition to usual treatment</p> <p><b>Kontrolle:</b> Placebo</p> <p><b>eingeschlossene Studien</b></p>	<p><b>Allgemeines:</b> - 27 Studien eingeschlossen (Kinder: N= 6) - 21 verschiedene Interventionen</p> <p><b>Reduction in use of corticosteroids</b> eucalyptol as OCS sparing agent (1 study): - OCS at entry: 5-24 mg prednisolone/d - mean daily dose reduction of nearly 3 mg - longer-term follow-up necessary to establish sustainability beyond 12 weeks</p> <p><b>Symptoms and symptom scores</b> Boswellia, eucalyptol, ginger, pulmoflex, propolis, tylophora indica, Tj-96, Liu-Wei-Di-Huang-Wan, Shen-Ling-Bia- Shu-San, and Jai-Wei-Si-Jun-Zi-Tang: produced some improvement in patient's symptoms. - way in which symptoms were reported: vastly different. - issues with adequacy of blinding in trials - inconsistencies and poor quality of reporting in trials</p>	moderate	ausführliche narrative Darstellung der Ergebnisse der Einzelstudien im Review

Referenz	Jahr	Thema	Charakteristika	Ergebnisse	AMSTAR-II Score	Kommentar VT
			<p>Randomised or quasi-randomised controlled trials (RCTs) are included.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- taken by inhaling smoke excluded</li> <li>- chemicals extracted from a plant, or synthetic chemicals based on plant constituents (e.g. ephedrine from Ephedra sinica or atropine from Atropa belladonna)</li> </ul>	<p>does undermine validity of results</p> <p><b>Health related quality of life (QoL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ginkgo biloba and other unreported ingredients (1 study): no significant change in the AQLQ (0.42; 95% CI -0.09; 0.93), n= 32</li> </ul> <p><b>Adverse effects</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tylophora indica: more study than control subjects reported side effects after 1 week (RR 4.03 (95% CI 2.33; 6.95), 3 Studien, n= 428)</li> <li>- GI-side effects: Boswellia, Eucalyptol</li> <li>- Nausea and headache: TCM and Pyngogenol</li> </ul>		

### Von Autoren eingebrachte Literatur

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
<p>Ricklefs I. Use of complementary and alternative medicine in children with asthma. Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2018; 29(3):326–8. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29336063">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29336063</a>.</p>	<p><b>Ziel:</b> assess the use of CAM among children and adolescents diagnosed with asthma and to discover whether parents confer with their doctor about using CAM.</p> <p><b>Sudiendesign:</b> Querschnittsstudie/ Survey</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 6 and &lt;18 years</li> <li>- diagnosed with asthma by doctor according GINA</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pre-term delivery (&lt;37 weeks)</li> <li>- no active/passive understanding of German</li> <li>- inborn or perinatal pulmonary disease or airway malformation</li> <li>- oxygen therapy after birth for &gt; 24 h; and ventilator support or mechanical ventilation after birth.</li> </ul> <p><b>Erhebungsinstrumente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical examination performed by a doctor</li> <li>- standardized questionnaire: adapted from “The International Study of Asthma and Allergies in Childhood” [ISAAC]: to collect information on asthma status, respiratory and atopic symptoms, infections, sociodemographic variables, and use of medication over the past twelve months.</li> <li>- ung function test using spirometry/plethysmography</li> <li>- airway inflammation: FENO-measurement</li> <li>- asthma control status: based on GINA</li> </ul> <p><b>Statistik:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 163 children and parents invited</li> <li>- n = 147 asthmatics (response rate 90.2%; 63.1% males)</li> <li>- age 9.9 years; SD ± 4.4 years</li> </ul> <p><b>Use of CAM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 35 used CAM (23.8%; CAM+)</li> <li>- n = 112 did not (CAM–).</li> </ul> <p><b>Form der CAM (Mehrfachantwort möglich)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Classical homeopathy (n = 28/64 nominations; 43.8%)</li> <li>- Schüssler salts (n = 14; 21.9%)</li> <li>- osteopathy (n = 9; 14.1%)</li> <li>- bioresonance (n = 6; 9.4%)</li> <li>- acupuncture (n = 3; 4.7%),</li> <li>- traditional Chinese medicine (n = 2; 3.1%)</li> <li>- kinesiology (n = 1; 1.6%)</li> <li>- other non-specified CAMs (n = 1; 1.6%).</li> </ul> <p><b>Information an behandelnden Arzt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 54% (n = 19) talked with doctor about use of CAM</li> </ul> <p><b>Comparison between groups</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- no difference between the two groups with respect to age, gender, asthma control status, lung function, FENO, atopic comorbidity, or use of ICS.</li> <li>- parents of children who used CAM had a significantly higher level of education, more were of German descent.</li> </ul>	<p><b>Strobe</b> (<a href="https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cross-sectional.pdf">https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_cross-sectional.pdf</a>)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Title and abstract: n</li> <li>Background/ rationale: y</li> <li>Objectives: py</li> <li>Study design: y</li> <li>Setting: y</li> <li>Participants: y</li> <li>Variables: py</li> <li>Data sources/ Measurement: y</li> <li>Bias: py</li> <li>Study size: py</li> <li>Quantitative variables: n</li> <li>Statistical methods: a) y, b) na, c) n, d) na</li> <li>Participants: py</li> <li>Descriptive data: a) y, b) n</li> <li>Outcome data: y</li> <li>Main results: na</li> <li>&gt; nur deskriptive Auswertung erfolgt</li> <li>Other analyses: na</li> <li>Key results: y</li> <li>Limitations: y</li> <li>Interpretation: y</li> </ol>	<p>Publiziert als Letter to the editor</p>

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fisher's exact test for categorical data and Mann-Whitney U test were applied</li> <li>- P-values &lt;0.05 considered to be statistically significant.</li> </ul>	<p><b>Befragung von Pädiatern</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n = 45 pediatricians supported our study population of n = 147 asthmatics,</li> <li>- n = 21 (46.6%) responding to questionnaire.</li> <li>- estimated that an average of 26.6% of their patients with asthma used CAM, and 25.6% of patients talked to them about CAM use.</li> </ul>	<p>21. Generalisability: py 22. Funding: y</p>	
<p>Jolliffe DA. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. <i>Lancet Respir Med</i> 2017; 5(11):881–90. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986128">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986128</a></p>	<p><b>Fragestellung:</b> overall effectiveness of supplementation and determine whether effects of this intervention vary according to baseline vitamin D status</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients with asthma</li> <li>- if data on incidence of asthma exacerbation</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- supplementation with vitamin D3 or vitamin D2</li> </ul> <p><b>Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> </ul> <p><b>Studientypen:</b> RCTs</p> <p><b>prespecified subgroup analyses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline vitamin D status (serum 25[OH]D &lt;25 nmol/L vs ≥25 nmol/L),</li> <li>- age (&lt;16 vs ≥16 years)</li> <li>- ethnic or racial origin (African-American, Afro-Caribbean, or black African origin vs Asian origin vs white European origin vs other or mixed origin),</li> <li>- BMI (&lt;25 kg/m<sup>2</sup> vs ≥25 kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>- vitamin D dosing regimen (daily/ weekly without bolus dosing vs regimen including ≥1 bolus dose of ≥ 30 000 IU vitamin D)</li> <li>- dose size (daily equivalent &lt;2000 IU vs ≥2000 IU),</li> <li>- use of ICS vs not</li> </ul> <p><b>Exploratory subgroup analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50 nmol/L and 75 nmol/L cutoffs for baseline circulating 25(OH)D concentration</li> <li>- sex and study duration</li> </ul>	<p><b>Allgemeines:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 RCTs</li> <li>- participants of both sexes aged 1,6–85,0 y</li> <li>- 5 RCTs: n= 297 children</li> <li>- 2 RCTs: n= 658 adults</li> <li>- Baseline serum 25(OH)D concentrations in 6 RCTs</li> <li>- in 2 Studien: keine Exazerbationen, die systemische CS erforderten aufgetreten</li> </ul> <p><b>incidence of asthma exacerbation requiring treatment with systemic corticosteroids:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-step IPD meta-analysis: adjusted incidence RR [aIRR] 0,74 (95% CI 0,56–0,97; n=955 ,7studies, high quality).</li> <li>- 2-step IPD meta-analysis: (aIRR 0,69, 0,52–0,92, heterogeneity=0,56; n= 719, 4 studies).</li> <li>&gt; jeweils zugunsten Supplementierung</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline circulating 25(OH)D of less than 25 nmol/L (aIRR 0,33, 95% CI 0, 11–0, 98; n= 92, 3 studies).</li> <li>- baseline 25(OH)D of 25 nmol/L or higher: aIRR 0,77, 0,58–1,03; n= 764, 6 studies)</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <p>risk of having at least one SAE of any cause (Vitamin D vs. Placebo): 20/475 (4%) vs. 22/480 (5%); adjusted OR 0,87 (0,46–1,63)</p> <p>Hypercalcaemia, Renal stones, Death due to asthma exacerbation: jeweils keine Events in beiden Gruppen</p>	<p>AMSTAR-II-Score: low Quality</p>	<p>Metaanalyse von Individualdaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arbeitsgruppe stimmt partiell mit der des CR überein</li> <li>- insgesamt 3 Primärstudien weniger eingeschlossen als in CR</li> <li>- für Endpunkt Exazerbationen, die systemische CS erfordern, jedoch Individualdaten aus drei Studien mehr herangezogen als in CR</li> </ul>

Zitat	Charakteristika	Ergebnisse	Methodische Bewertung	Kommentar
Worth H. Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind trial. J Asthma. 2012 Oct;49(8):849-53.	<p><b>Fragestellung:</b> to investigate the therapeutic effects of cineole in a real life population of asthmatics</p> <p><b>Design:</b> randomized, placebo-controlled, multicenter study</p> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18-65 y</li> <li>- history of asthma &gt; 2 years</li> <li>- diagnosis of asthma confirmed according to current GINA and the German Airway League</li> <li>- controlled since at least 2 weeks prior to onset of study</li> <li>- reversibility of airflow obstruction after inhalation of <math>\beta</math>-agonists (at least 200 <math>\mu</math>g Salbutamol or equivalent), and of at least 15% and more than 200 ml in FEV1</li> <li>- excluded if they had severe medical conditions (such as bronchial carcinoma, myocardial infarction, alcoholism, and heart failure), or if they were not under the control of their physician for at least 2 weeks.</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x/d 2 Kapseln Cineole (100mg) als begleitende Therapie</li> </ul> <p><b>Vergleich:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3x/d 2 Kapseln Placebo als begleitende Therapie</li> </ul>	<p>Death due to any cause: 1/475 (&lt;1%) in Interventionsgruppe (Tod im Straßenverkehr)</p> <p><b>Allgemeines:</b> n= 247</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mean age at entry: 52.3 (Interventionsgruppe) and 53.5 years</li> <li>- mean duration of asthma condition: 14.7 (Interventionsgruppe) and 15.3 years,</li> <li>- medication balanced between groups</li> <li>- medication generally not changed during treatment period, except in occurrence of exacerbations</li> </ul> <p><b>Primäre Endpunkte</b> (after 6 months treatment)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mean increase of FEV1 was 0.31l in cineole group, and 0.20l in placebo group</li> <li>- amelioration of sum of all scores of nocturnal asthma was 3.1 (<math>\pm</math>3,8) (Intervention) vs. 5.2 (<math>\pm</math>8,1), (je höher, desto schlechter)</li> <li>- AQLQ was also found to have decreased from 5.2 (<math>\pm</math>8,1) (Intervention) to 2.6 (<math>\pm</math>8,1).</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Placebo group:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 adverse events not related to the study medication,</li> <li>- 6 interpreted as being related to an intolerance of the study medication (i.e., itching, diarrhea, cough, urticaria, and heartburn).</li> </ul> <p>Intervention group:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 adverse events reported as not being related to the study medication.</li> <li>- 4 patients showed signs of nausea, stomach ache, and heartburn, which were interpreted as being related to the study medication.</li> </ul> <p>- no notable difference between the 2 treatment groups. - high level of compliance was noted among all patients throughout the 6-month treatment period.</p>	<p><b>RoB-Tool</b> (niedriges, hohes, unklares Risiko)</p> <p><u>Selektionsbias</u></p> <p>Generierung der Randomisierungssequenz: niedrig Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit d. Gruppenteilung: unklar</p> <p><u>Performancebias</u></p> <p>Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung: niedrig</p> <p><u>Detektionsbias</u></p> <p>Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung (primärer EP): unklar</p> <p><u>Attritionbias</u></p> <p>Fehlende Daten bei Endpunkterhebung (primärer EP): niedrig</p> <p><u>Reporting bias</u></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung (primärer EP): unklar (kein Protokoll vorhanden)</p>	

## Anhang 15 Evidenztabelle Medikamentöse Therapie, 4. Auflage

### Anhang 15.1 Dupilumab

#### Randomisiert kontrollierte Studien

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
<p>Castro M. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(26):2486–96.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217</a>.</p>	<p><b>LIBERTY ASTHMA QUEST</b></p> <p><b>Studiendesign:</b> - multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group - 2:2:1:1 ratio</p> <p><b>Population:</b> - ≥ 12 years - persistent asthma for ≥ 12 months - uncontrolled moderate-to-severe asthma</p> <p><b>Einschlusskriterien (weitere siehe Protokoll 155/396)</b> - treatment with medium-to-high-dose ICS + up to 2 controller - FEV1 predicted pre bronchodilator: &gt;18y: ≤80%; 12-17y: ≤90% - FEV1 reversibility ≥ 12% and 200 ml - ACQ-5-Score ≥ 1.5 - worsening of asthma in previous year (hospitalization, emergency medical care or treatment with systemic CS ≥ 3d)</p> <p><b>Ausschlusskriterien: (weitere siehe Protokoll 156/396)</b> - severe asthma exacerbation (emergency treatment, hospitalization, treatment with systemic CS (1 Mo vor Screening bis inkl. Baseline Visit) - Current smoker or cessation of smoking 6 months &lt; Visit 1 - Previous smoker (&gt;10 pack-years) - Non-compliance with use of background therapy during screening period (recorded on electronic diary)</p> <p>Studienzeitraum: <b>Intervention:</b> - add-on subcutaneous dupilumab every 2 weeks</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika</b> - ITT-Population: n = 1902 - Patienten &lt; 18 J: n = 107 (5,6%)</p> <p><b>Effektivität</b> <u>Primäre Endpunkte:</u> <i>1. adjusted annualized rate of severe exacerbation events during the 52-week placebo-controlled treatment period:</i> 200 mg Dupilumab vs. Placebo: RR 0,523 (95% KI 0,413; 0,662) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: RR 0,540 (95% KI 0,430; 0,680)</p> <p><u>Subgruppenanalysen Adjusted annualized rate of severe asthma exacerbations</u> <b>1. Baseline-Eosinophilenzahl im Blut:</b> <i>200 mg Dupilumab vs. Placebo:</i> ≥ 300 cells/mm<sup>3</sup>: RR 0,34 (95% KI 0,24; 0,48) ≥ 150 to &lt;300 cells/mm<sup>3</sup>: RR 0.64 (0.41; 1.02) &lt;150 cells/mm<sup>3</sup>: RR 0.93 (0.58–1.47) <i>300 mg Dupilumab vs. Placebo:</i> ≥ 300 cells/mm<sup>3</sup>: RR 0,33 (95% KI 0,23; 0,45) ≥ 150 to &lt;300 cells/mm<sup>3</sup>: RR 0.56 (0.35–0.89) &lt;150 cells/mm<sup>3</sup>: RR 1.15 (0.75–1.77)</p> <p><b>2. Baseline-FeNO:</b> <i>200 mg Dupilumab vs. Placebo:</i> ≥ 50 ppb: RR 0.31 (0.18–0.52) ≥ 25 to &lt;50 ppb: RR 0.39 (0.24–0.62) &lt; 25 ppb: RR 0.75 (0.54–1.05) <i>300 mg Dupilumab vs. Placebo:</i> ≥ 50 ppb: RR 0.31 (0.19–0.49) ≥ 25 to &lt;50 ppb: RR 0.44 (0.28–0.69) &lt; 25 ppb: RR 0.79 (0.57–1.10)</p> <p><u>weitere Ergebnisse (not part of hierarchical testing; not multiplicity controlled)</u></p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: niedrig Allocation concealment: niedrig</p> <p>Kommentar: - interactive voice–Web response (stratified according age (18), peripheral-blood eosinophil count (300), ICS-dose (medium/high), country - pre-filled syringes: treatments identical and indistinguishable, labeled with treatment kit number. - kit number list generated by Sanofi</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedrig</p> <p>Kommentar: identically matched 2 mL or 1.14 mL pre-filled syringes</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: niedrig</p> <p>Kommentar: patients, Investigators, study site personnel will not have access to randomization</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: niedrig Kommentar: CONSORT-Diagramm, 1434 patients completed the 52-week intervention period, 235 had treatment ongoing, 228 discontinued the intervention (Flussdiagramm siehe Suppl. S. 21/59)</p> <p>ITT-Analyse: niedrig Kommentar:</p>	<p>- Injektion durch Patienten (ab der 6. Injektion auch ohne Aufsicht)</p> <p>- Safety-Population: all patients exposed to study medication, regardless of amount of treatment - safety analyses: conducted according to treatment patients actually received</p> <p>2. Primärer Endpunkt: absolute change from baseline in pre-bronchodilator FEV1 at Week 12: in Auftakt-sitzung nicht als klinisch kritisch bewertet</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>- dose of 200 mg (loading dose, 400 mg) - dose of 300 mg (loading dose, 600 mg)</p> <p><b>Vergleich:</b> - matched-volume placebo (1.14 ml or 2.00 ml)</p> <p><b>Co-Medikation während der Intervention:</b> - controller medication(s): dose and regimen should not be changed - transient increase in dose of ICS allowed per investigator's guidance (recorded in eDiary) - reliever medication not dispensed or supplied by sponsor</p> <p><b>Follow-up :</b> - screening:4 weeks - intervention: 52-week - postintervention follow up: 12-week</p> <p><b>Definitionen und Messmethoden</b> 2 types of asthma exacerbation events defined: -severe asthma exacerbation (emergency treatment, hospitalization, treatment with systemic CS ≥ 3d) - loss of asthma control (LOAC) event during study (Definition siehe Protokoll S. 169/396)</p> <p><b>Statistik:</b> - hierarchical testing procedure applied at a 2-sided 5% significant level, ie, each hypothesis will be formally tested only if the preceding one is significant at the 5% level. - If both doses are significant for both primary endpoints, a selective set of secondary endpoints will be tested following a hierarchical testing procedure at a 2-sided 5% significant level. - list of secondary endpoints to be tested in the hierarchical order will be specified in SAP - overall familywise error rate will be strongly controlled at a 2-sided 5% level for all tested endpoints across dose groups.</p>	<p><i>Change from baseline in ACQ-5 score at Week 2:</i> 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.34 (95% KI -0.46; -0.22) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.31 (95% KI -0.42; -0.19)</p> <p><i>Change from baseline in ACQ-5 score at Week 52:</i> 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.39 (95% KI -0.53; -0.25) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD -0.22 (95% KI -0.36 to -0.08) &gt;&gt; lower with dupilumab (= better asthma control)</p> <p><i>Change from baseline in AQLQ global score at Week 24</i> 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,20 (95% KI 0,06; 0,34) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,15 (95% KI 0,01; 0,28)</p> <p><i>Change from baseline in AQLQ global score at Week 52</i> 200 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,29 (95% KI 0,15; 0,44) 300 mg Dupilumab vs. Placebo: LSMD 0,26 (95% KI 0,12; 0,40) &gt;&gt; dupilumab showed benefits over matched placebo</p> <p><b>Sicherheit</b> combined dupilumab group (n= 1263) vs. combined placebo group (n= 634) - any adverse events: Intervention 81,0% vs. Placebo 83,1% - Any serious adverse event: Intervention 8.2% vs. Placebo 8.4% - AE leading to death: Intervention 0,4% vs. Placebo 0,5% &gt; deaths considered by investigator to be unrelated to intervention (siehe App. ab S. 10/59) - AE leading to perm. discontinuation: Intervention 5,0% vs. Placebo 4,6% ausgewählte AE (siehe auch Tab 2, Publikation): - Viral upper respiratory tract infection: Intervention 18,2% vs. Placebo 19,6% - Bronchitis: Intervention 11,4 % vs. Placebo 14,0% - Injection-site reaction: Intervention 16,8 % vs. Placebo 7,9%</p>	<p>ITT= all randomized population analyzed according to treatment group allocated</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar</p> <p>Kommentar: FEV1 nach 12 Wo: ist in Publikation primärer EP, in Protokoll key secondary EP</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: niedrig Kommentar: siehe Tab.1 in Publikation und S. 30/59 Appendix Interessenkonflikte/ Sponsoring: Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals</p>	



Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
		- conjunctivitis: Intervention 2.3% vs. Placebo 3.3%		
<p>Rabe KF. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med 2018; 378(26):2475–85.</p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224</a>.</p>	<p><b>LIBERTY ASTHMA VENTURE</b></p> <p><b>Studiendesign:</b> - international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-III-trial - 1:1 randomization: adjusted by OCS-dose (10 mg/day), country</p> <p><b>Population:</b> - ≥ 12 years - physician-diagnosed asthma for ≥ 1 year - OCS-dependent severe asthma in previous 6 months</p> <p><b>ausgewählte Einschlusskriterien</b> (weitere siehe App. S. 5/34): - 4 weeks before screening: treatment had to include high-dose ICS + up to 2 controllers for ≥ 3 months - FEV1 predicted pre bronchodilator: &gt;18y: ≤80%; 12-17y: ≤90% - FEV1 reversibility ≥ 12% and 200 ml</p> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien</b> (weitere siehe App. S. 6/34): - deterioration of asthma (emergency treatment or hospitalization within 4 weeks of screening Visit 1) - Current smoker or cessation of smoking 6 months &lt; Visit 1 - Previous smoker (&gt;10 pack-years)</p> <p><b>Intervention:</b> - Dupilumab at a dose of 300 mg, after the receipt of a 600-mg loading dose on day 1) every 2 weeks</p> <p><b>Vergleich:</b> - matched placebo</p> <p><b>Follow-up:</b> <u>intervention period:</u> 24 weeks 1. induction period: 4 weeks (adjusted OCS-dose continued) 2. period of reduction in OCS-use: 16-weeks (adjusted down every 4 weeks) &gt;&gt; lowest optimized OCS dose a patient can tolerate</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika</b> - n = 210 - Alter: 51,3 (SD 12,6) Jahre (k. A. über Anzahl der &lt; 18-Jährigen) - Age at asthma onset: 31.4 (SD 17.6) Jahre - Time since first diagnosis of asthma: 19.95 (SD 13.90) - Former smoker — no. (%): Placebo 17 (15.9) vs. Dupi: 24 (23.3)</p> <p><b>Effektivität</b> <u>primary efficacy end point</u> percentage reduction in the OCS-dose from baseline to week 24 while asthma control was maintained: Dupilumab (-70.1±4.9%) vs. placebo (-41.9±4.6%); LSMD -28.2 (95% KI -40,7; -15,8)</p> <p><u>Subgruppenanalysen: percentage reduction in the OCS-dose</u></p> <p>1. Basline Blood Eosinophil ≥ 300 cells/mm<sup>3</sup>: LSMD -36.8 (-54.7; -18.9) &lt; 300 cells/mm<sup>3</sup>: LSMD -21.3 (-38.8; -3.9) ≥ 150 cells/mm<sup>3</sup>: LSMD -29.4 (-43.1; -15.7) &lt; 150 cells/mm<sup>3</sup>: LSMD -26.9 (-54.5; 0.7)</p> <p>2. Basline FeNO &lt;25 ppb: LSMD -17.27 (38.16; -3.62) ≥25 to &lt;50 ppb: LSMD -38.31 (-61.78; -14.84) ≥50 ppb: LSMD -33.64 (-53.61; -13.67)</p> <p><u>Key secondary endpoints:</u> Proportion of patients with ≥50% reduction in OCS dose at Week 24: Dupilumab n=82 (79.6%) vs. placebo n=57 (53.3%); OR 3,98 (95% KI 2,06; 7,67) Proportion of patients with OCS reduced to &lt;5 mg/day at Week 24 Dupilumab n=74 (71,8%) vs. placebo n=40 (37,4%); OR 4.48 (95% KI 2,39; 8,39)</p> <p><u>weitere Ergebnisse (not controlled for multiplicity)</u> Adjusted annualized rate of severe exacerbation events during the 24-week treatment period:</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: niedrig Allocation concealment: niedrig Kommentar: interactive voice-Web response technology. randomized treatment kit number list will be generated centrally by Sanofi. investigational product (dupilumab or placebo) will be packaged in accordance with list</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: niedrig Kommentar: identically matched 2 ml prefilled syringes</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: niedrig Kommentar: patients, Investigators and study site personnel will not have access to the randomization</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: niedrig Kommentar: CONSORT-Diagramm, wenige Drop outs, Gründe berichtet und ausgeglichen ITT-Analyse: niedrig Kommentar: Efficacy analyses were performed in the ITT-population (included all the patients who underwent randomization)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: im Suppl. (S.15/34) mehr key secondary endpoints berichtet als im Protokoll (S. 175/321)</p>	<p>- patients allowed to self-inject IMP at home after 5 injections at the investigational site</p> <p>- safety population: patients who received ≥ 1 dose or a partial dose of dupilumab or placebo; data analyzed according to the regimen received</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>without experiencing any of following criteria: - Increase in ACQ-5 of <math>\geq 0.5</math> from last ACQ-5 score recorded in e-diary - Severe asthma exacerbation - Clinically significant event, based on investigator judgment that requires treatment by OCS dose adjustment 3. maintainace period: 4 weeks (OCS-dose continued: No dose adjustments allowed beyond week 20 except for safety reasons) <u>evaluation period</u>: 12 weeks</p> <p><b>Studienzeitraum</b> <b>Definitionen und Messmethoden</b> severe asthma exacerbation: systemic CS for <math>\geq 3</math> days (<math>\geq</math> double the dose currently used) and/or Hospitalization or ER visit because of asthma requiring intervention with a systemic CS treatment (<math>\geq</math> double the dose currently used) <b>Statistik:</b> - primary endpoint: tested at a 2-sided 0.05 significance level - multiplicity control approach: pre-specified hierarchical order for key secondary endpoints (siehe App. S. 8/34) - other efficacy endpoints were not controlled for multiplicity</p>	<p>Dupilumab vs placebo RR 0.407 (95% KI 0.263; 0.630) <u>Subgruppenanalysen</u> - not controlled for multiplicity - dupilumab treatment was associated with a greater reduction in the dose of OCS than was placebo, regardless of the baseline blood eosinophil count (Figure 2, S. 7/11 Publikation) <b>Sicherheit Placebo Group</b> (N = 107) vs. Dupilumab Group (N = 103) - Any adverse event: n= 69 (64%) vs. n=64 (62%) - Any serious adverse event n=6 (6%) vs. n=9 (9%) - Any adverse event leading to death: 0 in beiden Gruppen - Any adverse event leading to permanent discontinuation: n=4 (4%) vs. n=1 (1%) - Viral upper respiratory tract infection n=19 (18%) vs. n=9 (9%) - Eosinophilia: n=1 (1%) vs. n=14 (14%) - Injection-site reaction n=4 (4%) vs. n=9 (9%) - <math>\geq 1</math> measurement of blood eosinophil count <math>&gt;3000</math> cells/mm<sup>3</sup>: n=1 (1%) vs. n=13 (13%)</p>	<p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen, S. 5/11 Publikation Interessenkonflikte/ Sponsoring: Funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals</p>	

### Phase-II-Studien

Referenz	Auszug des Abstracts	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
Wenzel S. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: A randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016;	<p><b>Objective:</b> - assess the efficacy and safety of dupilumab as add-on therapy in patients with uncontrolled persistent asthma on medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist, irrespective of baseline eosinophil count.</p> <p><b>Studientyp:</b> - randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pivotal phase 2b clinical trial</p> <p><b>Population:</b> - Adults (<math>\geq 18</math> y) with an asthma diagnosis for <math>\geq 12</math> months or more - medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: centralised treatment allocation system; interactive voice response system or an interactive web response system. randomisation was stratified by central laboratory blood eosinophil count at screening (<math>\geq 300</math> eosinophils/<math>\mu</math>L, 200–299 eosinophils/<math>\mu</math>L, and <math>&lt;200</math> eosinophils/<math>\mu</math>L) and by country.</p>	<p>Phase-IIb-Studie Dosisfindungsstudie</p> <p>Zurückgestellt: - da Phase-III mit 1902 Patienten vorliegt - primärer EP nicht klinisch kritisch bewertet</p>

Referenz	Auszug des Abstracts	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
388(10039):31–44. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130691">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130691</a> .	<p><b>Intervention/ Kontrolle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomly assigned (1:1:1:1:1) to s.c. dupilumab 200 mg or 300 mg every 2 weeks or every 4 weeks, or placebo, over a 24-week period.</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- primary: change from baseline at week 12 in FEV1 in L in patients with baseline blood eosinophil counts of <math>\geq 300</math> eosinophils per <math>\mu\text{L}</math> assessed in the ITT-population.</li> <li>- Safety: assessed in all patients that received <math>\geq 1</math> dose or part of a dose of study drug.</li> </ul> <p><b>FINDINGS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n= 769 (158 in placebo; 611 in dupilumab groups) received <math>\geq 1</math> dose of study drug.</li> <li>- subgroup with <math>\geq 300</math> eosinophils per <math>\mu\text{L}</math>: greatest increases (200 mg every 2 weeks, <math>p=0.0008</math>; 300 mg every 2 weeks, <math>p=0.0063</math>) in FEV1 compared with placebo were observed at week 12 with doses every 2 weeks in the 300 mg group (mean change 0.39 L [SE 0.05]; MD 0.21 [95% CI 0.06-0.36; <math>p=0.0063</math>]) and in the 200 mg group (mean change 0.43 L [SE 0.05]; MD 0.26 [0.11-0.40; <math>p=0.0008</math>]) compared with placebo (0.18 L [SE 0.05]).</li> <li>- Similar increases observed in overall population and in <math>&lt; 300</math> eosinophils/<math>\mu\text{L}</math> subgroup (overall population: 200 mg every 2 weeks, <math>p&lt;0.0001</math>; 300 mg every 2 weeks, <math>p&lt;0.0001</math>; <math>&lt;300</math> eosinophils/<math>\mu\text{L}</math>: 200 mg every 2 weeks, <math>p=0.0034</math>; 300 mg every 2 weeks, <math>p=0.0086</math>), and were maintained to week 24.</li> <li>- dupilumab every 2 weeks produced greatest reductions in annualised rates of exacerbation in overall population (70-70.5%), subgroup with <math>\geq 300</math> eosinophils/ <math>\mu\text{L}</math> (71.2-80.7%), and subgroup with <math>&lt; 300</math> eosinophils/<math>\mu\text{L}</math> (59.9-67.6%).</li> <li>- most common adverse events with dupilumab compared with placebo were upper respiratory tract infections (33-41% vs 35%) and injection-site reactions (13-26% vs 13%).</li> </ul>	<p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: gering Kommentar: 5 mL identical vials containing a deliverable volume of 2 mL, with either 150 mg/mL solution (300 mg dose/2 mL) or 100 mg/mL solution (200 mg dose/2 mL).</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: gering Kommentar: Study patients, investigators, and site personnel remained masked to study treatment.</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: gering Kommentar: Drop out und Gründe berichtet, ausgeglichen ITT-Analyse: high Kommentar: modified ITT (min. 1 Behandlung nötig)</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: diverse Protokolländerungen an Endpunkten</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: gering Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi -Genzyme and Regeneron Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 174 study sites across 16 countries or regions.</li> <li>- NCT01854047</li> </ul> <p>FUNDING: Sanofi-Genzyme and Regeneron Pharmaceuticals.</p>
Wenzel S. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013; 368(26):2455–66. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688323">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688323</a> .	<p><b>OBJECTIVE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluate the efficacy and safety of dupilumab (SAR231893/REGN668), a fully human monoclonal antibody to the alpha subunit of the interleukin-4 receptor, in patients with persistent, moderate-to-severe asthma and elevated eosinophil levels.</li> </ul> <p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients with persistent, moderate-to-severe asthma and</li> <li>- blood eosinophil count of <math>\geq 300</math> cells/microliter or a sputum eosinophil level of <math>\geq 3\%</math></li> <li>- used medium-dose to high-dose ICS +LABAs</li> </ul> <p><b>Intervention/ Kontrolle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dupilumab (300 mg) or placebo s.c. once weekly.</li> <li>- instructed to discontinue LABAs at week 4 and to taper and discontinue ICS during weeks 6 through 9.</li> </ul>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: randomized treatment kit number list will be generated centrally by sanofi-aventis: Interactive Voice Response System/Interactive Web Response</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: gering Kommentar: supplied as a single vial packed in a box. Both vial and box will be labeled with a double-blind label</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: gering</p>	<p>Phase-IIa-Studie n= 104</p> <p>zurückgestellt, da Phase-III mit 1902 Patienten vorliegt</p>

Referenz	Auszug des Abstracts	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>- Patients received study drug for 12 weeks or until a protocol-defined asthma exacerbation occurred.</p> <p>- primary end point was the occurrence of an asthma exacerbation;</p> <p><b>RESULTS:</b></p> <p>- n= 52 patients were assigned to the dupilumab group, and 52 patients were assigned to the placebo group.</p> <p>- Baseline characteristics similar in two groups.</p> <p>- 3 patients had an asthma exacerbation with dupilumab (6%) versus 23 with placebo (44%), corresponding to an 87% reduction with dupilumab (OR, 0.08; 95% CI, 0.02 to 0.28; P&lt;0.001).</p> <p>- improvements observed for most measures of lung function and asthma control.</p> <p>- Injection-site reactions, nasopharyngitis, nausea, and headache occurred more frequently with dupilumab than with placebo.</p>	<p>Kommentar:study team completely blinded</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: gering Kommentar: Dropt out und Gründe beschrieben, ITT-Analyse: gering Kommentar: zwar modified ITT (min. 1 Behandlung nötig), aber alle randomisierten Pat. erhielten Medikation</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Protokolländerungen an Endpunkten</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: gering Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals</p>	

#### Ergebnis der Datenbank Clinicaltrials.gov

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool: hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
NCT02573233. Evaluation of Dupilumab's Effects on Airway Inflammation in Patients With Asthma	<p><b>EXPEDITION</b> Phase IIa</p> <p><b>Studiendesign:</b> multicenter, exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study</p> <p><b>Population</b> - 18 - 65 Years - physician diagnosis of persistent asthma for ≥12 months.</p> <p><b>Intervention:</b> Dupilumab: 150 mg/mL in pre-filled syringe to deliver 300 mg in 2 mL.</p> <p><b>Vergleich:</b> Placebo: Pre-filled syringe to deliver 2 mL</p> <p><b>ausgewählte Einschlusskriterien</b> - treatment with medium to high dose ICS + LABA for ≥ 3 months with a stable dose ≥1 month prior to Visit 1 (Screening Visit).</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> n= 42, bis auf Eosinophile ausgeglichen (Placebo: 12.97 (9.91 to 21.24) vs. Dubi: 34.96 (10.07 to 263.75))</p> <p><u>Placebo (n= 22)vs. Dupilumab (n= 20):</u> <b>Any Treatment Emergent Adverse Events:</b> 17 (77,3%) vs. 15 (75%)</p> <p><b>Any treatment emergent SAE:</b> 0 vs. 1 (5%)</p> <p><b>All-Cause Mortality:</b> jeweils 0</p> <p><b>Injection Site Erythema:</b> 2 (9,09%) vs. 3 (15%)</p> <p><b>Nasopharyngitis:</b> 4 (18,18%) vs. 2 (10%)</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: The randomized treatment kit number list will be generated by Sanofi (centralized treatment allocation system)</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: gering Kommentar: identically matched 2.25 mL pre-filled syringes. To protect blind, each treatment kit of 2.25 mL (dupilumab / placebo) glass pre-filled syringes.</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: gering Kommentar: Study patients, Investigators, and study site personnel will not have access to the randomization</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: gering Kommentar: keine Drop-outs</p>	<p>- sehr kleine Fallzahl</p> <p>- in Studie betrachtete Endpunkte größtenteils nicht als klinisch kritisch von LL-Gruppe bewertet</p> <p>Extraktion von relevanten EP</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool: hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- third asthma controller for <math>\geq 3</math> months with a stable dose <math>\geq 1</math> month prior Visit 1 allowed.</li> <li>- Pre-bronchodilator FEV1 55-85% of predicted normal</li> </ul> <p><b>Ausgewählte Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- asthma exacerbation resulted in emergency treatment, hospitalization due to asthma, or treatment with systemic steroids at any time from 1 month prior to Visit 1</li> <li>- Previous (smoking history <math>&gt;10</math> pack-years) or current smoker (within 6 months prior Visit 1).</li> </ul>		<p>ITT-Analyse: gering Kommentar: für primären EP angewandt</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Publikation liegt noch nicht vor</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: gering Kommentar: weitestgehend ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: Sanofi + Regeneron Pharmaceuticals</p>	

### Sicherheitshinweise

Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
Akinlade B. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. Br J Dermatol 2019. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30851191">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30851191</a> .	2019	<p><b>BACKGROUND:</b> Dupilumab, which blocks the shared receptor component for interleukin (IL)-4 and IL-13, is approved for inadequately-controlled moderate-to-severe atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe eosinophilic or oral corticosteroid-dependent asthma. AD trials reported increased conjunctivitis incidence for dupilumab vs. placebo.</p> <p><b>OBJECTIVES:</b> To further characterise conjunctivitis occurrence and risk factors in dupilumab clinical trials.</p> <p><b>Methods</b> We evaluated randomised placebo-controlled trials of dupilumab in AD (n=2629), asthma (n=2876), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) (n=60), and eosinophilic esophagitis (EoE) (n=47).</p> <p><b>RESULTS:</b> In most AD trials, dupilumab-treated patients had higher conjunctivitis incidence than placebo controls. Higher baseline AD severity and previous conjunctivitis history were associated with increased conjunctivitis incidence. Conjunctivitis was mostly mild to moderate. Most cases recovered/resolved during the treatment period; 2 patients permanently discontinued dupilumab due to conjunctivitis/keratitis. Common treatments included ophthalmic corticosteroids, antibiotics, and anti-histamines/mast cell stabilisers. Most cases were diagnosed by investigators. In asthma and CRSwNP trials, conjunctivitis incidence was lower for both dupilumab and placebo than in AD trials; dupilumab did not increase incidence vs. placebo. In the EoE trial, no patients had conjunctivitis.</p> <p><b>CONCLUSIONS:</b> Conjunctivitis was more frequent with dupilumab treatment in most AD trials. In dupilumab trials in other type 2 diseases, incidence of conjunctivitis was overall very low, and was similar for dupilumab and placebo. In AD, conjunctivitis incidence was associated with AD severity and prior history of conjunctivitis. The aetiology and treatment of conjunctivitis in dupilumab-treated patients require further study. This article is protected by copyright. All rights reserved.</p>	Sicherheitshinweis

### Post-hoc Subgruppenanalysen

Nr.	Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
29304	Corren J. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2019; 122(1):41-49.e2. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138668">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30138668</a> .	2019	<p><b>BACKGROUND:</b> In a pivotal, phase 2b study (NCT01854047) in patients with uncontrolled persistent asthma, despite using medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta2 agonists, dupilumab improved lung function, reduced severe exacerbations, and showed an acceptable safety profile.</p> <p><b>OBJECTIVE:</b> To assess the impact of dupilumab on asthma control, symptoms, quality of life (QoL), and productivity.</p> <p><b>METHODS:</b> Data are shown for the intention-to-treat population receiving dupilumab 200/300 mg every 2 weeks (doses being assessed in phase 3; NCT02414854), or placebo. Predefined analyses of total scores were conducted at week 24 for the 5-item Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), patient-reported morning/evening (AM/PM) asthma symptoms, Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), and asthma-related productivity loss. Responder rate analyses for these measures, subgroup analyses by baseline characteristics, and asthma-related productivity loss analyses were conducted post hoc.</p> <p><b>RESULTS:</b> Data from 465 patients were analyzed (158 placebo; 307 dupilumab). Both dupilumab doses significantly improved scores through week 24 (all outcomes, overall population). The proportion of patients meeting or exceeding the minimal clinically important difference for the overall population were significantly greater vs placebo (<math>P &lt; .05</math>) for ACQ-5 (range, 72.6%-76.7% vs 61.4%), for AM/PM asthma symptoms score (48.7%-54.1% vs 34.2% and 52.7%-53.5% vs 34.2%, respectively) and for AQLQ (64.0%-65.0% vs 51.3%). The effect of dupilumab was consistent across most subgroups. Productivity loss was significantly higher in placebo- vs dupilumab-treated patients (<math>P &lt; .0001</math>).</p> <p><b>CONCLUSION:</b> Dupilumab produced significant, clinically meaningful improvements in asthma control, symptoms, QoL, and productivity. REGISTRATION: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01854047.</p>	Post-hoc Subgruppe
29307	Weinstein SF. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2018; 142(1):171-177.e1. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355679">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355679</a> .	2018	<p><b>BACKGROUND:</b> Dupilumab, an anti-IL-4 receptor alpha mAb, inhibits IL-4/IL-13 signaling, key drivers of type 2/TH2 immune diseases (eg, atopic/allergic disease). In a pivotal, phase 2b study (NCT01854047), dupilumab reduced severe exacerbations, improved lung function and quality of life, and was generally well tolerated in patients with uncontrolled persistent asthma despite using medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus long-acting beta2-agonists.</p> <p><b>OBJECTIVE:</b> To examine dupilumab's effect on the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) total score and its allergic rhinitis (AR)-associated items in asthma patients with comorbid perennial allergic rhinitis (PAR).</p> <p><b>METHODS:</b> A post hoc analysis reporting data from the phase 2b study for the 200 and 300 mg every 2 week (q2w) doses under investigation in phase 3 (NCT02414854) was carried out. PAR was defined at study entry as a specific response to typical perennial antigens (IgE <math>\geq 0.35</math> Ku/L).</p> <p><b>RESULTS:</b> Overall, 241 (61%) patients had PAR. In asthma patients with PAR, dupilumab 300 mg q2w versus placebo significantly improved SNOT-22 total score (least squares mean difference, -5.98; 95% CI, -10.45 to -1.51; <math>P = .009</math>) and all 4 AR-associated symptoms evaluated (nasal blockage, -0.60; 95% CI, -0.96 to -0.25; runny nose, -0.67; 95% CI, -1.04 to -0.31; sneezing, -0.55; 95% CI, -0.89 to -0.21; postnasal discharge, -0.49; 95% CI, -0.83 to -0.16; all <math>P &lt; .01</math>). Dupilumab 200 mg q2w demonstrated numerical, but not statistically significant, decreases</p>	Post-hoc Subgruppe

Nr.	Referenz	Jahr	Abstract	Kommentar
			<p>in SNOT-22 total score (-1.82; 95% CI, -6.46 to 2.83; P = .443 vs placebo) and in each AR-associated symptom. In patients without PAR, no differences were observed for these measures versus placebo.</p> <p><b>CONCLUSIONS:</b> Dupilumab 300 mg q2w significantly improved AR-associated nasal symptoms in patients with uncontrolled persistent asthma and comorbid PAR.</p>	

## Anhang 15.2 Anti-IL5®-Antikörper: Aktualisierung

### Cochrane-Review (Aktualisierung des CR von Powell et al. CD010834)

Zitat	AMSTAR-II	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
<p>Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD010834.</p>	<p>High Quality</p>	<p><b>Ziel:</b> compare effects of therapies targeting IL-5 signalling (anti IL-5 or anti-IL-5R<math>\alpha</math>) with placebo in adults and children with chronic asthma, and specifically in those with eosinophilic asthma refractory to existing treatments.</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 03/2017</p> <p><b>Population:</b> - adults and children with a diagnosis of asthma</p> <p><b>Intervention:</b> - anti-IL-5 therapy - addition to current standard of care for asthma (ICS <math>\pm</math> a 2<sup>nd</sup> controller (such as LABA) - treatment period: <math>\geq</math>16 weeks</p> <p><b>Vergleich:</b> - placebo</p> <p><b>Studientypen:</b> RCTs</p>	<p><b>Ergebnisse für Mepolizumab s.c</b> <i>Baseline-Informationen</i> Studien eingeschlossen (n= 1809), 2: i.v., 1: s.c., 1 beide Applikationsformen, schweres Asthma (=high-dose ICS and a 2nd controller medication + a history <math>\geq</math> 2 exacerbations in preceding 12 months</p> <p><b>Mepolizumab s.c. vs. placebo</b> <i>Clinically significant* asthma exacerbation (treatment with a course of systemic CS <math>\pm</math> hospital attendance or admission):</i> rate ratio 0,45 (95% CI 0,36; 0,55) I<sup>2</sup>= 0%, n= 936; 2 Studien, zugunsten Mepolizumab, Datenqualität hoch</p> <p><i>HRQoL</i> by ACQ: (MD -0.42 (95% CI -0.56; -0.28) n = 936; 2 Studien) did not meet MCID of 0.5 points in ACQ; in favour of mepolizumab, Datenqualität moderat by SGRQ: (MD -7.40 (95% CI -9.50; -5.29; n = 936; 2 Studien) MCID is -4 points, Datenqualität hoch</p> <p><i>Serious adverse events:</i> Mepo: 31/467 vs. Placebo: 49/469 (risk ratio 0.63 (95% CI 0.41; 0.97) n = 936; 2 Studien)</p> <p><i>Clinically significant* AE (leading to discontinuation):</i> Mepo: 3/467 vs. Placebo: 7/469 (risk ratio 0.45 (95% CI 0.11 to 1.80) n = 936; 2 studien; I<sup>2</sup> = 0%) Datenqualität hoch</p> <p><b>Ergebnisse für Reslizumab i.v.</b> <i>Baseline-Informationen</i> Studien eingeschlossen (n= 1764), alle i.v.-Applikation, moderate to severe asthma</p> <p><i>Clinically significant* asthma exacerbation (treatment with a course of systemic CS <math>\pm</math> hospital attendance or admission):</i> rate ratio 0.43, 95% CI 0.33 to 0.55; n = 953; studies = 2, Datenqualität hoch, zugunsten Reslizumab</p> <p><i>HRQoL</i> by AQLQ: MD 0.28, 95% CI 0.17 to 0.39; n = 1164; studies = 3; MCID 0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch, zugunsten Reslizumab by ACQ: MD -0.25, 95% CI -0.33 to -0.17; n = 1652; studies = 4, MCID of -0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch, zugunsten Reslizumab</p>	<p>Aktualisierung des CR von Powell et al. (CD010834)</p> <p>Mepolizumab i.v. nicht extrahiert</p> <p>Keine Subgruppenanalysen für Alter identifiziert MENZA: <math>\geq</math>12y DREAM: <math>\geq</math>12y Chupp 2017: <math>\geq</math>12y Pavord 2012<sup>a</sup>: <math>\geq</math>12y</p> <p>Keine Subgruppenanalysen für Alter identifiziert</p> <p>Bjermer 2016: <math>\geq</math>12y</p>

Zitat	AMSTAR-II	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Kommentar
			<p><i>Serious adverse events</i>: Reslizumab: 62/978 vs. Placebo 62/678 (risk ratio 0.79, 95% CI 0.56; 1.12; n = 1656; studies = 4, Datenqualität hoch)</p> <p><i>Clinically significant AE (leading to discontinuation)</i>: Reslizumab: 50/981 vs. Placebo: 39/678 risk ratio 0.66, 95% CI 0.43 to 1.02; n = 1659; 4 studies, Datenqualität hoch</p> <p><b>Ergebnisse für Benralizumab s.c.</b></p> <p><i>Baseline-Informationen</i></p> <p>5 Studien eingeschlossen (n= 3232), alle s.c.-Applikation, moderates bis schweres Asthma</p> <p><i>Clinically significant asthma exacerbation (treatment with a course of systemic CS ± hospital attendance or admission)</i>: (rate ratio 0.62, 95% CI 0.55 to 0.70; n = 2456; studies = 3, Datenqualität hoch, zugunsten Benralizumab</p> <p><i>HRQoL</i></p> <p>by AQLQ: MD 0.23, 95%CI 0.11 to 0.35; n = 1541; studies = 3, zugunsten Benralizumab, MCID of 0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch</p> <p>by ACQ: (MD -0.20, 95% CI -0.29 to -0.11; n = 2359; studies = 3, zugunsten Benralizumab, MCID of 0.5 nicht erreicht, Datenqualität hoch</p> <p><i>Serious adverse events</i>: Benralizumab: 186/1624 vs. Placebo: 138/1024, risk ratio 0.81, 95% CI 0.66 to 1.01; n = 2648; studies = 4, Datenqualität hoch</p> <p><i>Clinically significant AE (leading to discontinuation)</i>: Benralizumab: 36/1599 vs. Placebo: 9/998 (risk ratio 2.15, 95% CI 1.02 to 4.57; n = 2597; studies = 3, Datenqualität hoch</p>	<p>Keine Subgruppenanalysen für Alter identifiziert</p> <p>Bleecker 2016: ≥12y FitzGerald 2016: ≥12y</p>

### Long-term extension studies

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
<p>Murphy K. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5(6):1572-1581.e3. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122156">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122156</a>.</p>	<p><b>Studiendesign:</b> multicenter, nonrandomized, openlabel extension study</p> <p><b>Population</b></p> <p>- must have completed treatment in a preceding randomized (reslizumab vs placebo), double-blind asthma exacerbation study or received 2 doses of reslizumab in a pulmonary function study. (Bjerner 2016; Castro M 2015)</p> <p>- 12-77 y with inadequately controlled asthma</p> <p><b>Intervention</b></p> <p>reslizumab (IV infusion) 3.0 mg/kg after baseline procedures were completed and every 4 weeks for up to 24 months</p> <p><b>Vergleich</b></p> <p>keine Vergleichsgruppe</p> <p><b>Follow-up:</b></p> <p>- baseline visit (end-of-treatment visit for the prior placebo-controlled studies)</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b></p> <p>n= 1,052</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>reslizumab-naïve</i> (placebo in prior trial): n= 481 (46%)</li> <li>- <i>reslizumab experienced</i>: n= 571 (54%)</li> <li>- mean age: 47 y (range: 12-77)</li> <li>- Adolescent: n= 28/1052 (3%)</li> </ul> <p><b>Treatment exposure:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>reslizumab-naïve</i> group: median: 319 (36-840) d</li> <li>- <i>reslizumab-experienced</i> median: 343 (36-863) d</li> </ul> <p><b>exposure ≥ 12 month:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- naïve 198 (41%) vs. experienced: 542 (95%)</li> </ul> <p><b>exposure (infusion) ≥ 12 infusions:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- naïve 227 (47%) vs. experienced: 290 (51%)</li> </ul> <p><b>Withdrawal:</b></p> <p>n= 106:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- withdrawn consent (6%)</li> <li>- AEs (2%)</li> <li>- lack of efficacy (&lt;1%).</li> </ul>	<p><b>Instrument: NOS</b></p> <p><u>I. Selektion der Studienteilnehmer</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ausgewählte Gruppe „inadequately controlled asthma“</li> <li>2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt: keine nicht-exponierte Kohorte</li> <li>3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition: ja, i.v.Gabe durch Studienpersonal</li> <li>4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja, siehe Ausschlusskriterien</li> </ol> <p><u>II. Vergleichbarkeit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: keine gänzlich nicht-exponierte Gruppe vorhanden; für den Vergleich Reslizumab-naiv</li> </ol>	



Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
	<p>- clinical visits every 4 weeks during the open-label treatment period - end-of-treatment visit conducted 4 weeks after the last dose of reslizumab, - final follow-up evaluation conducted 90 days (7d) after the end-of-treatment visit</p> <p><b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b> - ACQ score <math>\geq</math> 1.5 - blood eosinophils (<math>\geq</math>400 cells/<math>\mu</math>L) - medium dose of ICS (fluticasone propionate 440 mg/day, or equivalent) <math>\pm</math> another controller</p> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b> - clinically meaningful comorbidit/ confounding underlying lung disorder</p> <p><b>Statistik:</b> - safety analysis set: all patients who received <math>\geq</math> 1 dose of reslizumab in open-label study - CIs around the ratio of AE frequencies between reslizumab-experienced and reslizumab-naïve patients calculated</p>	<p><u>Vergleich zwischen Reslizumab-naiven und -erfahrenen Patienten</u></p> <p><b>Sicherheit</b> <b>AE:</b> - reslizumab-naïve (75%) vs. experienced (67%) <b>Treatment-related AEs:</b> - 10% reslizumab-naïve vs. 7% of experienced <b>Serious AEs:</b> - reslizumab-naïve (7%) vs.experienced (8%) <b>most commonly reported AEs:</b> in both groups: worsening of asthma (29%), nasopharyngitis (14%), upper respiratory tract infection (10%) <b>deaths:</b> - 2 in experienced group: 1 hemoptysis, complicating bronchiectasis, aspiration pneumonia, and cardiorespiratory arrest; 1 patient cardiac arrest. - 1 in naive patient: probable accidental combined drug intoxication with fentanyl.</p> <p><b>Weitere AE:</b> - Local infusion-related AEs: (&lt;1%) - anaphylaxis: n= 0 - drug hypersensitivity reactions: n= 2 - skin basal-cell carcinomas: n= 3 12 other malignancies in adult patients (43-70 y): - 3 breast cancer, - 2 malignant melanoma, - 1 malignant melanoma in situ, - 1 lymphoma, - 1 prostate cancer, - 1 anal cancer, - 1 gastrointestinal [GI] metastases to lung [due to prior GI malignancy], - 1 borderline ovarian tumor - 1 ovarian epithelial cancer</p> <p><b>Effektivität:</b> nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen</p>	<p>vs. Reslizumab-erfahren ja (siehe Tab. 1) <b>III. Endpunkterfassung</b> 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte: ja 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten: ja 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt?</p> <p>Funding: Teva Branded Pharmaceutical Products R&amp;D, Inc.</p>	
Khatri S. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with se-	<p><b>COLUMBA</b></p> <p><b>Studiendesign:</b> - multicenter, open-label, long-term safety study in patients (previously participated DREAM)</p> <p><b>Population</b> - patients with SEA (aged &gt;12 years), randomized to receive intravenous mepolizumab at 75, 250, or 750 mg or placebo every 4 weeks for 52 weeks</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> n= 347 age: 52,2y, SD 10,73 Adolescent: nicht berichtet - median period from completion of DREAM to enrollment in COLUMBA: 17.8 months</p> <p><b>Treatment exposure:</b> - mean duration of treatment was 3.5 y (range: 4 weeks- 4.5 years); exposure to mepolizumab amounted to 1201 patient-</p>	<p><b>Instrument: NOS</b> <u>I. Selektion der Studienteilnehmer</u> 1) Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ausgewählte Gruppe „schweres eosinophiles Asthma“ 2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt? keine nicht-exponierte Kohorte vorhanden</p>	COLUMBA

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
<p>vere eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(5):1742-1751.e7. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681</a>.</p>	<p>(in DREAM) - invited to participate in COLUMBA 12 to 28 months after they completed the DREAM study <b>Intervention</b> - 100 mg of mepolizumab s.c. every 4 weeks until protocol-defined stopping criterion was met <b>Vergleich</b> kein Vergleich <b>Follow-up:</b> <b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b> - ≥ 2 doses of treatment (mepolizumab or placebo) in DREAM - asthma controller medication for ≥ 12 weeks before enrollment in this study <b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b> if experienced any of the following during or since participation in DREAM: - positive neutralizing drug antibody (NAb) status based on the last sample, - hypersensitivity reaction (aside from injection-site reactions) assessed as related to mepolizumab by the investigator that led to withdrawal - serious adverse event (SAE) as possibly related to mepolizumab by investigator - clinically significant change in health status that in the opinion of the investigator would make the patient unsuitable for participation in this long-term study. <b>Statistik:</b> - All analyses: as-treated population: all patients who received ≥ 1 dose of open-label mepolizumab - Exposure adjusted rates of AEs per 1000 patient-years calculated.</p>	<p>years.</p> <p><b>Withdrawal:</b> n= 76 (22%): withdrawn consent (9%), AEs (5%), and lack of efficacy (3%). Switch to commercially available mepolizumab: n = 221 (64%)</p> <p><b>Sicherheit</b> <b>AE:</b> - 326 (94%) patients experienced at least 1 on-treatment AE, resulting in an exposure-adjusted rate of 3688 events per 1000 patient-years. <b>Treatment-related AEs:</b> - n= 97 (28%) - injection-site reactions (12%; exposure-adjusted rate, 103 events per 1000 patient-years) - headache (4%; exposure-adjusted rate, 30 events per 1000 patient-years). <b>Serious AEs:</b> - 159 SAEs - 82 (24%) patients during conduct of this study, with 79 (23%) patients experiencing any on-treatment SAE <b>most commonly reported AEs:</b> - Respiratory tract infection (n= 231 [67%]), - headache (n=99 [29%]), - asthma worsening (n=94 [27%]), - bronchitis (n 5 73 [21%]) <b>fatalities:</b> - 6 reported: - 1 sudden death; - 1 respiratory arrest; - 1 morbid obesity, chronic asthma, and sleep apnea; - 1 myocardial infarction, - 1 acute heart failure; - 1 severe asthma exacerbation <b>Weitere AE:</b> - no reports of mepolizumab-related anaphylaxis. - 24 (7%) experienced ontreatment opportunistic infection, of whom 8 (2%) patients experienced herpes zoster infection (17 events per 1000 patient-years); 1 event was reported as serious. - No parasitic infections were reported. - 6 (2%) reported malignancies while receiving treatment: - 3 (&lt;1%) basal cell carcinoma (5.8 events/1000 py), - 2 (&lt;1%) prostate cancer (1.7 events/ 1000 py),</p>	<p>3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition: ja, Applikation der Studienmedikation 4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja, siehe Ausschlusskriterien <b>II. Vergleichbarkeit</b> 1) Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: keine nicht-exponierte Gruppe vorhanden <b>III. Endpunkterfassung</b> 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte: ja 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten: ja 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt?</p> <p>Funding: GlaxoSmithKline</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
		- 1 (<1%) breast cancer (0.83 events/ 1000 py).  <b>Effektivität:</b> nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen		
Busse WW. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2019; 7(1):46–59. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416083">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416083</a> .	<b>BORA Studiendesign:</b> - randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 extension study - randomization: stratified by age group (adults vs. adolescents), and country (for adults only). <b>Population</b> - 12–75 y - physician-diagnosed asthma requiring treatment with medium-dosage or high-dosage ICS + LABA for ≥ 12 months before enrolment. <b>Gruppe 1</b> - Benralizumab-experienced: 30 mg s.c. Q4W or Q8W as assigned in previous study <b>Gruppe 2</b> - Benralizumab-naive: 30 mg s.c. Q4W or Q8W - Benralizumab-naive adolescents: open-label 30 mg s.c. Q8W <b>Follow-up:</b> - amendment: visit 1 to coincide with the end-of-treatment visit in the preceding primary study - original protocol: delay of up to 16 weeks after the last dose of study drug in the preceding primary study before entering BORA. - 80 patients had a gap of > 30 days after completion of the preceding primary study before entering BORA, (longest gap being 84 d) <b>ausgewählte Einschlusskriterien:</b> - completed treatment in SIROCCO, CALIMA or ZONDA <b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b> - medical disorder that affected either interpretation of study results or a patient's safety or ability to complete the study and - a current malignancy or malignancy that developed during the preceding primary study. <b>Statistik:</b> - nur Daten von Patienten aus SIROCCO und CALIMA ausgewertet	<b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> n= 1926 were enrolled n= 1758 patients completed treatment n= 348 patients who enrolled in MELTEMI <i>benralizumab-naïve</i> (placebo in prior trial): n= 654 <i>benralizumab experienced</i> : n= 1272 Adolescent 12-17y: 51/793 (6%) <b>full analysis set:</b> - n= 1576: - 783 Q4W (265 newly assigned) - 793, Q8W (281 newly assigned).  <b>Mean duration:</b> - <i>benralizumab-experienced</i> : 338,5 d (SD 79,1) previously received Q4W; 350,5 d (SD 66,1) previously received Q8W - <i>benralizumab-naïve</i> : 340,8 d (SD 78,4) newly assigned Q4W; 345,1 d (SD 73,6) newly assigned Q8W <b>Discontinuation:</b> n= 166 (10%) : withdrawn consent (n=65), AEs (n=28), study-specific discontinuation criteria (n=27)  <u>Zusammenfassung der Benralizumab-naiven und -erfahrenen Patienten</u> <b>Sicherheit</b> <b>AE:</b> QW4 (70%); QW8 (69%) <b>most commonly reported AEs:</b> viral upper respiratory tract infections and worsening asthma <b>AEs leading to discontinuation:</b> - QW4 (2%); QW8 (2%) <b>Serious AEs:</b> QW4 (11%); QW8 (10%) <b>most commonly reported SAEs:</b> - worsening asthma (n=54) - pneumonia (n=5), - pneumonia caused by bacterial infection (n=5; non-overlapping with pneumonia serious adverse events) <b>SAE related to benralizumab:</b> - 4 in Q4W-group: 1 anaphylactic reaction in experienced patient, and interstitial lung disease, syncope, and hepatitis or multiple organ dysfunction syndrome in 3 different naive patients - 5 in Q8W-group (chronic kidney disease and prostate cancer	<b>RoB-Tool (hohes, unklares, geringes Risiko)</b> <b>Selection bias</b> Randomisierung: gering Allocation concealment: gering Kommentar: unique enrolment number and randomisation code, interactive, web-based, voice-response system Placebo was visually matched with benralizumab solution 654 who had previously been assigned to placebo randomly re-assigned to benralizumab 30 mg Q4W (n=320) or Q8W (n=334). <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: geringes Risiko für Erwachsene hohes Risiko für therapienaive Jugendliche (für diese open-label) Kommentar: assigned benralizumab Q8W received placebo at 4-week interim to ensure masking of assignment  <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: keine Angabe identifiziert  <b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: Drop outs berichtet, Gründe dargestellt) unklar, welche Patienten zu MELTEMI wechselten und warum ITT-Analyse: unklar Kommentar: beabsichtigt nicht durchgeführt, weil Sicherheitsaspekte untersucht, MELTEMI-Übertritt nicht in FAS berechnet  <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar/ hoch	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	methodische Bewertung	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- full analysis set: all patients from the SIROCCO and CALIMA who received <math>\geq 1</math> dose of study treatment and remained in BORA (did not transition into MELTEMI)</li> <li>- sample size calculations to achieve statistical power were not required</li> <li>- not powered to test any null hypothesis</li> </ul>	<p>in 2 separate experienced patients, and arthralgia, asthma, and pneumonia caused by bacterial infection in 3 different naive patients).</p> <p><b>deaths:</b> QW4 n= 4 (1%); QW8 n= 3 (&lt;1%)</p> <p><b>Effektivität:</b> nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen</p>	<p>Kommentar: Änderung der primären EP innerhalb des Protokolls von Sicherheit auf Effektivität</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen, bis auf Eosinophilenzahl Interessenkonflikte/ Sponsoring: Astra-Zeneca and Kyowa Hakko Kirin</p>	
NCT03052725. A Study of Reslizumab in Patients 12 Years of Age and Older With Severe Eosinophilic Asthma. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/nc-t03052725">https://clinicaltrials.gov/show/nc-t03052725</a> 2017.	<p><b>Studiendesign:</b> multicenter, nonrandomized, open-label extension study</p> <p><b>Population</b> - <math>\geq 12</math>y - severe eosinophilic asthma - completed treatment period of a placebo-controlled Phase 3 trial of s.c. reslizumab</p> <p><b>Intervention:</b> - Reslizumab s.c. 110mg</p> <p><b>Vergleich:</b></p> <p><b>Follow-up:</b> - screening/baseline visit - 36-week OL treatment period - 15-week follow-up</p> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien:</b> - known/diagnosed hypereosinophilic syndrome - diagnosis of malignancy within 5 y of screening visit, except for treated and cured non-melanoma skin cancers.</p> <p><b>Statistik:</b> Enrolled analysis set: = ITT Safety analysis set: received <math>\geq 1</math> dose all analysis descriptive</p>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> - Safety Analysis Set: naive (n= 194) vs. experienced (n= 196) - 12-&lt;18J: n= 17 (4,3%) - mean age: 51,5 (SD 15,26)</p> <p><b>not completed:</b> - naive (n=148) vs. experienced (n=150) <b>reasons:</b> - withdrawal by subject: naive (n= 3) vs. experienced (n= 4) - study terminated by sponsor: naive (n= 143) vs. experienced (n= 144)</p> <p><b>Sicherheit:</b> - Treatment-Emergent Adverse Events: naive (n= 102; 52,6%) vs. experienced (n= 114; 58,2%) - treatment related Treatment-Emergent Adverse Events : naive (n= 7; 3,6%) vs. experienced (n= 6; 3,1%) - Treatment-Emergent Serious Adverse Events: naive (n=5; 2,6%) vs. experienced (n= 11; 5,6%) - treatment related Treatment-Emergent Serious Adverse Events: naive (n= 0) vs. experienced (n=0) - Treatment-Emergent Adverse Events leading to discontinuation: naive (n=2; 1%) vs. experienced (n=0) - Treatment-Emergent Adverse Events leading to death: naive (n=0) vs. experienced (n=0) <b>Effektivität:</b> nicht extrahiert, da Studiendesign nicht geeignet, um Effektivität zu beurteilen</p>	<p><b>Instrument: NOS</b> <u>I. Selektion der Studienteilnehmer</u> 1) Ist die exponierte Kohorte repräsentativ für die zu untersuchende Intervention/Exposition: ausgewählte Gruppe „severe eosinophilic asthma“ 2) Ist die nicht-exponierte Kohorte repräsentativ, wurde sie adäquat ausgewählt: keine nicht-exponierte Kohorte 3) Erfolgte eine valide Erfassung der Exposition: ja, s.c. Gabe durch Studienpersonal 4) Ist es wahrscheinlich, dass der gemessene Endpunkt nicht zu Studienbeginn vorhanden war: ja, siehe Ausschlusskriterien <u>II. Vergleichbarkeit</u> 1) Ist die Vergleichbarkeit der exponierten und nicht-exponierten Kohorte gegeben: keine gänzlich nicht-exponierte Gruppe vorhanden; für den Vergleich naive vs. erfahren ja (Baseline-Charakteristika) <u>III. Endpunkterfassung</u> 1) Erfolgte eine valide Erfassung der Endpunkte: ja 2) Konnte in der Beobachtungszeit der Endpunkt überhaupt auftreten: ja 3) Wurden fehlende Daten adäquat berücksichtigt?</p> <p>Funding: Teva Branded Pharmaceutical Products R&amp;D, Inc.</p>	Ergebnisse bei clinicalTrials.gov extrahiert; Vollpublikation steht noch aus

## Anhang 15.3 Fixkombination: ICS und Formoterol bedarfsweise in Stufe 1 und 2

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
<p>O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(20):1865–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149</a></p>	<p><b>SYGMA I</b> <b>Design/ Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- double-blind, randomized, parallelgroup, 52-week, Phase-III</li> <li>- 1:1:1-Randomisierung</li> <li>- Fixkombination: Budesonide (200 µg) + Formoterol (6 µg) as needed</li> <li>- Placebo (bid) + Terbutaline (0.5 mg) as needed</li> <li>- Budesonide (200 µg) bid + Terbutaline (0.5 mg) as needed</li> <li>- Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed</li> <li>- Bedingung für Randomisierung: terbutaline on <math>\geq 3</math> days /last week <u>but not</u> <math>\geq 6</math> inhalations /d for <math>\geq 2d/14d</math> (or for <math>\geq 3d/15d</math> to 21d or for <math>\geq 4d/ \geq 22d</math> in run-in period)</li> <li>- During trial: patients with asthma exacerbations or long-term poor asthma control permitted to receive additional treatment with open-label budesonide (200 µg 2x/d for <math>\geq 2 - 4</math> weeks)</li> <li>- complete an electronic diary (alert patients to signs of worsening of asthma and prompt them to contact the investigator)</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 12y</math></li> <li>- mildes Asthma</li> <li>- assessed by the investigator as needing GINA step 2 treatment for the 30 d before visit 2</li> <li>- unkontrolliert mit SABA allein</li> <li>- kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA)</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- systemische CS (12 Wo prior)</li> <li>- asthma worsening requiring change in asthma treatment (30 d prior)</li> <li>- Smoker (current or previous <math>\geq 10py</math>)</li> <li>- significant disease or disorder</li> </ul> <p><b>Power:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- powered to assess the primary objective of comparing Symbicort vs. terbutaline and the secondary objective to estimate the relative efficacy of Symbicort vs</li> </ul>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b></p> <p>n = 3849 randomisiert, 3836 ausgewertet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>12,5% zwischen 12 und &lt;18 J.</b></li> </ul> <p><b>Nichtunterlegenheits-Grenze:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lower limit of the 95% confidence interval of the relative efficacy is <math>\geq 0.8</math> (OR)</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>mean percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonide–formoterol (as needed) superior to terbutaline (as needed) (34.4% vs. 31.1% of weeks; OR 1.14; 95% CI, 1.00; 1.30)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (ausgewählt):</b></p> <p>percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonide–formoterol (as needed) inferior to budesonide maintenance therapy (34.4% vs. 44.4%; OR 0.64; 95% CI, 0.57 to 0.73).</li> </ul> <p>annualized exacerbation rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Budesonide–formoterol (as needed) vs. terbutaline (as needed): 0.07 vs. 0.20; rate ratio, 0.36; 95% CI, 0.27; 0.49)</li> <li>- budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance group: 0.07 and 0.09; rate ratio, 0.83; 95% CI, 0.59 to 1.16)</li> </ul> <p><b>Adherence and Glucocorticoid Dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- did not differ across the trial groups: the mean (<math>\pm</math>SD) percentage of doses taken was 79.0<math>\pm</math>23.3% (terbutaline group), 79.1<math>\pm</math>23.0% (budesonide–formoterol group), 78.9<math>\pm</math>22.4% (the budesonide maintenance).</li> <li>- Similar rates of adherence were seen with the electronic diary.</li> <li>- Additional inhaled or systemic CS: budesonide–formoterol as needed (12.8%), terbutalin as needed (27.0%), budesonide maintenance therapy (14.6%).</li> </ul> <p>median metered daily dose of ICS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- budesonide–formoterol group (57 µg) was 17% of the dose in the budesonide maintenance group (340 µg)</li> </ul> <p><b>Adverse Events:</b></p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low <i>Kommentar: Country and pre-study treatment groups were used as stratification factors; computer generated</i></p> <p>Allocation concealment: low <i>Kommentar: Symbicort and terbutaline Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical</i></p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low <i>Kommentar: Personnel involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.</i></p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: low <i>Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock and protocol violators identified.</i></p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear/high <i>Kommentar: Drop-out-Rate in Terbutalin (as needed) am höchsten, Gründe nur teilweise ausgeglichen</i></p> <p>ITT-Analyse: high <i>Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet</i></p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: high <i>Kommentar: sekundäre EP anders berichtet als in Methodenteil angekündigt</i></p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: low <i>Kommentar: ausgeglichen</i></p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca</p> <p><b>Einschätzung der Autoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terbutalin allein ist quasi die Plaebokontrolle. Relevant ist der Vergleich zwischen Bud/Form ist nur bei Bedarf und Bud regelmäßig + Terbutalin bei Bedarf, der für Stufe 2 empfohlene Standard.</li> </ul>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Bewertung (Risk of Bias Tool – low, unclear, high risk)
	<p>Pulmicort plus terbutaline in the overall population and pre-study treatment groups. <b>Studienzeitraum:</b> 07/2014 – 08/2017 <b>Ort:</b> multicenter</p>	<p>- terbutaline (545/1277 [42.7%]) - budesonide–formoterol (485/1277 [38.0%]) - budesonide maintenance (512/1282 [39.9%]) no notable differences in adverse-event profile</p>	
<p>Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(20):1877–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1715275. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147</a></p>	<p><b>SYGMA II</b> <b>Design/ Intervention:</b> - 52-week, double-blind, multicenter, Phase-III - 1:1 Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg) –Formoterol (6 µg) as needed + Placebo (bid) plus - with twice-daily Budesonide (200 µg) + terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week <u>but not</u> ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - use of trial inhalers was electronically recorded with the use of Turbuhaler usage monitors - follow-up telephone contact: 2 wks +/- 3 d after the last investigational product intake <b>Einschlusskriterien:</b> - ≥ 12y - mild asthma - needing GINA step 2 treatment - unkontrolliert mit SABA allein - kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA) <b>Ausschlusskriterien:</b> - asthma worsening (change in treatment or use of systemic CS prior 30 days) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder <b>Studienzeitraum:</b> 11/2014 – 08/2017 <b>Ort:</b> multicenter</p>	<p><b>Baseline-Charakteristika:</b> N = 4215, 4176 ausgewertet - 9,9% zwischen 12 und 18J <b>Nichtunterlegenheits-Grenze:</b> - If the upper 95% 1-sided confidence limit of the relative risk ratio is &lt; 1.2 then non-inferiority can be declared <b>Primärer Endpunkt</b> <i>annualized rate of severe exacerbations</i> - Budesonide–formoterol (as needed) noninferior to budesonide maintenance therapy (0.97; one-sided 95% upper confidence limit, 1.16) - budesonide-formoterol: 0.11 (95% CI 0.10; 0.13) - budesonide maintenance: 0.12 (95% CI 0.10; 0.14) <b>Sekundäre Endpunkte</b> <i>Exacerbations</i> - similar number of patients in each treatment group had severe exacerbations (led to emergency department visit or hospitalization) <i>Adherence and Treatment Exposure</i> - mean percentage of daily doses was 64.0±30.0% of placebo doses in the budesonide–formoterol group and 62.8±29.4% of budesonide maintenance - median daily dose of ICS: 75% lower in budesonide–formoterol (66 µg) than in budesonide maintenance (267 µg) <i>Asthmakontrolle</i> - ACQ-5 decreased (ess impairment) over time in each group: budesonide– formoterol less than in budesonide maintenance (MD 0.11 units; 95% CI, 0.07; 0.15) <b>Safety and Adverse Events:</b> - adverse events were similar in the treatment groups - one death in each group: - death in budesonide maintenance group was deemed to be asthma-related</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low <i>Kommentar: computer generated</i> Allocation concealment: <i>Kommentar: Interactive Voice or Web Response System; Turbuhalers will be identical, and the Pulmicort and placebo Turbuhalers will be identical</i> <b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low <i>Kommentar: siehe Allocation concealment, Personnel other than the above involved in the conduct of the study will not have access to the information in the randomisation list. It will be kept in a secure location until the end of the study.</i> <b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: low <i>Kommentar: All personnel involved with the analysis of the study will remain blinded until database lock</i> <b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low <i>Kommentar: Drop out berichtet, Gründe ausgeglichen</i> ITT-Analyse: high <i>Kommentar: nur diejenigen, die min. 1x die Intervention erhielten, wurden ausgewertet</i> <b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: high <i>Kommentar: Änderung des Studiendesign zu Nicht-Unterlegenheit erfolgt. Basis für Änderung: prespecified sample-size review of results</i> <b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low <i>Kommentar: ausgeglichen</i> Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca</p>

## Handsuche

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
<p>Beasley R. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2019; 380(21):2020–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112386">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112386</a></p>	<p><b>Novel START</b> <b>Studiendesign:</b> 52-week, randomized, open-label, parallel-group</p> <p><b>Population</b> - 18 to 75 y - mild asthma</p> <p><b>Intervention/ Vergleich</b> <u>albuterol group:</u> - albuterol 100 µg, 2 inhalations from a pressurized metered dose inhaler as needed for asthma symptoms <u>Budesonide maintenance group:</u> - budesonide 200 µg, 1 inhalation through a Turbuhaler 2 daily + as-needed albuterol <u>budesonide–formoterol group:</u> - budesonide–formoterol 200 µg of budesonide and 6 µg of formoterol, 1 inhalation through a Turbuhaler as needed</p> <p><b>Follow-up:</b> initial visit and at weeks 6, 12, 22, 32, 42 and 52.</p> <p><b>ausgewählte Einschlusskriterien</b> - use of a SABA as sole asthma therapy in previous 3 months - use of the SABA on ≥ 2 occasions, but on an average of ≤ 2 occasions/day in previous 4 weeks</p> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien</b> - hospitalization for asthma in the previous 12 months - smoking history &gt; 20 pack-years or onset of respiratory symptoms after age of 40 years in current or previous smokers with a smoking history of ≥10 pack-years</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika</b> n= 668 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mean score ACQ-5: 1.1;</li> <li>• 7.3% of patients reported a severe exacerbation in previous 12 months</li> <li>• 54% reported using SABA on ≤2 occasions/ week in previous 4 weeks.</li> </ul> <p><b>Effektivität:</b> rate of exacerbations/ patient/ year: <u>budesonide–formoterol vs. albuterol group</u> absolute rate 0.195 vs. 0.400; relative rate 0.49; 95% CI, 0.33; 0.72) <u>budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance group</u> absolute rate 0.195 vs. 0.175; relative rate 1.12; 95% CI, 0.70; 1.79; ACQ-5 lower in budesonide–formoterol group than in albuterol group (MD -0.15; 95% CI, -0.24 to -0.06) higher in budesonide–formoterol group than in budesonide maintenance group (MD 0.14; 95% CI, 0.05 to 0.23)</p> <p><b>Sicherheit</b> Albuterol Group (N = 226) vs. Budesonide Maintenance Group (N = 227) vs. Budesonide– Formoterol Group (N = 222) in number of patients (%) <u>Any adverse event:</u> 185 (81.9) vs. 190 (83.7) vs. 174 (78.4) Adverse events that occurred in ≥2% of patients in any group <u>Upper respiratory tract infection:</u> 75 (33.2) vs. 75 (33.0) vs. 71 (32.0) <u>Asthma:</u> 46 (20.4) vs. 26 (11.5) vs. 17 (7.7) <u>Any SAE:</u> 6/226 vs. 7/227 vs. 13/222 (siehe Tab S61, Suppl. S 79/81)</p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low Kommentar: stratified according to country and performed with use of a computer generated sequence (block size of 9) Allocation concealment: low Kommentar: electronic clinical record system concealed assignments until time of randomization.</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: Patients, investigators, were aware of treatment-group assignments.</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear Kommentar: statistician were aware of treatment-group assignments. Ausnahme: statistician will be blinded while performing the primary analysis of the primary outcome variable of asthma exacerbation [9.1.1]</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear Kommentar: Drop outs ausführlich berichtet ITT-Analyse: high Kommentar: zwar als ITT beschrieben, jedoch in allen 3 Gruppen Pat. als „ineligible“ nicht in Analyse einbezogen (Siehe Suppl. S. 15/81)</p>	<p>Weitere Auswertungen zum endpunkt Exazerbation siehe Publikation S. 4/11</p> <p>Anmerkung zu Reporting bias (07/2019): selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Änderungen, u.a. an primärer Zielsetzung. Zeitpunkt unklar Version 1: To compare the efficacy and safety of the ICS/LABA reliever therapy regimen with the SABA reliever therapy regimen in patients using SABA monotherapy (i.e. without any other asthma medication). Version 5: To compare the efficacy of ICS/LABA reliever therapy with SABA reliever therapy and with maintenance ICS and SABA reliever therapy in adult patients using SABA monotherapy (i.e. without any other asthma medication).</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p><b>Ort:</b> multicenter</p> <p><b>Definitionen und Messmethoden</b> asthma exacerbation is defined by any of following criteria:</p> <p>a. Worsening asthma resulting in primary care, ED visit or hospital admission and/or</p> <p>b. Worsening asthma resulting in prescription of systemic CS for any duration and/or</p> <p>c. Worsening asthma resulting in a high beta agonist use episode, defined as &gt;16 actuations of salbutamol or &gt;8 actuations of budesonide/ formoterol/ 24h period as previously defined. Note this data is collected from electronic monitors only, not participant report.</p> <p><b>Statistik</b> Nicht für multiples Testen adjustiert</p>		<p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: kleine Änderungen am Protokoll</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca and the Health Research Council of New Zealand</p>	
<p>Hardy J. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): A 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2019; 394(10202):919–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31451207">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/31451207</a>.</p>	<p><b>PRACTICAL</b></p> <p><b>Design:</b> 52-week, open-label, multicentre, superiority, RCT</p> <p><b>Intervention:</b> - Budesonide/formoterol Turbuhaler 200/6µg, 1 inhalation as required for relief of symptoms.</p> <p><b>Vergleich:</b> - Budesonide Turbuhaler 200µg, 1 inhalation twice daily and terbutaline Turbuhaler 250µg, 2 inhalations as required for relief of symptoms</p> <p><b>Population</b> - adults aged 18 to 75 - self-reported doctor's diagnosis of asthma - either taking SABA reliever therapy alone or SABA reliever together with low to moderate doses of ICS 12 weeks before randomisation.</p> <p><b>weitere Einschlusskriterien</b> a. Not used ICS in 12 weeks prior to entry into study and</p>	<p><b>Baseline-Patientencharakteristika:</b> n= 885, at baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mean ACQ-score of 1,15</li> <li>- 12% reported a severe exacerbation in previous 12 months.</li> <li>- 264/885 (30%) taking SABA reliever alone</li> <li>- 621/885 (70%) taking ICS</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt:</b> rate of severe asthma exacerbations: as-needed budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance + as-needed terbutaline:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absolute rate/patient/year 0,119 vs 0,172;</li> <li>- relative rate 0,69; (95% CI 0,48; 1,00)</li> </ul> <p>No. of participants who had ≥ 1 severe exacerbation: as-needed budesonide–formoterol n=37 (8,5%) vs. budesonide maintenance + as-needed terbutaline n= 59 (13,2%)</p> <p><b>Sicherheit</b></p>	<p><b>Selection bias</b> Randomisierung: low Allocation concealment: low Kommentar: block randomised, computer-generated, electronic case report form (eCRF) system will conceal the allocations</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: high Kommentar: no blinding to allocated intervention in this study</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear Kommentar: study statistician will be blinded while performing the primary analysis of the primary outcome variable</p> <p><b>Attrition bias</b> Fehlende Daten bei Endpunkt-erhebung (primärer EP): unclear</p>	



Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- asthma symptoms or need for SABA <math>\geq</math> two occasions in last 4 weeks, or</li> <li>- waking due to asthma <math>\geq</math> once in the last 4 weeks, or</li> <li>- exacerbation requiring OCS in last 52 weeks</li> </ul> <p><b>or</b></p> <p>b. Used ICS in 12 weeks prior to entry in study, and prescribed ICS at low or moderate doses (<math>\leq 500 \mu\text{g/day}</math> fluticasone propionate or small particle formulation beclomethasone dipropionate (QVAR); <math>\leq 800 \mu\text{g/day}</math> budesonide; <math>\leq 1,000 \mu\text{g/day}</math> beclomethasone dipropionate (Beclazone)), and:</p> <p>i. has partly or well controlled asthma as defined by GINA guidelines</p> <p>OR</p> <p>ii. has uncontrolled asthma as defined by GINA guidelines and either poor adherence to ICS and/ or unsatisfactory inhaler technique</p> <p><b>ausgewählte Ausschlusskriterien (self-reported)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- use of LABA, LTRA, theophylline, anticholinergic agent or cromone as maintenance therapy in 12 weeks before potential study entry. Nasal corticosteroid therapy is permitted.</li> <li>- past admission to ICU with life-threatening asthma (representing patients at highest risk of adverse asthma outcomes).</li> <li>- treatment with oral prednisone or other systemic corticosteroids in 6 weeks before potential study entry (representing recent unstable asthma).</li> <li>- home supply of prednisone for use in worsening asthma, as part of a current asthma plan.</li> <li>- COPD, bronchiectasis or interstitial lung disease.</li> <li>- <math>&gt; 20</math> pack year smoking history, or onset of respiratory symptoms after age of 40 years in current or ex-smokers with <math>\geq 10</math> pack year history.</li> </ul> <p><b>Studienzeitraum</b> <b>Ort</b> 15 primary care or hospital-based clinical trials</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- most common AE: Nasopharyngitis 154/440 (35%) receiving as-needed budesonide–formoterol and 144/448 (32%) receiving maintenance budesonide + terbutaline</li> <li>- number of participants with <math>\geq 1</math> adverse event: 385 (88%) in the budesonide–formoterol group and 371 (83%) in the budesonide–maintenance + terbutaline group.</li> <li>- 2 hospital admissions due to asthma in budesonide maintenance group.</li> <li>- no deaths in the study</li> </ul>	<p>Kommentar: keine ITT-Analyse</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unclear Kommentar: Änderungen an Endpunkten vorgenommen: unzureichende Informationen für eine Beurteilung geringes/hohes RoB</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: bezüglich Raucherstatus, ED-Visits, Hospitalisierung <b>Sponsoring:</b> Health Research Council of New Zealand</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>units and primary care practices across New Zealand.</p> <p><b>Definitionen:</b></p> <p>Severe asthma exacerbations(ATS/ERS): use of systemic CS for <math>\geq 3</math> days because of asthma, or hospital admission or ED visit because of asthma, requiring systemic CS.</p>			

### Zurückgestellt

Referenz	Studiencharakteristik	Ergebnisse	Risk of Bias: hohes, unklares, geringes Risiko	Kommentar VT
<p>Haahtela T. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. Eur Respir J 2006; 28(4):748–55. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/17012630">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/17012630</a>.</p>	<p><b>Objective</b></p> <p>compared as-needed use of a rapid-acting beta2-agonist with as-needed use of a beta2-agonist and corticosteroid combination as the only medication in asthma patients with intermittent symptoms.</p> <p><b>Methods:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- double-blind, parallel-group 24-week study.</li> <li>- 92 nonsmoking asthma patients (of 187 screened)</li> <li>- using only an inhaled beta2-agonist as needed</li> <li>- randomised to treatment: <ul style="list-style-type: none"> <li>1. formoterol (Oxis Turbuhaler) 4.5 microg as needed (n = 47)</li> <li>2. budesonide/formoterol (Symbicort Turbuhaler) 160/4.5 microg as needed (n = 45)</li> </ul> </li> <li>- primary variable of efficacy: change in FeNO</li> </ul> <p><b>Statistik:</b> nicht für multiples Testen adjustiert</p>	<p><b>Results</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 28 males, 64 females</li> <li>- mean age 37 yrs;</li> <li>- mean FEV1 101% predicted, mean reversibility 6.5% pred FeNO <math>\geq 20</math> ppb</li> <li>- Baseline FeNO: 60 ppb budesonide/formoterol and 59 ppb in formoterol groups</li> <li>- Mean reductions in FeNO in budesonide/formoterol 18.2 ppb and formoterol 2.8 ppb (95% CI 7.5-23.5 ppb).</li> <li>- reduction in budesonide/formoterol group occurred during first 4 weeks of treatment and remained at this low level.</li> <li>- Mean FEV1 increased by 1.8% pred normal value in budesonide/formoterol group and decreased by 0.9% pred normal value in formoterol group (95% CI -4.7- -0.7).</li> <li>- budesonide/formoterol group: use of <math>\geq 4</math> inhalations/day of study medication was seen on 21 treatment days compared with 74 in formoterol group.</li> </ul> <p><b>In conclusion,</b></p> <p>as-needed use of an ICS together with a rapid-acting bronchodilator may be more beneficial than a beta2-agonist alone in patients with intermittent asthma and signs of airway inflammation. The long-term benefits are unknown.</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: low Kommentar: balanced blocks by computer</p> <p>Allocation concealment: unklar Kommentar: k.A. identifiziert</p> <p><b>Performance bias</b></p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: Vorgehen nicht beschrieben</p> <p><b>Detection bias</b></p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: Vorgehen nicht beschrieben</p> <p><b>Attrition bias</b></p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: CONSORT vorhanden, Drop-out nicht begründet</p> <p>ITT-Analyse: unklar Kommentar: keine Definition der Analysesets</p> <p><b>Reporting bias</b></p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: kein Protokoll zum Vergleich</p> <p><b>Andere Biasursachen</b></p> <p>Baseline imbalance: low Kommentar: weitestgehend ausgeglichen</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca, Finland, and by Helsinki University Hospital grant no. 2303.</p>	<p>Primärer EP: FeNO</p> <p>klinisch relevante EP: Vorher-Nachher-Vergleich</p> <p>Vergleichsintervention: Formoterol allein (wird nicht mehr empfohlen)</p>
<p>Lazarinis N. Combination of</p>	<p><b>OBJECTIVE:</b></p> <p>The hypothesis was that a combination of</p>	<p><b>RESULTS:</b></p> <p>After 6 weeks of treatment with regular</p>	<p><b>Selection bias</b></p> <p>Randomisierung: gering</p>	<p>on demand = prophylaktisch vor</p>

Referenz	Studiencharakteristik	Ergebnisse	Risk of Bias: hohes, unklares, geringes Risiko	Kommentar VT
<p>budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. Thorax 2014; 69(2):130–6. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24092567">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/24092567</a>.</p>	<p>budesonide and formoterol on demand diminishes EIB equally to regular inhalation of budesonide and is more effective than terbutaline inhaled on demand.</p> <p><b>METHODS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomised, double-blind, parallel-group study</li> <li>- 66 patients with asthma</li> <li>- (&gt;12 years of age)</li> <li>- verified EIB</li> <li>- Intervention</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. terbutaline (0.5 mg) on demand</li> <li>2. regular budesonide (400 mug) + terbutaline (0.5 mg) on demand,</li> <li>3. combination of budesonide (200 mug) + formoterol (6 mug) on demand</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients instructed to perform 3 to 4 working sessions per week.</li> <li>- main outcome was EIB 24 h after the last dosing of study medication.</li> </ul>	<p>budesonide or budesonide+formoterol on demand the maximum post-exercise forced expiratory volume in 1 s fall, 24 h after the last medication, was 6.6% (mean; 95% CI -10.3 to -3.0) and 5.4% (-8.9 to -1.8) smaller, respectively. This effect was superior to inhalation of terbutaline on demand (+1.5%; -2.1 to +5.1). The total budesonide dose was approximately 2.5 times lower in the budesonide+formoterol group than in the regular budesonide group. The need for extra medication was similar in the three groups.</p> <p><b>CONCLUSIONS:</b></p> <p>The combination of budesonide and formoterol on demand improves asthma control by reducing EIB in the same order of magnitude as regular budesonide treatment despite a substantially lower total steroid dose. Both these treatments were superior to terbutaline on demand, which did not alter the bronchial response to exercise. The results question the recommendation of prescribing SABAs as the only treatment for EIB in mild asthma.</p>	<p>Allocation concealment: gering Kommentar: Randomisation envelopes were generated by a central randomisation system</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: nicht beschrieben</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar: nicht beschrieben</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar Kommentar: Gründe für Drop-out nicht ersichtlich ITT-Analyse: unklar Kommentar: Imputation mittels last observation carried forward durchgeführt, unklar in welcher Situation per-protocol-Analyse und wann Full-analysis-Set durchgeführt wurde</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Änderung des primären Endpunktes im Protokoll</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: unklar Kommentar: unausgeglichen für: Raucherstatus, Geschlecht Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca</p>	<p>dem Sport</p>

#### Detailaufbereitung: Häufigkeit der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination

Kriterium	SYGMA I			SYGMA II		Novel START		
	BUD 2x/d + terbutaline as needed (n= 1282)	BUD/FORM as-needed (n= 1277)	Terbutaline as-needed (n= 1277)	BUD/FORM as-needed (n=2089)	BUD 2x/d + terbutaline as needed (n=2087)	BUD 2x/d + albuterol as needed (n = 225)	BUD/FORM as-needed (n = 220)	Albuterol as-needed (n = 223)
No. of $\beta_2$ -agonist-containing actuations per day	k.A. identifiziert	k.A. identifiziert	k.A. identifiziert	mean of 0.52±0.55	mean of 0.49±0.70	Median* (IQR): 0.18 (0.06–0.46)	Median* (IQR): 0.37 (0.15–0.73)	Median* (IQR): 0.50 (0.18–1.18)
Number (%) of patients	On $\geq$ 1 occasion:	On $\geq$ 1 occasion:	On $\geq$ 1 occasion:	On $\geq$ 1 occasion:	On $\geq$ 1 occasion:			

Kriterium	SYGMA I			SYGMA II		Novel START		
taking >8 inhalations As-Needed Medication in a day	67 (5.2)	49 (3.8)	170 (13.3)	217 (10.4)	314 (15.0)	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert
	On ≥ 7 consecut- ive days: 2 (0.2)	On ≥ 7 consecut- ive days: 1 (<0.1)	On ≥ 7 consecut- ive days: 4 (0.3)	On ≥ 7 consecut- ive days: 0	On ≥ 7 consecut- ive days: 17 (0.8)			
	On ≥ 14 consecu- tive days: 0	On ≥ 14 consecu- tive days: 0	On ≥ 14 consecu- tive days: 0	On ≥ 14 consecu- tive days: 0	On ≥ 14 consecu- tive days: 4 (0.2)			
No more than 2 days of as-needed medication use, up to a maximum of 4 occasions per week	Mean % of weeks that the criterion was met per patient: 74.4	Mean % of weeks that the criterion was met per patient: 65.0	Mean % of weeks that the criterion was met per patient: 65.7	k.A. identifiziert	k.A. identifiziert	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert
Mean Change from Ba- se-line in As-Needed In- halations by Time of Day (95% KI)	Total: -1.04 (-1.07; -1.00) Day: -0.50 (-0.52; -0.48) Night: -0.53 (-0.55; -0.52)	Total: -0.96 (-0.99; -0.93) Day: -0.46 (-0.48; -0.44) Night: -0.50 (-0.52; -0.48)	Total: -0.80 (-0.83; -0.77) Day: -0.38 (-0.40; -0.37) Night: -0.42 (-0.43; -0.40)	Total#: -0.84 (-0.86; -0.81) Day#: -0.43 (-0.45; -0.41) Night#: -0.40 (-0.41; -0.39)	Total#: -0.87 (-0.89; -0.84) Day#: -0.45 (-0.46; -0.43) Night#: -0.42 (-0.43; -0.40)	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert
Mean Change from Ba- se-line in % of As-nee- ded Medication-Free Days (95% KI)	Baseline, mean (SD): 25.5 (23.9) 51.11 (49.68; 52.54)	Baseline, mean (SD): 26.0 (23.7) 43.97 (42.53; 45.40)	Baseline, mean (SD): 24.8 (23.4) 43.94 (42.51; 45.38)	Baseline: k.A. 41.01 (39.90, 42.12)	Baseline: k.A. 47.86 (46.75, 48.98)	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert	k.A. identifi- ziert

\*determined with use of electronic monitoring of the trial inhalers;

# Change from baseline calculated as difference between average number of uses/day during randomized treatment period and last 10 days of the run-in period.

## Anhang 16 Ergebnisse der gezielten Recherchen

### Jackson DJ. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations (2018)

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias-Bewertung	Kommentar
Jackson DJ. Quintupling Inhaled	<b>Fragestellung:</b>	<b>Baseline-Charakteristika:</b>	<b>Selection bias</b> Randomisierung: unklar	yellow zone: when there are

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias-Bewertung	Kommentar
<p>Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations.</p> <p><a href="https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710988">https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1710988</a></p>	<p>efficacy and safety of increasing dose of ICS from a baseline daily low dose to 5-times daily dose for 7 days in school-age children with mild-to moderate persistent asthma who began to have short-term loss of asthma control</p> <p><b>Design:</b> RCT</p> <p><b>Ausgewählte Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-11 years, physician-diagnosed asthma</li> <li>• ≥1 exacerbation with systemic CS in past 12 mo</li> <li>• Able to perform reproducible spirometry</li> <li>• step 2 therapy, c-ACT of &gt;19 at enrollment, ≤ 2 prednisone treated exacerbations in past 6 mo, prebronchodilator FEV1 ≥ 80% predicted, willing to step down therapy OR</li> <li>• controller naïve and qualifying for step 2 therapy per EPR3</li> <li>• Prebronchodilator FEV1 ≥ 60% predicted at V1</li> </ul> <p><b>Ausgewählte Ausschlusskriterien (at enrollement)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CS within intervals prior enrollment: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Oral or injectable (2-week)</li> <li>○ Nasal may be used at discretion of investigator or primary care physician</li> </ul> </li> <li>• medications interacting with CS (2-week V1) other lung disease, significant medical illness</li> <li>• history of disorder associated with AE to CS</li> <li>• history of life-threatening exacerbation requiring intubation, mechanical ventilation or resulting in a hypoxic seizure</li> <li>• &gt; 5 prednisone treated exacerbations in past 12 mo</li> <li>• &gt; 1 hospitalization for &gt;24 hours for asthma in past 12 mo</li> <li>• failure to thrive (&lt; 2<sup>nd</sup> percentile)</li> <li>• history of AE to ICS or their ingredients</li> <li>• hyposensitization therapy other than established maintenance regimen (regimen for ≥ 3 mo)</li> <li>• family may be unreliable/ nonadherent/ move from area before trial completion</li> </ul> <p><b>Ausgewählte Ausschlusskriterien (at randomization)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadequate adherence (&lt; 75% of the electronic diary records, &lt; 75% of the expected medication dose)</li> <li>• exacerbation requiring systemic CS</li> <li>• c-ACT &lt; 20 at V2</li> <li>• Prebronchodilator FEV1 &lt; 80% predicted at V2</li> </ul> <p><b>Intervention/ Vergleich:</b></p>	<p><b>Ergebnisse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Electronic diary completed: 73% of days (high-dose) vs. 72% of days (low-dose)</li> <li>• Adherence to daily therapy with ICS: 98% of days that electronic diary was completed in each group.</li> <li>• yellow-zone alerts on the electronic diary: 395</li> <li>• high-dose: 192 episodes (80 patients (63%))</li> <li>• low-dose: 203 episodes (88 patients (69%))</li> </ul> <p><b>Primärer Endpunkt:</b> ≥ 1 severe asthma exacerbation treated with systemic CS: 38/127 (high dose) vs. 30/127 (low dose) Relative rate: 1.3 (95% CI, 0.8 to 2.1)</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b> (α nicht adjustiert): no significant difference between groups für folgende EP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• time to the first severe asthma exacerbation treated with systemic CS</li> <li>• rate of ED or urgent care visits for asthma</li> <li>• rate of treatment failure</li> <li>• total symptom burden during yellow-zone episodes</li> <li>• Albuterol use during yellow-zone episodes</li> </ul> <p><b>Safety</b> high-dose group:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14% greater exposure to ICS</li> <li>• 16% greater total exposure to CS</li> <li>• growth rate (5.43 cm/y) 0.23 cm/y less than among children in low-dose group</li> </ul> <p>no significant between-group differences in adverse events no deaths among the trial participants</p> <p><b>Exploratory outcomes:</b> siehe Publikation</p> <p><b>Outcomes in Yellow-Zone Episodes:</b> exacerbation that was treated with glucocorticoids: 32% (37/114) in high-dose vs. 19% (25/134) of the treated yellow-zone episodes in the low-dose group</p>	<p>Allocation concealment: unklar Kommentar: Methodik nicht beschrieben</p> <p><b>Performance bias</b> Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar Kommentar: Methodik nicht beschrieben</p> <p><b>Detection bias</b> Verblindung der Ergebnisevaluation: unklar Kommentar:kein Hinweis auf Verblindung der Ergebnisevaluation; in Methodik: doppelblind</p> <p><b>Attrition bias</b> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low Kommentar: ca ¼ in beiden Gruppen nicht bis Studienende, aber Gründe ausgeglichen und dokumentiert; withdrawal (n= 44) ITT-Analyse: low für primären EP Kommentar: durchgeführt</p> <p><b>Reporting bias</b> selektive Ergebnisdarstellung: unklar Kommentar: Protokolländerungen bzgl. Endpunkten, Zeitpunkt unklar</p> <p><b>Andere Biasursachen</b> Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Adjustierung für multiples Testen nur für explorative EP Interessenkonflikte/ Sponsoring: NHLBI, medication donated by GlaxoSmithKline</p>	<p>signs of early loss of asthma control</p> <p><b>Hinweis im Protokoll zu primärem EP:</b> clinical question: whether strategy of identifying yellow zones and then using either 5x ICS or 1x ICS during yellow zone makes difference on rate of exacerbations over course of study question is not whether treatment with either 1x ICS or 5x ICS during any particular yellow zone treatment makes a difference on likelihood of exacerbation occurring during that particular yellow zone patient who has no exacerbations and no yellow zone courses during study is equivalent to a patient who has no exacerbations and 5 yellow zone courses during the study</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias-Bewertung	Kommentar
	<p>High dose during yellow zone: 220 µg/inhalation, 2 inhalations 2x daily</p> <p>Low dose during yellow zone: 44 µg/inhalation, 2 inhalations 2x daily</p> <p><b>Definition der yellow zone:</b> use of 2 doses (4 inhalations) rescue albuterol in 6h use of 3 doses (6 inhalations) rescue albuterol in 24h 1 night awakening due to asthma treated with albuterol. Symptoms and medication use: recorded 1x nightly by participant/ parent in electronic diary</p> <p><b>Follow up:</b> 48 weeks</p>			

#### Nutzenbewertungen/Sicherheitsdaten

Wirkstoff	Zitat	Quelle
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) - Addendum zum Auftrag A16-03. 2016 (IQWiG-Berichte; 407) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung
Mepolizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 (IQWiG-Berichte; 385) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Nucala International non-proprietary name: mepolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Nucala Mepolizumab. Product information. 2015 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report. 2018 [cited: 2019-10-22]. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> .	EMA: Assessment-Report
Mepolizumab	European Medicines Agency (EMA). Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report on extension(s) of marketing authorisation. 2019 [cited: 2019-10-22]. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-x-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-x-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> .	EMA: Assessment report on extension(s) of marketing authorisation
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: Beschluss
Mepolizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab. 2016 [cited: 2017-06-27].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Mepolizumab	Mepolizumab (Nucala) bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma. Arznei-Telegramm 2016;47(4):34-6.	Arznei-Telegramm
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 (IQWiG-Berichte; 505) [cited: 2017-06-27].	IQWiG: Nutzenbewertung

Wirkstoff	Zitat	Quelle
Reslizumab	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A17-02. 2017 (IQWiG-Berichte; 516) [cited: 2017-07-10].	IQWiG: Addendum zur Nutzenbewertung
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cinquaero International non-proprietary name: reslizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Assessment-Report
Reslizumab	European Medicines Agency (EMA). Cinquaero Reslizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-06-27].	EMA: Product Information
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: Beschluss
Reslizumab	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Reslizumab. 2017 [cited: 2017-07-10].	G-BA: tragende Gründe zum Beschluss
Reslizumab	Schweres eosinophiles Asthma: Il-5-Antikörper Reslizumab (Cinquaero). Arznei-Telegramm 2017;48(2):18-9.	Arznei-Telegramm
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasentra. international non-proprietary name: benralizumab. assessment report. 2017 [cited: 2018-04-26]. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf</a> .	EMA: Assessment-Report
Benralizumab	European Medicines Agency (EMA). Fasentra. benralizumab. product information. 2018 [cited: 2018-04-26]. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf</a> .	EMA: Product Information
Benralizumab		IQWiG und G-BA keine Ergebnisse (Stand April 2018)
Dupilumab	European Medicines Agency (EMA). Dupixent. International non-proprietary name: dupilumab. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. 2019 [cited: 2019-10-21]. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> .	EMA: Assessment-Report
Dupilumab	European Medicines Agency (EMA). Dupixent. Extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0017. 2019 [cited: 2020-03-30]. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> .	EMA: Assessment-Report
Dupilumab	European Medicines Agency (EMA). Dupixent. dupilumab. product information. 20/12/2019 Dupixent - EMEA/H/C/004390 - IB/0023. 2019 [cited: 2020-03-30]. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf</a> .	EMA: Product Information
Dupilumab	European Medicines Agency (EMA). Dupixent. dupilumab. product information. 2019 [cited: 2019-10-21]. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf</a> .	EMA: Product Information

## Anhang 17 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 3. Auflage

Der Umgang mit den Kommentaren, die zur 3. Auflage der NVL Asthma eingegangen sind, ist im Leitlinienreport zur 3. Auflage [12] dokumentiert.

## Anhang 18 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation, 4. Auflage

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
18	<p>Kapitel 1.1 (S. 14), Empfehlung</p> <p>1-1   ERWACHSENE</p> <p>Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 6) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) &gt; 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemwegsobstruktion: FEV1 &lt; 80% des Sollwertes (FEV1/FVC &lt; LLN);</li> <li>• häufige Exazerbationen: ≥ 2 corticosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;</li> <li>• schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;</li> <li>• teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2).</li> </ul>	<p>Die Definition von schwerem Asthma in der Kassenarztpraxis ist LABA; LAMA und ICS und dann noch immer Symptome.</p>	<p>Also alle drei Substanzgruppen und nicht zwei von drei, das ist der label claim der Pharmafirmen und die haben auf diese Weise schon wieder Einfluss auf die NVL. Die der Definition zugrundeliegenden Studien sind allesamt Pharmastudien und deshalb sind sie auch leicht von den Autoren zu zitieren. Das macht sie aber nicht praxisrelevanter!</p>	<p>Das Statement 1-1 bleibt unverändert.</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Die Definition des schweren Asthmas beruht auf einem Expertenkonsens der Leitliniengruppe, die sich dabei auch an internationalen Leitlinien orientiert. Von der Definition des schweren Asthmas abzugrenzen ist die Indikation für die Therapie mit monoklonalen Antikörpern. Diese ist in Empfehlung 4-32 formuliert.</p> <p><b>Hinweis</b></p> <p>In der Empfehlung 4-32 wird das Wort „antiobstruktiv“ gestrichen:</p> <p>4-32   ERWACHSENE</p> <p>Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird.</p> <p>Da es sich hierbei um eine redaktionelle Änderung i.S. einer sprachlichen Verbesserung handelt, wird auf eine erneute Konsensfindung verzichtet.</p>
19	<p>Kapitel 1.1 (S. 14)</p>		<p>Selbst für die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter nämlich Asthma gibt es eine Definition für schweres Asthma. Aber es gibt keine Definition für Asthma im Kindesalter nur für schweres Asthma! Sic! Ist wirklich keinem der Autoren aufgefallen, das die</p>	<p>Keine Änderung.</p> <p>Die Besonderheiten der Diagnostik des Vorschulalters sind auf S. 17 und 18 der Konsultationsfassung dargestellt.</p>



Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			Diagnosestellung des Asthmas bei Kindern unter 6 Jahren extrem schwierig ist?	
5	<p>Kapitel 1.3, S. 15, Hintergrundtext: Die Querschnittstudie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA-Studie) basiert auf Selbstangaben von 19 294 Befragten einer repräsentativen erwachsenen deutschsprachigen Stichprobe und errechnet eine 12-Montasprävalenz des Asthmas von 6,3%. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (7,5% vs. 5,0%) [21]. Die erste Erhebung der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011“ (DEGS1) basiert auf Befragungen, Untersuchungen und Tests. In einem computergestützten ärztlichen Interview gaben 5% der Teilnehmer an, ein ärztlich diagnostiziertes Asthma zu haben. Betroffen waren auch hier mehr Frauen als Männer (6,3% vs. 3,7%). [22]</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 4,0% (95% KI 3,5; 4,5) in der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS Welle 2) errechnet. [23] Im Gegensatz zu Erwachsenen waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (5,0% vs. 3,0%). [23]</p>	<p>Aktuelle Daten zur Epidemiologie in Deutschland ergänzen Der Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland veröffentlichte aktuelle Daten zur Epidemiologie von Asthma bei Kindern und Erwachsenen basierend auf Vollerfassung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2016 (n=70.416.019) (ref. 1). Die Prävalenz wies bei Kindern und Jugendlichen einen stagnierenden Trend auf (2009, 4,9%; 2016,5,1%). Bei Erwachsenen hingegen war eine deutliche Zunahme in der Prävalenz zu beobachten (2009, 4,3%; 2016, 5,9%).</p> <p>Für das Jahr 2016 wurden in Deutschland 4,7 Millionen Menschen mit Asthma geschätzt, darunter 0,8 Millionen Kinder und Jugendliche und 3,9 Millionen Erwachsene (ref. 2).</p> <p>Zudem wurden deutliche regionale Unterschiede mit Vorhandensein von räumlichen Clustern identifiziert. Die Prävalenz variierte unter den Kreisen um den Faktor 3 (3,0 bis 8,9%). Signifikante Cluster mit hohen Prävalenzen fanden sich u. a. in Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Schleswig-Holstein und Thüringen.</p> <p>1. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz und -inzi-</p>	<p>Für Deutschland haben wir aktuelle und neue Daten zur Asthma-Epidemiologie in im Versorgungsatlas-Bericht (<a href="https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nachdatum-sortiert/?tab=6&amp;uid=92">https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nachdatum-sortiert/?tab=6&amp;uid=92</a>) und international (<a href="https://www.who.int/bulletin/volumes/98/1/19-229773.pdf">https://www.who.int/bulletin/volumes/98/1/19-229773.pdf</a>) veröffentlicht. In der Publikation haben wir beispielsweise die Anzahl der Asthmatiker (Kinder und Erwachsene) in Deutschland geschätzt.</p>	<p>Umformulieren: Eine gezielte Recherche epidemiologischer Daten im deutschen Versorgungskontext erbrachte folgende Ergebnisse: Die Querschnittstudie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015-EHIS) basiert auf Selbstangaben von 24 016 Befragten einer erwachsenen deutschsprachigen Stichprobe und errechnet eine 12-Montasprävalenz des Asthmas von 6,2% (95% KI 5,8 %; 6,7%) [54]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (7,1% vs. 5,4%) [54]. Die erste Erhebung der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011“ (DEGS1) basiert auf Befragungen, Untersuchungen und Tests [55]. In einem computergestützten ärztlichen Interview gaben 5% der Teilnehmer an, ein ärztlich diagnostiziertes Asthma zu haben. Betroffen waren auch hier mehr Frauen als Männer (6,3% vs. 3,7%) [55]. Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 4,0% (95% KI 3,5; 4,5) in der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS Welle 2) errechnet [56]. Im Gegensatz zu Erwachsenen waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (5,0% vs. 3,0%) [56]. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>denz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/08. Berlin 2018</p> <p>2. Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Trends and regional distribution of outpatient claims for asthma, 2009–2016, Germany. Bull World Health Organ 2020; 98: 40–51</p>		<p>Deutschland berechnete anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (Jahr 2016: n= 70 416 019) eine Diagnoseprävalenz der Asthmas von 5,9% (96% KI 5,8%; 5,9%) bei Erwachsenen und 5,1% (95% KI 5,1%; 5,2%) bei Kindern und Jugendlichen [57]. Darüber hinaus liegen Auswertungen der ersten Hälfte der Basiserhebung der Gesundheitsstudie „Nationale Kohorte“ von März 2014 bis März 2017 aus 18 Studienzentren von 101 284 Teilnehmern vor [58]. Die Datenbasis bilden Antworten Erwachsener in einem persönlichen Interview. Hier gaben 4,7% (95% KI 4,5%, 4,8%) der Frauen (n= 2561) und 3,3% (95% KI 3,1%, 3,5%) der Männer (n= 1546) an, in den letzten 12 Monaten aufgrund der Diagnose Asthma ärztliche behandelt worden zu sein [58].</p>
20	Kapitel 2.1 (S. 16), Abbildung 1: Asthma gesichert	<p>Im Algorithmus Abb 1 gilt ein Asthma als gesichert, wenn in der Lungenfunktion eine vollständig reversible Obstruktion vorliegt. Wer von den Autoren sieht die Lungenfunktionen der Niedergelassenen? Die Qualität selbst bei Pneumologen ist erbärmlich.</p> <p>Statt solche Empfehlungen herauszugeben, sollten die Fachgesellschaften mal Kurse in Lungenfunktion für Pneumologen und Hausärzte veranstalten und QM-Maßnahmen für Lungenfunktionen durchführen. Gilt dieser Algorithmus auch für Kinder? Es ist bei Kindern noch schwieriger Lungenfunktionen durch zu führen.</p>		<p>Keine Änderung.</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Lungenfunktionskurse werden für Ärztinnen und Ärzte, Hilfe-rinnen und Helfer im Bereich der Allgemeinmedizin, Inneren Medizin und Pneumologie seit Jahrzehnten durch die Atemwegsliga durchgeführt.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
13	<p>Kapitel 2.4 (S.19), Empfehlung</p> <p>2-2 Um die Diagnose eines Asthmas zu erhärten, soll eine variable, (partiell) reversible Atemwegsobstruktion durch eine Lungenfunktionsprüfung, typischerweise spirometrisch, nachgewiesen werden</p>	<p>typischerweise eine Spirometrie</p>	<p>stilistisch besser</p> <p>die Begründung für „typischerweise“ ist mir unklar</p>	<p><b>Redaktionelle Änderung der Empfehlung 2-2:</b></p> <p>Um die Diagnose eines Asthmas zu erhärten, soll eine variable, (partiell) reversible Atemwegsobstruktion durch eine Lungenfunktionsprüfung, üblicherweise durch Spirometrie, nachgewiesen werden.</p> <p><b>Hinweis</b></p> <p>Da es sich hierbei um eine redaktionelle Änderung i.S. einer sprachlichen Verbesserung handelt, wird auf eine erneute Konsensfindung verzichtet.</p>
22	<p>Kapitel 2.4 (S.19)</p>	<p>Zur Diagnosesicherung sollte m.E. einmal im Leben eine Bodyplethysmographie mit unspezifischer Provokation erfolgen. Alles andere ist Rumgehampel mit untauglichen Spirometrien, denn die vorgeschlagenen drei Messungen reproduzierbarer FV-Kurven ist im Kassensarztalltag nicht umsetzbar, das ist ein typisch akademischer Vorschlag von Experten, die nie in einer Kassensarztpraxis gearbeitet haben. Der Verlauf kann dann gerne mit einfacher Spirometrie und abhören beurteilt werden</p>		<p><b>Keine Änderung.</b></p> <p>In der NVL bereits in Empfehlung 2-8 thematisiert (S. 21):</p> <p>Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, sollte die Diagnose durch den Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität erhärtet werden</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Wenn sich die Diagnose durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Spirometrie eindeutig sichern lässt, ist keine Bodyplethysmographie erforderlich. In Zweifelsfällen, z. B. typischer Anamnese, aber in in der Spirometrie normaler Lungenfunktion und negativem Ausfall des Hyperreaktivitätstests kann hingegen ein Bodyplethysmographie im Sinne einer weiterführenden Diagnostik eingesetzt werden.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
23	<p>Kapitel 2.4.5 (S. 22), Empfehlung</p> <p>2-10 Der diagnostische Zusatznutzen von FeNO in der Primärdiagnostik ist Gegenstand aktueller Forschung. Konfirmatorische Studien liegen noch nicht vor. Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma und für das Ansprechen auf ICS. Ein niedriger FeNO-Wert schließt die Diagnose Asthma nicht aus.</p>	<p>Bei FeNO ist die Frage doch falsch gestellt. Ich kenne keinen niedergelassenen Kassenarzt der ernsthaft die Diagnose Asthma mit Hilfe von FeNO stellen will. Aber für die Verlaufskontrolle ist FeNO oft hilfreich. Diese Frage wurde aber nicht untersucht.</p>		<p>Keine Änderung.</p> <p><b>Begründung</b> Monitoring mittels FeNO ist in Empfehlung 2-18 S. 32 bereits adressiert.</p>
24	<p>Kapitel 2.6 (S. 24), Empfehlung</p> <p>2-12 Bei Patienten mit Asthma und positiver Anamnese (siehe Empfehlung 2-1) soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden. Diese besteht aus: 1. Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese (ggf. Fragebogen); 2. Nachweis der allergenspezifischen, Immunglobulin E (IgE) vermittelten Sensibilisierung mittels: • Prick-Hauttest und/oder • Bestimmung des spezifischen IgE; • ggf. allergenspezifischen Organprovo-kationstests</p>	<p>Bei Asthmatikern sollte immer eine Allergiediagnostik erfolgen,</p>	<p>weil oft eine perenniale Allergie und nicht nur eine saisonale Allergie vorliegt. Eine saisonale Symptomatik lässt auch den unerfahrenen Arzt an Allergie denken. Die Kunst besteht darin systematisch alle Ursachen abzuklären die als Auslöser oder Kofaktoren ein Asthma verschlimmern können.</p>	<p>Die Empfehlung 2-12 wurde umformuliert: 2-12 (neu) Bei Patienten mit Verdacht auf ein allergisches Asthma (siehe Empfehlung 2-1) soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden. Diese besteht aus: 1. vertiefender Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese (ggf. Fragebogen); 2. Nachweis der allergenspezifischen, Immunglobulin E (IgE) vermittelten Sensibilisierung mittels: • Prick-Hauttest und/oder • Bestimmung des spezifischen IgE; • ggf. allergenspezifischen Organprovo-kationstests.</p> <p><b>Begründung:</b> Die Leitliniengruppe ist nicht der Ansicht, dass bei jedem Patienten eine allergologische Stufendiagnostik erfolgen soll. Eine Indikation sieht sie bei Patienten, bei denen sich in der vorangegangenen allgemeinen Anamnese (siehe auch 2-1) ein Hinweis auf ein allergisches Asthma</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				ergeben hat. Daher wird die Formulierung der Empfehlung angepasst.  <b>Ergebnis der elektronischen Abstimmung:</b> 21/21 (100%)
25	Kapitel 2.7 (S. 25), Empfehlung 2-13 Im Zweifel soll die Diagnose Asthma überprüft bzw. in Frage gestellt werden, insbesondere: • bei unzureichender Kontrolle trotz leitliniengerechter Therapie oder • nach einem mehrmonatigen Auslassversuch unter Berücksichtigung saisonaler Triggerfaktoren.	Eine Überprüfung der Diagnose sollte immer erfolgen. Immer! Nicht nur nach einem mehrmonatigen Auslassversuch unter Berücksichtigung saisonaler Triggerfaktoren.	Was ist die Vorstellung das nur saisonale Trigger hier eine Rolle spielen könnten? Und welche pathophysiologische Vorstellung haben die NVL-Autoren von der Aussage einer „Ausheilung“ des Asthmas, wenn in einer zitierten Studie 33,1% der überprüften Asthmatiker kein Asthma mehr haben? Die NVL-Autoren übernehmen ja diese Aussage. Das ist doch schwer vorstellbar. Ich vermute eher die Diagnose stimmte schon zu Beginn nicht. Garbage in - garbage out.	Keine Änderung. <b>Begründung</b> Die Kriterien für eine Re-Evaluation der Diagnose sind ausführlich in der Leitliniengruppe diskutiert und in der Empfehlung ausreichend genau formuliert.
14	Kapitel 2.8 (S. 25), Tabelle 3		Was ist habituellem Husten	Keine Änderung. <b>Begründung</b> Lehrbuchcharakter soll vermieden werden. Habituellem Husten ist als dysfunktionelles respiratorisches Symptom definiert.
15	Kapitel 2.8 (S. 25), Tabelle 3 klinischer Hinweis: Rasselgeräusche in der Auskultation	besser: Knisterrasseln	Rasselgeräusche gibt es auch bei der Lungenstauung	Umformulieren zu: Knisterrasseln (Sklerosidophonie)
26	Kapitel 2.8 (S. 25), Tabelle 3	Die Tabelle ist hilfreich aber die Bedeutung der oberen Atemwege ist im Alltag überragend. Stichwort United airways. Das hätte eine besonders herausgestellte Erwähnung verdient		Keine Änderung. <b>Begründung</b> Änderungsvorschlag nicht konkret genug. Die Rhinitis, akut rezidivierende/chronische Sinusitis, Postnasal-Drip-Syndrom sind in der Tabelle bereits erwähnt.
21	Kapitel 2.10 (S. 27), Tabelle 5	.	Die Abgrenzung des Asthmas zur COPD ist für Krankenhausärzte wichtig, da sie	Keine Änderung

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>kaum mehr Asthma in der Klinik kennenlernen und alle obstruktiven Atemwegserkrankungen für COPD halten, weil das über die DRG auch mehr Geld für die Klinik bedeutet</p> <p>1. Pneumologie. 2019 Apr;73(4):219-224. doi: 10.1055/a-0814-0113. Epub 2019 Mar 20. Different Prevalences of Pneumological Disease Patterns in Outpatient and Inpatient Care. Herkenrath S#1, Mülleneisen N#2, Tremel M1, Kietzmann I1, Hagmeyer L1, Randerath W1.</p>	<p><b>Begründung</b> Die Abgrenzung von Asthma und COPD ist hinreichend in der NVL adressiert.</p>
27	Kapitel 2.9 (S. 27), Hintergrundtext		<p>Deckt einen systematischen Fehler der evidenzbasierten Medizin auf. Es wird Punkt für Punkt Evidenz und erneut Evidenz und Evidenz dargestellt. Und dann wird hemmungslos das Fehlen von Evidenz quasi als unvermeidbar hingenommen, anstatt Studien zu fordern die auch an älteren Asthmatikern durchgeführt werden.</p>	<p>Keine Änderung <b>Begründung</b> Kein konkreter Änderungsvorschlag eingegangen.</p>
1	Kapitel 2.11 (S. 29) + Kapitel 5 (S.75) * bei Abb. 2 und 3 Einteilung (un-) kontrolliertes Asthma	Ergänzen: oder prophylaktischer Anwendung bei bekanntem anstrengungsinduziertem Asthma, nicht mehr als 2x/Woche	In diesem Fall liegt eine Auslöser-abhängige Medikation vor, die nicht unter unkontrollierte Zustände fällt, vgl. auch Empfehlung 5-3 (S.75)	<p>In der Fußnote der Abbildung 2 wird der Verweis auf die Empfehlung 5-3 ergänzt. <b>Begründung</b> Die Leitliniengruppe unterscheidet sportliche Belastung von Alltagsaktivitäten, die mit einer kurzen körperlichen Anstrengung einhergehen. Letztere sollten ohne prophylaktische Inhalation eines Bedarfsmedikamentes möglich sein. <b>Hinweis:</b> Die Ergänzung des Verweises auf die Empfehlung 5-3 in der Fußnote wird von der Leitliniengruppe als redaktionelle Änderung eingestuft und nicht im elektronischen Survey abgestimmt.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
6	Kapitel 2.11 (S. 30), Hintergrundtext		weiterhin sprachlich inkorrekt Numerus, „die Leitliniengruppe“ ist Singular	redaktionell geändert
28	Kapitel 2.11 (S. 30), Hintergrundtext	Das, das Therapieziel des Asthmas Kontrolle sein sollte, kann man akzeptieren. Ich persönlich sehe das trotzdem anders, denn das der ACT ein Copyright des GSK-Konzerns ist spricht doch Bände.	Was ist, wenn die Firma GSK mal Geld für die Benutzung des ACT verlangt? Dann sind alle Studien mit den ACT besonders wertvoll. Ist keinem klar, dass alle Studien die auf dem ACT beruhen dem Absatz der Pharmaindustrie dienen? Die Einteilung des ACT ist doch deshalb so streng, damit möglichst viele Patienten die Medikamente nutzen. Ob das sinnvoll ist und langfristig den Interessen der Patienten dient, oder der Industrie ist nicht untersucht. Es wird einfach unterstellt das eine bessere Asthmakontrolle im ACT für den Patienten gut ist. Wer hat untersucht ob das stimmt? Es gibt auch Patienten die bereit sind mit einer schlechteren Kontrolle zu leben und dafür weniger Medikamente nehmen. Die NVL macht diesen und den behandelnden Ärzten ein schlechtes Gewissen. M.E. ist die Asthmakontrolle (nach ACT) nicht hilfreich im Alltag des Kassenarztes!	Hintergrundtext umformulieren: „Der Asthma-Kontroll-Test (ACT) und der Asthma-Kontroll-Fragbogen (ACQ) bieten z.B. ebenfalls die Möglichkeit, die Asthmakontrolle im klinischen Alltag zu prüfen.“ <b>Begründung</b> Die Leitliniengruppe erkennt keinen Empfehlungscharakter in der Aussage und belässt die Inhalte im Hintergrundtext. Es handelt sich um etablierte Instrumente, die dem behandelnden Arzt die Anamnese erleichtern. Die Einschränkungen der Fragebögen haben wir bereits diskutiert.
29	Kapitel 2.11 (S. 30), Hintergrundtext	Auf Seite 30 wird die SMART-Therapie diskutiert und festgestellt das eine ICS/Formoterol Kombination als Bedarfsmedikation häufiger als 4x/Woche genommen problematisch sei. Was ist der wissenschaftliche Hintergrund?	Es wird in der Praxis gemacht und das seit Jahren mit Erfolg. Jetzt ist die SMART-Therapie in der Leitlinie angekommen, auf Grund von RCT. Und wer wurde in die RCT aufgenommen? Und wer sitzt in der Praxis des Kassenarztes? Die Realität sieht anders aus als in RCT!	Keine Änderung <b>Begründung</b> Zur Entscheidungsfindung wurden die Supplements zu SYGMA I und II sowie zu Novel Start nach entsprechenden Angaben zur Häufigkeit der Anwendung der Bedarfstherapie extrahiert und in der AG diskutiert. Das Vorgehen ist im Hintergrundtext dargestellt.
30	Kapitel 2.12 (S. 31), Empfehlung 2-16 Bei jeder Verlaufskontrolle sollen folgende Parameter erhoben werden:	Es gehört die Frage nach neuen Hautstien und neuen beruflichen Belastungen dazu. Das sollte explizit erwähnt werden		keine Änderung <b>Begründung</b>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthmasymptome tagsüber;</li> <li>• Asthmasymptome bei körperlicher Belastung;</li> <li>• nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen;</li> <li>• Häufigkeit des Einsatzes von Bedarfsmedikation;</li> <li>• Einschränkungen der Aktivitäten des Alltags;</li> <li>• Therapieadhärenz;</li> <li>• Inhalationstechnik;</li> <li>• Häufigkeit des Auftretens und Auslöser von Exazerbationen;</li> <li>• Wirksamkeit und Verträglichkeit der medikamentösen Therapie</li> </ul>			<p>Die Themen sind indirekt im Spiegelstrich „Häufigkeit des Auftretens und Auslöser von Exazerbationen“ inkludiert.</p> <p>Es ist unrealistisch, bei jeder Verlaufskontrolle nach neuen Haustieren und neuen beruflichen Belastungen zu fragen.</p> <p>Darüber hinaus gibt es Hinweise für die Evaluation vor Therapieintensivierung in Abb. 6 und Empfehlung 4-8.</p>
31	Kapitel 2.12.1.3 (S. 32), Hintergrundtext	Die postinfektiöse Hyperreagibilität zum Asthma zu erklären ist in der Praxis des Pneumologen die häufigste Fehldiagnose. Deshalb ist dieser Punkt sehr wichtig und sollte stärker betont werden		Keine Änderung. <b>Begründung</b> Aktuelle Darstellung in NVL adäquat.
7	Kapitel 2.12.1.4 (S. 32), Hintergrundtext [...] Sie schätzt, dass vor allem Patienten mit wiederholten Exazerbationen von einem Monitoring mittels FeNO profitieren können und empfiehlt die FeNO-Bestimmung vor der Initiierung der Therapie mit Dupilumab (siehe Empfehlung 4-35).	FeNO-Messung „empfehle“ ich nicht, ich sehe sie als sinnvoll an.	Die Indikationsstellung für Dupilumab geht ggf auch bestens ohne FeNO-Messung. Der Verweis auf die Empfehlung bezieht sich nur auf Erwachsene.	Umformulieren: “und empfiehlt die FeNO-Bestimmung bei Erwachsenen vor der Initiierung der Therapie mit Dupilumab (siehe Empfehlung 4-35).“
32	Kapitel 3.2.1 (S. 33), Hintergrundtext		Die gemeinsame Entscheidungsfindung ist gut und schön, aber der Arzt muss auch irgendwann die Verantwortung für eine Entscheidung treffen. Der Patient hat immer das Recht dem ärztlichen Rat nicht zu folgen. Aber der Arzt sollte auf Grund seines überlegenen Sachwissens zu einer Entscheidung und zu einer Therapieempfehlung kommen. Das kann man nicht auf den Patienten abwälzen.	Keine Änderung <b>Begründung</b> Das Kapitel gemeinsame Entscheidungsfindung zielt nicht darauf ab, Entscheidungen auf den Patienten zu übertragen sondern diese gemeinsam zu besprechen.



Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
33	Kapitel 3.2.2 (S.33), Hintergrundtext	Die Patienteninformationen der Deutschen Atemwegsliga sollten erwähnt werden.		Der Link zur Atemwegsliga wird im Kapitel 3.2.2 Evidenzbasierte Patientenmaterialien ergänzt.
34	Kapitel 4.2 (S. 35)		Beim Off label hätte ich mir mehr Unterstützung gewünscht. Die label claims sind of sehr eng und das Marketing der Firmen propagiert subtil die Indikationsausweitung.	Keine Änderung <b>Begründung</b> Hinweise zum Off-Label-Use ausreichend.
35	Kapitel 4.3 (S. 36), Abbildung 4	Leukotrienantagonisten haben keine Rolle in der Asthmatherapie für Erwachsene! Der Effekt geht nicht wesentlich über den Effekt von Kaffee hinaus.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Die vorhandene Evidenz und die klinische Erfahrung wurden in der Leitliniengruppe diskutiert und die Einschätzungen im Stufenschema und in der Empfehlung 4-24 entsprechend getroffen.
37	Kapitel 4.3 (S. 37), Abbildung 5	Bei Kindern sollte ebenfalls auf LTRA verzichtet werden, sie bringen keine ausreichende Besserung und verzögern die suffiziente ICS Therapie.	Kinderärzte sehen nicht die Spätfolgen der LTRA-Therapie im Erwachsenenalter. Insbesondere bei Kindern ist die Kombination ICS+Formoterol geringe, mittlere und hohe Dosis sinnvoll, da gerne die Mütter auf das angeblich gefährliche ICS verzichten und die Kinder so nur mit LABA oder unwirksamen LTRA behandelt werden. Das wahre Leben außerhalb von Studien ist nämlich oft durch Ängste geprägt, die man bei Studienpatienten nie finden wird, weil die Studienpatienten sich ja freiwillig für eine Studie melden.	Keine Änderung <b>Begründung</b> Die vorhandene Evidenz und die klinische Erfahrung wurden in der Leitliniengruppe diskutiert und die Einschätzung im Stufenschema und der Empfehlung 4-24 entsprechend getroffen.
46	Kapitel 4.8.7 (S. 64), Empfehlung  4-45   KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 5 eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.	Die Therapie mit LTRA bei Kindern auf Stufe 5 ist lächerlich. Wenn Kinder ein Asthma der Stufe 5 haben, welchen Effekt soll dann noch ein LTRA haben? Anticholinergika sollten bei schwerem Asthma auch bei Kindern zum Einsatz kommen! Allergenkontrolle und ggfs Al-		Keine Änderung <b>Begründung</b> Die vorhandene Evidenz und die klinische Erfahrung wurden in der Leitliniengruppe diskutiert und die Einschätzung im Stufenschema und der Empfehlung 4-45 entsprechend getroffen.

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		lergenspezifische Immuntherapie spielen insbesondere bei Kindern mit Asthma eine große Rolle.		
36	Kapitel 4.3 (S. 36), Abbildung 4	Die Stufen 1-3 können unter praktischen Gesichtspunkten zusammengefasst werden: ICS+Formoterol bei Bedarf bis ICS+Formoterol regelmäßig geringe, mittlere und hohe Dosis Punkt. Auf Stufe vier (Neu Stufe zwei) dann Tiotropium und auf Stufe 5 (Neu Stufe drei) Biologika oder OCS. Das komplizierte Stufenschema kann so entfallen. Je komplizierter das Schema ist desto weniger wird es befolgt.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Der Vorschlag ist wegen der ebenfalls evidenzbasierten Alternativoptionen so nicht durchführbar. Die Darstellung der Stufen ist als der Visualisierung der Therapieintensivierung/ -Reduktion notwendig
72	Kapitel 4.3 (S. 36), Abbildung 4  Stufe 2:  Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA  oder  ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol*  Alternative in begründeten Fällen: Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA	Bitte die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS + Formoterol in Stufe 2 im Stufenschema für Erwachsene kritisch überdenken  Stufe 2:  Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA  <del>oder</del> <del>ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol*</del>  Alternative in begründeten Fällen: Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA	1. Off-Label-Empfehlungen sind nur bei einem Mangel an Alternativen indiziert (7): „Ein Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt.“  Gemäß dieses Maßstabs raten wir, von der Empfehlung in Stufe 2 (ICS/Formoterol bei Bedarf) abzusehen, da 1. Asthma in NVL-Stufe 2 nicht als schwerwiegende (wenn auch möglicherweise voranschreitende) Erkrankung anzusehen ist. 2. es bestehende Behandlungsalternativen gibt, die medizinisch indiziert sind (tägliche ICS-Gabe) 3. anzunehmen ist, dass unter einer reinen ICS/Formoterol-Bedarfsmedikation	Keine Änderung <b>Begründung</b> Die Empfehlungen zur bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 wurden auf Basis der in der systematischen Recherche identifizierten Evidenz und der Erfahrung der Leitliniengruppe formuliert. (siehe Empfehlungsbegründung im Hintergrundtext) Der Zulassungsstatus wurde intensiv von der Leitliniengruppe diskutiert. Auf den derzeitigen Off-Label-Status wird der Anwender deutlich hingewiesen. Die Fixkombination ist derzeit europaweit in keinem Land für die Stufen 1 oder 2 zugelassen, wird aber unter anderem von GINA empfohlen. Der Verordner hat die Wahl, zwischen den Therapieoptionen in Stufe 1 und 2. Umgekehrt kann und soll die Listung der Fixkombination in der Leitlinie auch dabei helfen, dass die Zulassungssituation vor

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>keine begründete Aussicht auf einen dauerhaften anti-inflammatorischen Effekt - und damit einem dauerhaften Behandlungserfolg - besteht.</p> <p>2. ICS/Formoterol – zur reinen Bedarfsmedikation in Stufe 2 steht im Widerspruch zum zentralen Ziel sowohl von GINA als auch der NVL: Eine bestmögliche Asthmakontrolle für jeden Asthmapatienten zu erreichen</p> <p>2.1 Widerspruch zu Kapitel 2.11., 2-14 und 2-15 in der NVL Konsultationsfassung (6) : „Als Grundlage der Therapie(-anpassung) ist die Beurteilung der Asthmakontrolle maßgeblich.“</p> <p>2.2 Widerspruch zu GINA 2019 (5): „poor symptom control is a burden to patients and a risk factor for flare-ups. Risk factors are factors that increase the patient's future risk of having exacerbations (flare-ups), loss of lung function, or medication side-effects.“</p> <p>2.3 Es stellt sich die Frage, inwieweit eine Asthmakontrolle unter reiner ICS/Formoterol-Medikation bei Bedarf in Stufe 2 ermittelt werden kann (aus der NVL-Konsultationsfassung) (7): „Der Grad der Asthmakontrolle soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie (Intensivierung/Reduktion) indiziert ist.“</p> <p>Kernfrage: Wie ist eine bestmögliche Asthma-</p>	<p>dem Hintergrund überzeugender Evidenz aus RCTs in Bewegung kommt.</p> <p>Die dauerhaft indizierte ICS-Inhalation wird bei fehlenden Beschwerden nicht genutzt.</p> <p>Ein eigenmächtiges Absetzen von ICS oder andere Formen einer Non-Adhärenz sind zentrale Themen in der Asthma-Therapie und viele Empfehlungen der NVL Asthma sind formuliert worden, um genau diese Probleme zu adressieren. Die Studien-Evidenz wurde ausführlich diskutiert und ist für die beschlossene Positionierung der Fixkombination ist hinreichend gut.</p> <p>Die Asthmakontrolle lässt sich auch bei Patienten prüfen, die die Fixkombination in Stufe 2 erhalten. Dazu wurde folgende Fußnote in die Abbildung 2 intergiert: # Dieses Kriterium ist nicht bei Patienten in Stufe 2 anwendbar, die ausschließlich die Fixkombination (ICS niedrig-dosiert + Formoterol) bedarfsorientiert anwenden: Es gilt als erfüllt, wenn die Fixkombination häufiger als viermal pro Woche angewandt wird oder die empfohlene Tageshöchstdosis des Formoterol überschritten wird.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>/Symptomkontrolle zu erreichen, zu ermitteln oder zu beurteilen, wenn ein Therapiekonzept per se eine Symptom-gesteuerte Medikation vorsieht?</p> <p>3. Eine Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde EMA für den Einsatz von ICS/Formoterol Bedarfstherapie besteht zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Auf diese Tatsache sollte auch in der Grafik sichtbar hingewiesen werden. Eine direkte Empfehlung innerhalb des Stufenschemas ist vor diesem Hintergrund zu überdenken. Diese Alternative sollte beispielsweise farblich entsprechend gekennzeichnet sein, damit der Leser direkt aufmerksam gemacht wird.                      Weiterer Hintergrund ist die Datenlage:                      Die ICS/Formoterol-Bedarfstherapie zeigt eine deutlich schlechtere Asthmakontrolle im Vergleich zur ICS-Dauertherapie:</p> <p>SYGMA-1 (1):                      BUD/Formoterol - reine Bedarfstherapie vs. BUD bid + SABA bei Bedarf (= Stufe 2 gemäß NVL 2018)</p> <p>Primärer Endpunkt (Wochen gut kontrolliertes Asthma [%]) nicht erreicht.                      OR 0,64↓ (95% CI, 0,57 -0,73)</p> <p>Sek. Endpunkte (Rate schwerer Exazerbationen) aufgrund des hierarchischen Testverfahrens nur deskriptiv.</p> <p>SYGMA-2 (2):                      BUD/Formoterol - reine Bedarfstherapie vs. BUD bid + SABA bei Bedarf (= Stufe 2 gemäß NVL 2018)</p> <p>Änderung vor Abschluss der Studie von</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>einer Überlegenheitsstudie auf eine Nichtunterlegenheitsstudie:</p> <p>Prim. Endpunkt (Rate schwerer Exazerbationen; eigentl. Überlegenheit): nicht erreicht. RR 0,97 ↔ (obere einseitige 95% CI Grenze:1,16)</p> <p>Sek. Endpunkt: Asthmakontrolle (ACQ5): ICS/Formoterol PRN ist sign. unterlegen OR 0,86↓ (95% CI 0,75-0,99)</p> <p>Novel START (3): Bud/Formoterol – reine Bedarfstherapie vs. Bud + SABA bei Bedarf</p> <p>Primärer Endpunkt (jährl. Rate an Exazerbationen/ schwere Exazerbationen): Bud/Formoterol PRN ist nicht überlegen im Vergleich zu Bud bid + SABA bei Bedarf (CAVE: Abänderung der Definition für schwere Exazerbationen; Verwendung einer abweichenden Definition für schwere Exazerbationen: Definition entspricht nicht ATS/ERS-Kriterien!) Sek. Endpunkt (Asthmakontrolle, ACQ5): Bud/Formoterol PRN ist sign. unterlegen im Vergleich zu Bud bid + SABA bei Bedarf</p> <p>PRACTICAL (4): Bud/Formoterol – reine Bedarfstherapie vs. Bud bid + SABA bei Bedarf Primärer Endpunkt (Rate schwerer Exazerbationen): Bud/Formoterol PRN zeigt Überlegenheit ggüber ICS-Dauertherapie: RR 0,69↑ (95% CI; 0,48 – 1,00; p=0,049)</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Kritikpunkt: Sek. Endpunkt (Asthmakontrolle, ACQ5): Bud/Formoterol PRN ist nicht überlegen</p> <p>4. Wir verweisen auf die aktuellen Stellungnahmen der folgenden Fachgesellschaften/Gremien, die anlässlich der Corona-Epidemie ausgesprochen wurden: Asthmapatienten wird zu einer ICS-Adhärenz geraten, um Komplikationen zu vermeiden. DGP (8), GINA (9), CDC (10), ACAAI (11), Asthma UK (12)</p> <p>Anmerkung: Die zuletzt aktualisierte Fassung von BTS /SIGN 2019 hat sich gegen ICS/Formoterol PRN ausgesprochen. (15)</p> <p>Quellen: 1 O'BYRNE, P.M. et al: N. Engl. J. Med. 2018; 378; 1865-76 R 2 BATEMAN, E.D. et al.: N. Engl. J. Med. 2018; 378: 1877-87 R 3 BEASLEY, R. et al.: N. Engl. J. Med. 2019; 380: 2020-30 4 HARDY, J. et al.: Lancet 2019; 394: 919-28 5 GINA 2019 Main Report; <a href="https://ginasthma.org/gina-reports/">https://ginasthma.org/gina-reports/</a> (abgerufen am 16.03.2020) 6 NVL 2020 Konsultationsfassung; <a href="https://www.leitlinien.de/nvl/asthma">https://www.leitlinien.de/nvl/asthma</a> (abgerufen am 16.03.2020) 7 arznei-telegramm; a-t 2020; 51: 1-5, Therapiekritik, Mildes Asthma – Grundlegender Wandel der Stufentherapie?;</p>	

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p><a href="https://www.arznei-telegramm.de/html/2020_01/2001001_02.html">https://www.arznei-telegramm.de/html/2020_01/2001001_02.html</a> (abgerufen am 27.02.2020)</p> <p>8 DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) - <a href="https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2020-03-16_Statement_Asthma_und_COVID-19_F.pdf">https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2020-03-16_Statement_Asthma_und_COVID-19_F.pdf</a></p> <p>9 GINA (Global Initiative for Asthma)- <a href="https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/">https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/</a></p> <p>10 CDC (Centers for Disease Control &amp; Prevention)- <a href="https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/asthma.html">https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/asthma.html</a></p> <p>11 ACAAI (American College of Allergy, Asthma and Immunology)- <a href="https://acaai.org/news/important-information-about-covid-19-those-asthma">https://acaai.org/news/important-information-about-covid-19-those-asthma</a></p> <p>12 Asthma UK- <a href="https://www.asthma.org.uk/advice/triggers/coronavirus-covid-19">https://www.asthma.org.uk/advice/triggers/coronavirus-covid-19</a></p> <p>15 <a href="https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/">https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/</a></p>	
73	<p>Kapitel 4.3 (S. 37), Abbildung 5</p> <p>Stufe 2: ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA</p> <p>Alternative in begründeten Fällen: Ab 12 Jahren:</p>	<p>Bitte die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS + Formoterol in Stufe 2 im Stufenschema für Kinder und Jugendliche kritisch überdenken</p> <p>Stufe 2: ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder</p>	<p>analog zu Nr. 72</p>	<p>Keine Änderung</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Siehe Kommentar 72</p> <p>Bei Jugendlichen ab 12 Jahren lässt sich die Asthmakontrolle aus Sicht der LL-Gruppe bei bedarfsorientierter Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol prüfen. Dieses</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol*	LTRA  Alternative in begründeten Fällen: Ab 12 Jahren: <del>bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol*</del>		wurde durch folgende Fußnote in Abbildung 3 spezifiziert:  * Bei Patienten ab 12 Jahren, die in Stufe 2 ausschließlich die Fixkombination (ICS niedrigdosiert und Formoterol) bedarfsweise anwenden, ist das Kriterium nicht anwendbar: Bei gut kontrolliertem Asthma wird die Fixkombination nicht häufiger als zweimal pro Woche angewandt.
68	Kapitel 4.3 (S. 37), Abbildung 5  Im Stufenschema für Kinder und Jugendliche wird für die Bedarfsmedikation in Stufe 3 angeführt, dass Patienten, die ausschließlich bedarfsorientiert die Fixkombination aus ICS niedrig dosiert + Formoterol (und keine Dauertherapie mit ICS mittel dosiert) bekommen, keine zusätzliche Bedarfsmedikation mit SABA benötigen. Diese Alternative wird in begründeten Fällen sowohl im Stufenschema als auch in den Erläuterungen nur für Stufe 2 empfohlen.	Inkonsistenz bitte klären! Es ist nicht plausibel, dass Patienten, die in Stufe 3 eigentlich ICS in mittlerer Dosierung als Dauertherapie bekommen sollten, auch für eine ausschließlich bedarfsorientierte Behandlung mit der Fixkombination aus ICS niedrig dosiert + Formoterol infrage kommen. Daher müsste in Stufe 3 der Eintrag für die Bedarfsmedikation, der nur für Stufe 2 gilt, geändert werden.		Redaktionelle Änderung  den Block in der Mitte teilen und in Stufe 3 nur SABA schreiben
67	Kapitel 4.3 (S. 36/ 37), Abbildung 4 und 5 + Hintergrundtext S. 50  Im Stufenschema für Erwachsene wird in Stufe 2 die Langzeittherapie mit ICS + Bedarf mit SABA durch die Oder-Verknüpfung mit der ausschließlichen Bedarfsmedikation mit der Fixkombination aus ICS + Formoterol als gleichwertig dargestellt. Ist das so gemeint? Auf Seite 50 wird die Fixkombination nur empfohlen, wenn eine ICS-Langzeittherapie auf-	Inkonsistenz bitte klären. Sind die beiden Therapieregime gleichwertig oder nicht? Sollte die bedarfsweise Anwendung der Fixkombination aus niedrig dosiertem ICS plus Formoterol aufgrund der Nachteile bei der Symptomatik und der vergleichbaren Toxizität trotz der Nichtunterlegenheit bei Exazerbationen nicht wie bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 2 als Alternative in begründeten Ausnahmefällen (fehlende Adhärenz!) empfohlen werden?	In den RCTs SYGMA I und II traten unerwünschte Wirkungen gleich häufig auf. In der RCT PRACTICAL war die Rate der UE bei mit der bedarfsweise angewendeten Fixkombination behandelten Patienten sogar etwas höher (statistisch signifikant?). Daher kann das höhere Nebenwirkungsrisiko der Dauertherapie mit niedrig dosiertem ICS auch nicht als Begründung für den Einsatz der Fixkombination herangezogen werden. Es bleibt nur „der mit einer regelmäßigen Therapie verbundene Aufwand“ bzw. die unzureichende Adhärenz mancher Patienten.	Umformulieren:  Für erwachsene Patienten sehen die Autoren der Leitlinie in der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 eine Therapieoption, wenn der mit einer regelmäßigen Therapie verbundenen Aufwand höher bewertet wird als eine maximale Symptomkontrolle. Zu der Entscheidung haben die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination für den primären Endpunkt in der Studie SYGMA II und die



Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	grund damit potentiell verbundener Risiken oder des zu hohen Aufwands nicht infrage kommen.			Einsparungen in der täglichen ICS-Dosis beigetragen.
74	<p>Kapitel 4.8.1 (S. 50), Hintergrundtext</p> <p>Für erwachsene Patienten sehen die Autoren der Leitlinie in der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 eine Therapiealternative, wenn eine ICS-Langzeittherapie und damit verbundene potentielle Nebenwirkungen und Risiken oder der mit einer regelmäßigen Therapie verbundenen Aufwand höher bewertet wird als eine maximale Symptomkontrolle. Zu der Entscheidung haben die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination für den primären Endpunkt in der Studie SYGMA II und die Einsparungen in der täglichen ICS Dosis beigetragen.</p>	<p>Bitte um differenziertere Betrachtung der „ICS-Einsparung“:</p> <p>Für erwachsene Patienten sehen die Autoren der Leitlinie in der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 nur dann eine Therapiealternative, wenn eine ICS-Langzeittherapie und damit verbundene potentielle Nebenwirkungen und Risiken oder der mit einer regelmäßigen Therapie verbundenen Aufwand höher bewertet wird als eine maximale Symptomkontrolle. sich unverändert eine Non-Adhärenz des Patienten zeigt - trotz wiederholter Aufklärung des behandelnden Arztes über die Notwendigkeit einer Langzeittherapie mit ICS-haltigen Inhalativa. Zu der Entscheidung haben die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination für den primären Endpunkt in der Studie SYGMA II und die Einsparungen in der täglichen ICS Dosis beigetragen.</p>	<p>Anmerkung: SYGMA-2 (2) war als eine Überlegenheitsstudie konzipiert. Das Studienprotokoll der SYGMA-2-Studie wurde kurz vor Abschluss der Studie geändert, so dass nicht mehr auf Überlegenheit, sondern auf Nichtunterlegenheit geprüft wurde.</p> <p>Wir bitten um Beachtung, dass das Argument der Einsparungen „der täglichen ICS“ sich nur auf die durchschnittliche Einsparung der ICS-Dosis auf den gesamten Beobachtungszeitraum der SYGMA-, Novel START- und PRACTICAL-Studien bezieht. Wir empfehlen ein Abwägen der Risiken einer Überdosierung mit ICS/Formoterol, die auch im Rahmen einer reinen Bedarfsmedikation, an einzelnen Tagen höher ausfallen könnte. Die gesundheitlichen Risiken einer symptomgesteuerten Überdosierung mit ICS/Formoterol, im Rahmen einer reinen Bedarfsmedikation - sind aus unserer Sicht nicht hinreichend evaluiert.</p>	<p><b>Ergänzung des Hintergrundtextes</b></p> <p>Ein Sicherheitshinweis auf die Tageshöchst-dosis wird analog zum Kapitel Asthmaanfall auch in diesem Hintergrundtext ergänzt.</p>
41	Kapitel 4.8 (S. 48)	Das Konzept einer Langzeit-Therapie im Gegensatz zu einer Bedarfsmedikation ist falsch. ICS+Formoterol für alle bei Bedarf oder regelmäßig ist richtig. Nur die Dosis ist unterschiedlich, je nach Schwere der Erkrankung.		<p>Keine Änderung</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Begründung für die Hypothese des Kommentierenden ist nicht erkennbar.</p> <p>Die geprüfte Kombination aus ICS/FOR langfristig bei Bedarf kann eingesetzt werden, um eine bessere Therapieadhärenz zu ermöglichen gegenüber einer Dauertherapie mit ICS, die häufig seitens des Patienten abgesetzt wird.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
11	Kapitel 4.6.1 (S. 44)  Fixkombination Formoterol/ICS	Nach erfolgter Zulassung Formoterol/ICS ab Therapiestufe 1	Sollen ca. 4 Mio. „off label“ Anfragen aus der Leitlinien resultieren ?  Die angedachte Änderung der Bedarfs- medikation muß von einer entsprechen- den Zulassung für Formoterol/ICS abhän- gig gemacht werden.	Keine Änderung <b>Begründung</b> Die Empfehlungen zur bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosierte und Formoterol in Stufe 1 wurden auf Basis der identifizierten Evi- denz und der Erfahrung der Leitlini- engruppe formuliert. (siehe Empfehlungsbe- gründung im Hintergrundtext) Auch der Zulassungsstatus wurde aus- führlich innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert. Auf den derzeitigen Off-Label-Status wird der Anwender deutlich hingewiesen. Leitlinienempfehlungen wie die in dieser Frage noch weitreichenderen in GINA o- der die im aktuellen Revisionsstand zu- rückhaltender formulierten der NVL kön- nen Bewegung in die Frage der Nutzen- bewertung und den Zulassungsstatus bringen. Mit der Formulierung gleichberechtigter Therapieoptionen wird gerade vermie- den, dass sich „4 Mio ‚off label‘-Anfragen“ ergeben. Siehe auch Kommentar 72
60	Kapitel 4.3 (S. 36), Abbildung 4  Anti-IL-4-R	Anti-IL-4/13-R	Zusätzliche Quellen: A: Fachinformation Dupilumab, Stand Dezember 2019 siehe: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.eu- ropa.eu/en/documents/product-infor- mation/dupixent-epar-product-infor- mation_de.pdf</a> B: Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov 2016; 15: 35-50 siehe:	Keine Änderung <b>Begründung:</b> Information der Fachinformation: „Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Al- pha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors bindet, wodurch die IL-4/IL-13 Signalwege gehemmt werden.“ (Zitat Fachinformation)

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26471366">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26471366</a></p> <p>Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors (IL-4R<math>\alpha</math>) bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden (A).</p> <p>Diese Blockade der beiden Signalwege ist möglich, da die Rezeptoren der Interleukine IL-4 und IL-13 die Rezeptoruntereinheit IL-4R<math>\alpha</math> gemeinsam haben. IL-4R<math>\alpha</math> bildet zwei unterschiedliche heterodimere Rezeptorkomplexe, um die biologischen Funktionen von IL-4 und IL-13 zu vermitteln. Der Typ-I-Rezeptor, der IL-4R<math>\alpha</math> und die <math>\gamma</math>-Kette (<math>\gamma</math>c) des gemeinsamen Zytokinrezeptors umfasst, bindet nur IL-4. Der Typ-II-Rezeptorkomplex, der zwischen IL-4R<math>\alpha</math> und IL-13R<math>\alpha</math>1 gebildet wird, ist der primäre Rezeptor für IL-13, bindet aber auch IL-4 (B). Aus diesem Grund blockiert Dupilumab nicht nur den IL-4-Rezeptor, sondern eben auch den IL-13-Rezeptor – Anti-IL4/13-R.</p> <p>IL-13 bindet außerdem noch an einen zweiten Rezeptor, IL-13R<math>\alpha</math>2, dessen Funktion jedoch bisher unklar ist, aber als „Täuschungsrezeptor“ postuliert wird (B).</p>	<p>Das Stufenschema soll nicht unnötig verkompliziert werden. Entscheidend ist laut Leitliniengruppe der Bindungsort. Die nachfolgenden Signalwege werden bei den anderen monoklonalen AK auch nicht beschrieben.</p> <p><b>Hinweis</b> Wird analog auch im Stufenschema für Kinder und Jugendliche umgesetzt (siehe Kommentar 61).</p>
61	Kapitel 4.3 (S. 37), Abbildung 5  Anti-IL-4-R	Anti-IL-4/13-R	<p>Zusätzliche Quellen: A: Fachinformation Dupilumab, Stand Dezember 2019 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf</a> B: Gandhi NA et al. Nat Rev Drug Discov</p>	Siehe Kommentar 60

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>2016; 15: 35-50:  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26471366">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26471366</a></p> <p>Dupilumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin(IL)-4 Rezeptors (IL-4R<math>\alpha</math>) bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden (A).        Diese Blockade der beiden Signalwege ist möglich, da die Rezeptoren der Interleukine IL-4 und IL-13 die Rezeptoruntereinheit IL-4R<math>\alpha</math> gemeinsam haben. IL-4R<math>\alpha</math> bildet zwei unterschiedliche heterodimere Rezeptorkomplexe, um die biologischen Funktionen von IL-4 und IL-13 zu vermitteln. Der Typ-I-Rezeptor, der IL-4R<math>\alpha</math> und die <math>\gamma</math>-Kette (<math>\gamma</math>c) des gemeinsamen Zytokinrezeptors umfasst, bindet nur IL-4. Der Typ-II-Rezeptorkomplex, der zwischen IL-4R<math>\alpha</math> und IL-13R<math>\alpha</math>1 gebildet wird, ist der primäre Rezeptor für IL-13, bindet aber auch IL-4 (B). Aus diesem Grund blockiert Dupilumab nicht nur den IL-4-Rezeptor, sondern eben auch den IL-13-Rezeptor – Anti-IL4/13-R.</p> <p>IL-13 bindet außerdem noch an einen zweiten Rezeptor, IL-13R<math>\alpha</math>2, dessen Funktion jedoch bisher unklar ist, aber als „Täuschungsrezeptor“ postuliert wird (B).</p>	
62	Kapitel 4.3 (S. 37), Abbildung 5  Ggf. Anti-IL-4-R	Vorschlag: Ggf streichen	Ggf. nicht verständlich/nachvollziehbar.  Dupilumab hat eine hohes Evidenzlevel bei Jugendlichen (ab 12 Jahre) und ist auch für Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte	„ggf.“ vor Anti-IL-4-R-Antikörper oder Anti-IL-5-Antikörper# in Stufe 6 wird gestrichen Ergebnis der elektronische Abstimmung: 20/21 (95,2%) <b>Begründung</b>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO zugelassen. In einer der Phase-III-Studien (Quest; Castro et al., NEJM 2018, Quelle 146) wurden 107 jugendliche Patienten eingeschlossen (n = 68 Dupilumab und n = 49 Placebo), die auch in die statistischen Auswertungen inkludiert waren. In dieser Studie führte Dupilumab zu einer deutlichen Verringerung der schweren Exazerbationsrate und einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion bei Jugendlichen mit unkontrolliertem mittelschwerem bis schwerem Asthma. Auch die Subgruppenanalyse in der Jugendlichen-Population bestätigt diese Ergebnisse. Für eine Anti-IL5-Therapie wurde eine wesentlich begrenztere Anzahl an jugendlichen Patienten in die Zulassungsstudien eingeschlossen. Phase-III-Daten für Kinder liegen nicht vor. Die Zulassung erfolgte auf Basis eines partiellen Extrapolationsansatzes der Erwachsenenendaten (Referenz Mepolizumab EPAR).</p>	<p>Die Indikationskriterien für die drei monoklonalen Antikörper sind nicht deckungsgleich. Es kann sein, dass Kinder oder Jugendliche nicht für Omalizumab, sondern nur für einen der beiden anderen AK in Frage kommt (z.B. nicht-allergisches eosinophiles Asthma). Für diesen Fall wäre „ggf“ inhaltlich nicht richtig. Wenn sich bei Patienten die Indikationskriterien überlappen (z.B. allergisches eosinophiles Asthma), so ist im Hintergrundtext erläutert, dass in diesem Fall zunächst ein Therapieversuch mit Omalizumab empfohlen wird. <b>Hinweis</b> Diese Änderung wird im elektronischen Survey abgestimmt</p>
63	<p>Kapitel 4.8.6.3 (S. 62), Hintergrundtext</p> <p>Zu Sicherheitsaspekten von Dupilumab stehen bisher die Zulassungsstudien zur Verfügung: In beiden Studien traten im Gruppenvergleich ähnlich viele unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte jeglicher Art auf [146,147]. Die EMA weist darauf hin, dass die häufigste schwere unerwünschte Wirkung Asthma war, die in den Gruppen, die mit 200mg Dupilumab oder Placebo behandelt wurden, häufiger auftrat als in der mit 300 mg Dupilumab behandelten Gruppe</p>	<p>Aus dem klinische Studienprogramm zur Anwendung von Dupilumab bei schwerem Asthma stehen Daten von insgesamt 2.888 erwachsenen und jugendlichen Patienten aus drei randomisierten kontrollierten Studien zur Verfügung [A, 148]. In beiden den Studien traten im Gruppenvergleich ähnlich viele unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte jeglicher Art auf [146,147].</p>	<p>Zusätzliche Quelle: A: Fachinformation Dupilumab, Stand Dezember 2019 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf</a></p> <p>Begründung: Neben den zitierten „Main Studies“ VENTURE und QUEST gibt es mit der Dose Response Study DRI12544 eine weitere</p>	<p>Umformulieren: In den identifizierten Phase-III-Studien traten im Gruppenvergleich ähnlich viele unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte jeglicher Art auf [59,60]. Die EMA weist darauf hin, dass die häufigste schwere unerwünschte Wirkung Asthma war. Exazerbationen traten in den Gruppen, die mit 200mg Dupilumab oder Placebo behandelt wurden, häufiger auf als in der mit 300 mg Dupilumab behandelten Gruppe [61]. <b>Begründung:</b></p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<p>[148]. Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei Anwendung von Dupilumab häufiger als unter Placebo [146,147].</p>		<p>pivotal Studie, die mit 776 eingeschlossenen Patienten insbesondere wichtige Daten zur Sicherheit beigetragen hat (siehe Fachinformation und EPAR Asthma [zitierte Quelle 148]) Außerdem ist der Satz „Die EMA weist darauf hin, dass die häufigste schwere unerwünschte Wirkung Asthma war, die in den Gruppen, die mit 200mg Dupilumab oder Placebo behandelt wurden, häufiger auftrat als in der mit 300 mg Dupilumab behandelten Gruppe“ ist missverständlich wiedergegeben. Im EPAR heißt es auf Seite 143: The most frequently reported treatment-emergent SAE was worsening of asthma with similar incidences across placebo and treatment group, however, patients receiving the higher dupilumab dose showed the lowest incidence</p>	<p>4. Absatz auf S. 143 im EMA-Dokument: Asthma was the most common SAE and exacerbations occurred more frequently in the dupilumab 200 mg and placebo group than in the 300 mg group.</p>
64	<p>Kapitel 4.8.6.3 (S. 62), Hintergrundtext</p> <p>Die EMA [148] beurteilt die Sicherheit von Dupilumab anhand der Phase-II- und Phase-III-Studien. Sie identifizierte folgende mögliche wichtige Risiken in der Behandlung mit Dupilumab: systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Immunogenität und maligne Erkrankungen. Ausreichend Daten für die Beurteilung der Sicherheit für schwangere und/oder stillende Frauen liegen derzeit noch nicht vor. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten für die Sicherheit von Dupilumab [148].</p>	<p>Die EMA [148] beurteilt die Sicherheit von Dupilumab in der Indikation Asthma anhand der Phase-II- und Phase-III-Studien. Zu den am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen zählen Reaktionen und Schwellung an der Injektionsstelle. Eine anaphylaktische Reaktion wurde im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms sehr selten berichtet [A]. Ausreichend Daten für die Beurteilung der Sicherheit für schwangere und/oder stillende Frauen liegen derzeit noch nicht vor. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten für die Sicherheit von Dupilumab [148].</p>	<p>Zusätzliche Quelle: A: Fachinformation Dupilumab, Stand Dezember 2019 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf</a></p> <p>Begründung: Maligne Erkrankungen wurden im Risk Management Plan (RMP) initial als „important potential risk“ aufgelistet; für die Evaluierung dieses potenziellen Risikos wurden entsprechende Risk Minimisation Measures festgelegt, neben Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten eine prospektive Kohortenstudie (OBS15906) (siehe EPAR Asthma Kapitel 2.7 Risk Management Plan) [zitierte Quelle 148]). Ein</p>	<p>umformulieren:</p> <p>Die EMA [61,62] (dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation) beurteilt die Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit Asthma anhand der Phase-II- und Phase-III-Studien. Sie beschreibt systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Immunogenität, als wichtige identifizierte Risiken in der Behandlung mit Dupilumab. Ausreichend Daten für die Beurteilung der Sicherheit für schwangere und/oder stillende Frauen liegen derzeit noch nicht vor. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten für die Sicherheit von Dupilumab [61,62] (dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation).</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>RMP ist immer substanz- und nicht indikationsspezifisch. In Version 4.0 des RMP konnte das potenzielle Risiko einer malignen Erkrankung gestrichen werden (siehe EPAR zur jüngsten Indikationserweiterung Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen vom 19.09.2019, Kapitel 2.6 Risk Management Plan <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a>)</p>	
65	<p>Kapitel 4.8.6.3 (S. 62), Hintergrundtext</p> <p>Gleichzeitig kritisieren sie, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen - schon länger zugelassenen - monoklonalen Antikörpern erfolgten</p>	<p>Vorschlag: Streichen</p>	<p>Direkte Vergleiche mit anderen derzeit zugelassenen Biologika bei Studienbeginn der Zulassungsstudien war aus unterschiedlichen Gründen nicht durchzuführen:</p> <p>Ein direkter Vergleich mit Anti-IgE wird dadurch erschwert, dass die Patientenpopulationen nicht zu einem komplett überlappen. Die Indikationsstellung bei Anti-IgE bzw. Dupilumab erfolgt auf der Grundlage unterschiedlicher Biomarker – IgE auf der einen und FeNO bzw. Eosinophile auf der anderen Seite.</p> <p>Die Zulassung der Anti-IL-5-Substanzen erfolgte erst nach Studienstart der Zulassungsstudien DRI12544, QUEST und VENTURE*. Außerdem ist die Studienpopulation ebenfalls nicht 1:1 überlappend, was einen direkten Vergleich auf bestimmte Populationen beschränken würde.</p> <p>Insgesamt könnte man diesem Wunsch nur mit mehreren Studien bzw. einem sehr großen Studienaufbau gerecht werden und auch in diesem Fall würden nicht alle Patientenpopulationen, die für Dupilumab bzw. Anti-IgE in Frage kommen</p>	<p><b>Hintergrundtext umformulieren</b></p> <p>Gleichzeitig stellt die Leitliniengruppe fest, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen - schon länger zugelassenen - monoklonalen Antikörpern erfolgten, wodurch eine vergleichende Beurteilung erschwert ist.</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Die Leitliniengruppe bevorzugt eine wertneutrale Darstellung der Situation.</p> <p><b>Hinweis</b></p> <p>Analog wird auch der Hintergrundtext bei Kindern und Jugendlichen geändert. Siehe Kommentar 66</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>könnten, betrachtet werden aufgrund der teils unterschiedlichen Biomarker.</p> <p>*Quellen:            Quest Study Start Date:            April 27, 2015  <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414854?cond=dupilumab+quest&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414854?cond=dupilumab+quest&amp;draw=2&amp;rank=1</a>            Venture Study Start Date:            October 15, 2015  <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528214?term=dupilumab+venture&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528214?term=dupilumab+venture&amp;draw=2&amp;rank=1</a>  <b>Zulassung Mepolizumab:</b>            03.12.2015 EU-Genehmigung bei Eosinophiles Asthma            01.02.2016 Start Nutzenbewertungsverfahren,            also Zulassung in D 01.01.2016  <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/</a>  <b>Zulassung Reslizumab:</b>            19.08.2016 EU-Zulassung für Asthma-Medikament Cinqaero            15.01.2017 Start Nutzenbewertungsverfahren,            also Zulassung in D 15.12.2016  <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/</a>  <b>Zulassung Benralizumab:</b>            11.01.2018 Schweres eosinophiles Asthma: EU-Zulassung            15.02.2018 Start Nutzenbewertungsverfahren,            also Zulassung in D 15.01.2018</p>	



Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/</a>	
66	Kapitel 4.8.8.3 (S.67), Hintergrundtext  Sie kritisieren, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen - schon länger zugelassenen - monoklonalen Antikörpern erfolgten.	Vorschlag: Streichen	<p>Direkte Vergleiche mit anderen derzeit zugelassenen Biologika bei Studienbeginn der Zulassungsstudien war aus unterschiedlichen Gründen nicht durchzuführen:            Ein direkter Vergleich mit Anti-IgE wird dadurch erschwert, dass die Patientenpopulationen nicht zu einem komplett überlappen. Die Indikationsstellung bei Anti-IgE bzw. Dupilumab erfolgt auf der Grundlage unterschiedlicher Biomarker – IgE auf der einen und FeNO bzw. Eosinophile auf der anderen Seite.            Die Zulassung der Anti-IL-5-Substanz (Mepolizumab) erfolgte erst nach Studienstart der Zulassungsstudien DRI12544, QUEST und VENTURE*. Außerdem ist die Studienpopulation ebenfalls nicht 1:1 überlappend, was einen direkten Vergleich auf bestimmte Populationen beschränken würde.            Insgesamt könnte man diesem Wunsch nur mit mehreren Studien bzw. einem sehr großen Studienaufbau gerecht werden und auch in diesem Fall würden nicht alle Patientenpopulationen, die für Dupilumab bzw. Anti-IgE in Frage kommen könnten, betrachtet werden aufgrund der teils unterschiedlichen Biomarker. Dies ist gerade im Bereich der jugendlichen Patienten aufgrund der Anzahl jugendlicher Patienten</p> <p>*Quellen:            Quest Study Start Date:            April 27, 2015</p>	<p>Siehe Kommentar 65</p> <p><b>Hintergrundtext umformulieren</b>            Gleichzeitig stellt die Leitliniengruppe fest, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen - schon länger zugelassenen - monoklonalen Antikörpern erfolgten, wodurch eine vergleichende Beurteilung erschwert ist.</p> <p><b>Begründung</b>            Die Leitliniengruppe bevorzugt eine wertneutrale Darstellung der Situation.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414854?cond=dupilumab+quest&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414854?cond=dupilumab+quest&amp;draw=2&amp;rank=1</a></p> <p>Venture Study Start Date: October 15, 2015 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528214?term=dupilumab+venture&amp;draw=2&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02528214?term=dupilumab+venture&amp;draw=2&amp;rank=1</a></p> <p>Zulassung Mepolizumab: 30.08.2018 EU-Zulassungserweiterung: als Zusatztherapie bei schwerem refraktären eosinophilen Asthma bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren 01.10.2018 Start Nutzenbewertungsverfahren, also Zulassung in D 30.08.2018 <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/397/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/397/</a></p>	
70	<p>Kapitel 4.8.8.2 (S. 67), Hintergrundtext</p> <p>Die Leitliniengruppe sieht seit der Zulassung von Mepolizumab bei Kindern ab 6 Jahren die Möglichkeit für einen Therapieversuch zur Behandlung des schweren Asthmas in Stufe 6, der jedoch nachrangig zur Therapie mit Omalizumab erfolgen soll.</p>	<p>Der Einsatz von Omalizumab ist auf die Behandlung des schweren allergischen Asthmas unter Beachtung einschränkenden Kriterien (siehe Tabelle 4-49) beschränkt. Inwiefern kommen für die Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas zugelassene Wirkstoffe beim allergischen Asthma infrage? Der empfohlene Behandlungsversuch entspricht also nicht der Zulassung und lässt sich auch nicht durch Wirksamkeitsbelege begründen. Es müsste genauer erläutert werden, warum er trotzdem empfohlen wird.</p>		<p>Umformulieren</p> <p>Die Leitliniengruppe sieht seit der Zulassung von Mepolizumab bei Kindern ab 6 Jahren die Möglichkeit für einen Therapieversuch zur Behandlung des schweren Asthmas in Stufe 6, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien beide monoklonalen Antikörper eingesetzt werden könnten – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>De facto kommen Kinder oft für beide Therapeutika in Frage, und dann empfehlen wir in der Tat Mepolizumab nachrangig. Aber es stimmt: Da muss ein Hinweis auf die Indikationskriterien hin</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
71	Kapitel 4.8.8.3 (S. 68), Hintergrundtext  [Die Leitliniengruppe] sieht eine Option für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 6 für Patienten ab 12 Jahren, der jedoch nachrangig zur Therapie mit Omalizumab erfolgen soll.	siehe Kommentar 70		Umformulieren:  [Die Leitliniengruppe] sieht eine Option für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 6 für Patienten ab 12 Jahren, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien beide monoklonalen Antikörper eingesetzt werden könnten – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab.  Begründung siehe Kommentar 70
48	Kapitel 4.9 (S. 69), Empfehlung  4-52 Bei Patienten mit allergischem Asthma soll die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie (SIT) geprüft werden, wenn die allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden gut dokumentiert ist (nachgewiesene spezifische Sensibilisierung und eindeutige klinische Symptomatik nach Allergenexposition).  <b>zusätzlich</b> Kapitel 4.2. (S. 36/37) Abbildung 4 und 5	Meines Erachtens sollte man eine SIT nicht (oder nur in absoluten Ausnahmefällen) bei Stufe 5 (Erw.) bzw. 5/6 (Kinder) durchführen. Wir können doch froh sein, dass Asthma keine Kontraindikation mehr ist, da muss man doch nicht gleich das Risiko gravierender Nebenwirkungen bei den schweren Asthmatikern in Kauf nehmen. Das Bild des Stufenschema Abb 4+5 auf Seite 36+37 sollte geändert werden.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Die Darstellung der SIT im Stufenschema wurde in Konsensuskonferenz im November/Dezember 2017 diskutiert. Mit Hilfe des Klammerausdruckes (bei gegebener Indikation) soll dem vom Kommentatoren erwähnten Umstand Rechnung getragen werden.
38	Kapitel 4.4 (S. 37), Empfehlung 4-3 Ein geringer Bedarf an kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) ist ein wichtiges Ziel und ein Kriterium für den Erfolg der Therapie.	Mehr als 600 Hub SABA pro Jahr sind zuviel. Warum sagt die NVL nichts dazu?	Die Praxis ist geprägt von Patienten die alle 14 Tage einen Dreierpack Berodual anfordern. Da ist die Empfehlung auf möglichst geringen Bedarf an SABA etwas hilflos. Die Warnung muss deutlicher ausgesprochen werden!	Keine Änderung <b>Begründung</b> Die Empfehlung 4-3 darf nicht isoliert gesehen werden. Die Empfehlungen 4-18 und 4-19 adressieren Initiierung der Langzeittherapie.
16	Kapitel 4.4 (S. 38), Empfehlung 4-6 Es soll keine Monotherapie mit einem in-	Gilt das nicht auch für eine Langzeit-Monotherapie mit SABAs?	s. Arbeiten von M. Sears, 90er Jahre	Keine Änderung Siehe auch Kommentar 38 <b>Begründung</b> Eine Monotherapie mit SABA wäre nach den Empfehlungen der NVL derzeit nur

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	halativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) durchgeführt werden			<p>bei Erwachsenen in Stufe 1 möglich – unter der Voraussetzung, dass sie nicht häufiger als 2x/Woche angewandt wird. Siehe auch Empfehlung 4-18</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen ist sie formal zwar auch in Stufe 1 aufgeführt, wird jedoch durch die Empfehlung 4-19 relativiert, die besagt, dass die medikamentöse Langzeittherapie so begonnen und angepasst werden soll, dass alle Alltagsaktivitäten ohne Bedarfsmedikation möglich sind.</p>
39	Kapitel 4.5 (S. 41), Abbildung 6		<p>Das grundlegende Problem der evidenzbasierten Medizin ist das Restaurant-Problem. Im Chinarestaurant gibt es keine Pizza, die steht nicht auf der Speisekarte, die kann man nicht auswählen. Die Evidenzbasierte Medizin kann nur auf die Studien rekurrieren, die vorhanden sind. Wer aber die Studien macht, bestimmt was in Leitlinien erscheint. Und wer macht die Studien? Die Pharmaindustrie! Wer die Studien macht bestimmt die Speisekarte der evidenzbasierten Medizin. Das Konzept des kontrollierten, teilkontrollierten Asthma ist ein Konzept der Firma GSK und des ACT's einem geschützten Warenzeichen der Firma GSK. RCT werden nur an 4-6% der Patienten erstellt, die in die Praxis eines Kassenarztes kommen (3). Warum glauben die Autoren, dass diese so gewonnene Evidenz auch für die anderen 94% der Asthmatiker gilt? Was lässt Sie das annehmen?</p> <p>3. Travers J et.al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply?</p>	<p>Keine Änderung</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Die im NVL-Programm angewandte Methodik ist im Einklang mit den Prinzipien der Evidenzbasierten Medizin und orientiert sich am Regelwerk der AWMF. Details sind im allgemeinen Methodenreport sowie im Leitliniereport zur NVL Asthma dargestellt.</p> <p>Die Evidenzrecherche, -bewertung und aufbereitung und das Interessenkonfliktmanagement sind darin beschrieben.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Thorax 2007;62:219-223  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/17105779">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/17105779</a></p>	
12	<p>Kapitel 4.5.2 (S. 43), Empfehlung 4-14            Patienten mit Asthma sollen darauf hingewiesen werden, dass jede Beendigung einer Langzeittherapie mit entweder oralen oder inhalativen Corticosteroiden eine mögliche Gefährdungssituation darstellt.</p>	<p>Müsste es nicht besser heißen: „eine Beendigung einer längerfristigen Therapie mit inhalativen Corticosteroiden...“?</p>	<p>Nun haben wir ja in dem neuen Konzept die On-Demand-Therapie / Bedarfstherapie mit Kombi-Präparat. Was ist, wenn dies längerfristig als Bedarfstherapie eingenommen wird? Dann wäre das ebenfalls eine Gefährdungssituation - also nicht nur auf die Langzeittherapie beschränkt.</p>	<p>Keine Änderung der Empfehlungen</p> <p><b>Begründung</b>            Ein Gefährdungspotential sieht die Gruppe beim Absetzen von OCS oder ICS nach einer Langzeittherapie.</p> <p><b>Ergänzung des Hintergrundtextes</b>            Eine Langzeittherapie ist eine auf Dauer angelegte Therapie. Auch die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol ist als eine Form der Langzeittherapie anzusehen.            Der Einsatz von OCS im Rahmen einer Exazerbation wird nicht als Langzeittherapie gewertet.</p> <p><b>Hinweis</b>            Durch die Empfehlung der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 und 2 in der 4. Auflage der NVL Asthma wird das langjährige Konzept aus Bedarfs- und Langzeittherapie aufgeweicht.            Die NVL Asthma wurde zweistufig aktualisiert, sodass das neue Konzept zu einigen Unschärfen in den Formulierungen der NVL - insbesondere hinsichtlich der Begriffe Therapie, Langzeittherapie und Bedarfstherapie - führen kann. Soweit möglich hat die Leitliniengruppe im Aktualisierungsprozess versucht, die Inkonsistenzen aufzulösen.            Für die Bearbeitung der verbliebenden Unschärfe soll vor der Aktualisierung zur</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>5. Auflage der NVL Asthma ein Konzept erstellt werden.</p> <p>In der aktuellen Bearbeitung sollen keine Formulierungsänderungen an den Empfehlungen zu dieser Unschärfe mehr vorgenommen werden.</p>
8	<p>Kapitel 4.6.1 (S. 44), Empfehlung 4-17 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in jeder Therapiestufe als Bedarfsmedikament ein SABA eingesetzt werden, um akut auftretende Symptome zu behandeln.</p>		<p>wurde zwar konsentiert, aber sie widerspricht klar dem Stufentherapieschema: Für Stufe 1 ist die Pauschalisierung definitiv falsch.</p>	<p>Die Empfehlung wurde umformuliert. <b>Ergebnis der elektronischen Abstimmung:</b> 21/21 (100%) 4-17(neu) Bei Kindern und Jugendlichen soll in jeder Therapiestufe ein Bedarfsmedikament eingesetzt werden, um akut auftretende Symptome zu behandeln. Anstelle der gebräuchlichen Bedarfstherapie mit einem SABA ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren unter speziellen Voraussetzungen (siehe Stufenschema) auch die Möglichkeit der Anwendung einer Fixkombination aus ICS und Formoterol. <b>Begründung:</b> Die Inhalte des Stufenschemas sind in der Empfehlung 4-17 (neu) kongruenter abgebildet.</p>
40	<p>Kapitel 4.6.1 (S. 44), Empfehlung 4-17 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in jeder Therapiestufe als Bedarfsmedikament ein SABA eingesetzt werden, um akut auftretende Symptome zu behandeln.</p>	<p>Bei Kindern sollte nicht auf eine reine Bedarfsmedikation mit SABA verwiesen werden.</p>	<p>Gerade bei Kindern ist die ICS-Gabe wichtig. Es wird in der Praxis nämlich zu oft eine reine SABA-Dauertherapie gegeben und ICS kommen noch nicht einmal bei Bedarf geschweige denn als Dauertherapie vor. Im Alltag ist die Empfehlung erst SABA bei Bedarf falsch, weil es dann, wenn es nötig ist, nicht zum 2. Schritt der ICS Therapie kommt. Auch bei Kindern sollte an ICS auf der ersten Stufe oder ICS+Formoterol auf der ersten Stufe gedacht werden.</p>	<p>Siehe auch Kommentare 8 und 16 Zur Vorbeugung einer Langzeittherapie ausschließlich mit SABA dienen die Empfehlungen zur Initiierung der Langzeittherapie und zur Orientierung der Therapie an der Asthmakontrolle.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
42	Kapitel 4.8.6 (S. 58), Empfehlung  4-32   ERWACHSENE Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer antiobstruktiver Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird	Ich begrüße ausdrücklich die Empfehlung der ICS+LABA+LAMA Therapie bevor eine Therapie mit Biologika eingeleitet wird. Es ist aber wichtig darauf hinzuweisen, dass dies dem Label Claim der Biologika nicht entspricht! Dort wird ICS plus ein weiteres Wirkprinzip als ausreichend angesehen. Das ist zur Absicherung von Kollegen wichtig die sich an den Label Claim halten und nicht an die NVL. Ich sage das bewusst obwohl ich die o.g. Forderung nach ICS+LABA+LAMA, bevor man Biologika gibt, unterstütze!		Keine Änderung <b>Begründung</b> Es liegt kein konkreter Änderungsvorschlag vor und die auf einem Expertenkonsens basierende Empfehlung wurde von der Leitliniengruppe diskutiert und konsentiert.
69	Kapitel 4.8.6 (S. 58), Hintergrundtext: Darüber hinaus weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Stufe 5 sehr aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden ist. Vor diesem Hintergrund erachten sie es als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-32 genannte Dreifachkombination mit ICS höchstdosiert (siehe Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird. Der Eindruck aus der Versorgungssituation ist, dass die Kombination ICS plus LABA plus LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht ausgeschöpft wird, da es sich um ein eher neueres Therapiekonzept handelt.	Wir verstehen die Empfehlung, vor Beginn einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern, eine dreimonatige Dreifachkombination mit ICS <b>höchstdosiert</b> durchzuführen, so dass diese Empfehlung nur wegen der damit verbundenen hohen Kosten und des hohen Aufwands erfolgt. Nach unserer Kenntnis gibt es für diese Empfehlung keine evidenzbasierte Grundlage. Wir halten es daher für Sinnvoll, wenn darauf an dieser Stelle ausdrücklich hingewiesen würde.	In der GINA wird weiterhin darauf hingewiesen, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve im Hinblick auf Wirksamkeit flach verläuft. Im Pocket Guide zum „Difficult-To-Treat-and Severe Asthma Guide werden höhere Dosen von ICS nur empfohlen, wenn „Type 2 biologic therapy is NOT available/affordable“ (S. 11). Eine solche Klarstellung ist nicht nur für Kliniker sondern auch für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß §35a SGB V wichtig. Die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgt primär evidenzbasiert. Eine Klarstellung über die wissenschaftliche Evidenz zur ICS Höchsttherapie wäre hilfreich.	Umformulieren: Vor diesem Hintergrund erachtet sie es auf Basis eines Expertenkonsenses als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-32 genannte Dreifachkombination mit ICS höchstdosiert (siehe Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird.
43	Kapitel 4.8.6.4 (S. 63), Empfehlung  4-37 Die Wirksamkeit der Therapie mit monoklonalen Antikörpern soll nach vier und	Die Intervalle zur Überprüfung eines Erfolges einer Biologika-Therapie sollten aus meiner Sicht als Praktiker 3 und 6 Monate sein und danach alle 12 Monate.	Aber wenn es Evidenz für andere Intervalle gibt, dann bin bereit zu anderen Intervallen. Nur ist Evidenz aus Zulassungsstudien nicht das, was im realen Leben in der GKV-Praxis sinnvoll ist.	Keine Änderung <b>Begründung</b> die Grundlage für die im Hintergrundtext genannten Zeiträume zur Re-Evaluierung der Therapie bilden die in den Zulas-

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	zwölf Monaten, dann in jährlichem Abstand evaluiert werden.			sungsstudien der monoklonalen Antikörper verwendeten Zeitpunkte der Endpunktmessungen und die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe.
44	Kapitel 4.8.6.5 (S. 63), Hintergrundtext	Ich würde es begrüßen an dieser Stelle einen kurzen Hinweis auf die üblichen Kontrollen bei OCS-Therapie zu finden: z.B. regelmäßige Augenarzt, Knochendichte und Diabeteskontrollen etc.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Bei der Aufzählung der UAW handelt es sich um Lehrbuchwissen. Kontrollintervalle und Form der Diagnostik sind nicht Gegenstand der NVL.
45	Kapitel 4.8.6.6 (S. 64), Empfehlung  4-40 ERWACHSENE Bei Erwachsenen soll vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer Rehabilitation geprüft werden.	Eine Rehamaßnahme soll nicht erst bei Stufe 5 erwogen werden bereits ab Stufe 2 ist es langfristig von großem Vorteil für den Verlauf der Erkrankung.		Der Verweis auf die Empfehlung 11-1 wird in der Empfehlung 4-40 ergänzt. Darüber hinaus wird die Empfehlung 4-40 an den Anfang des Kapitels zur Stufe 5 verschoben, da eine Empfehlung für die Behandlung vor Stufe 5 ausgesprochen wird. <b>Hinweis</b> Die Gruppe stuft diese Ergänzung als redaktionell ein. Eine Abstimmung im elektronischen Survey ist daher nicht notwendig.
47	Kapitel 4.8.7 (S. 64), Empfehlung  4-44   KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen sollte vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden	Insbesondere bei Kindern sollte eine frühzeitige Reha empfohlen werden.		Kein Änderungsbedarf <b>Begründung</b> Eigenes Kapitel zur Rehabilitation mit Empfehlung für die Indikationsstellung vorhanden (siehe Kapitel 11)
17	Kapitel 4.11 (S, 72), Hintergrundtext  • den Patienten auffordern, das Gehörte/Gezeigte mit dem Demogerät oder dem eigenen Inhalationsgerät zu reproduzieren	hierbei sollte zumindest vor Gebrauch durch den Patienten das Mundstück gewechselt werden.		Umformulieren Bei Verwendung eines Demogerätes sind hygienische Standards einzuhalten.



Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
76	<p>Kapitel 4.4.1. (S. 40), Tabelle 7</p> <p>ICS unterscheiden sich hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils. In Tabelle 7 werden (Kinder und Jugendliche) werden keine Dosierungsangaben für die Hochdosistherapie mit den Wirkstoffen Beclomethasondipropionat (BDP) und Budesonid ausgesprochen. Grundlage dafür sind Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Plasmaspiegel. Dabei ist zu beachten, dass der Hinweis auf die Plasmaspiegel nicht hinreichend ist, um die Wirkstoffe BDP und Budesonid komplett aus der Hochdosistherapie zu nehmen. Neben den Plasmaspiegeln sind auch die relative Rezeptorbindungsaffinität sowie ein mögliches, je nach Inhalationsgerät abweichendes Depositionsverhalten relevant.</p>	<p>ICS unterscheiden sich hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils. Bei der Auswahl und Beurteilung von Dosen inhalativer Kortikosteroide müssen pharmakologische Eigenschaften in ihrer Gesamtheit berücksichtigt werden. Die Dosisäquivalenztafel ermöglicht einen stark vereinfachten Vergleich unterschiedlicher Wirkstoffe hinsichtlich ihrer antiinflammatorischen Wirkung. Es ist zu beachten, dass therapeutisch äquivalente Dosen“ unterschiedlicher Wirkstoffe ein stark unterschiedliches Nutzen-/Risiko profl aufweisen können. Der Nutzen/Risiko bewertung sollte bei der Auswahl der Äquivalenzdosen in der Therapieentscheidung immer Rechnung getragen werden. Eine Sonderstellung in der Tabelle nimmt das Fluticasonfuroat ein.17, 18</p> <p>Fluticasonfuroat (FF) unterscheidet sich von Fluticasonpropionat (FP) in der Molekülstruktur. FF ist eine Weiterentwicklung von FP. FF ist ein hochpotentes inhalatives Corticosteroid, das hochaffin an den Glucocorticoid-Rezeptor bindet und gleichzeitig durch molekülspezifische Eigenschaften eine sehr geringe systemische Bioverfügbarkeit aufweist (oral: ca. 1%, pulmonal: ca. 16 %).16, 18 Durch das reduzierte Risiko für eine unerwünschte systemische ICS-Exposition bei gleichzeitig hochpotenter lokaler Wirkung, konnte das Nutzen/Risiko profl von FF im Vergleich zu FP oder Budesonid deutlich verbessert werden.17, 18</p> <p>In Tabelle 7 werden (Kinder und Jugendliche) werden keine Dosierungsangaben für die Hochdosistherapie mit</p>	<p>Hinweis zur Nutzen/Risikobewertung bei der Verwendung von ICS mit besonderem einem Hinweis zu Fluticasonfuroat (FF)</p> <p>Eine bloße Betrachtung der Dosisäquivalenz sollte durch einen gesamtheitlichen Ansatz in Form des Therapeutischen Index ersetzt werden. Dieser bildet die in der klinischen Praxis relevante Nutzen-Risikobewertung am besten ab.16, 17, 18</p> <p>Quellen:          16: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25808113">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25808113</a>          17: <a href="https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/OA2106">https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/OA2106</a>          18: noch nicht publizierte Daten</p>	<p>Umformulieren des Hintergrundtextes:          Einen weiteren Gradmesser für das Risiko systemischer Störeffekte bildet der therapeutische Index.</p> <p><b>Begründung:</b>          Darunter versteht man die ICS-Tagesdosis für eine 20%ige Cortisol-Suppression / therapeutische Dosis. Umso höher der therapeutische Index für einen Wirkstoff, umso besser lassen sich UAW und die erwünschten antiinflammatorischen Wirkungen vor Ort voneinander trennen.</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
		<p>den Wirkstoffen Beclomethason-dipropionat (BDP) und Budesonid ausgesprochen. Grundlage dafür sind Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Plasmaspiegel. Dabei ist zu beachten, dass der Hinweis auf die Plasmaspiegel nicht hinreichend ist, um die Wirkstoffe BDP und Budesonid komplett aus der Hochdosistherapie zu nehmen. Neben den Plasmaspiegeln sind auch die relative Rezeptorbindungsaffinität sowie ein mögliches, je nach Inhalationsgerät abweichendes Depositionsverhalten relevant.</p>		
75	Kapitel 4.4.1. (S. 39), Tabelle 6	<p>Einordnung der Dosis „100 µg Fluticasonfuroat“ als niedrige und mittlere Dosis</p> <p>Erweiterung der Einordnung der Dosis „100 µg Fluticasonfuroat“ als niedrige und mittlere Dosis</p> <p>Siehe Abbildung direkt unter dieser Tabelle</p>	<p>100 µg/Tag Fluticasonfuroat (FF) haben sich als ähnlich effektiv im Hinblick auf die Asthmakontrolle und die FEV1-Werte erwiesen wie 250 - 500 µg/Tag Fluticasonpropionat (FP)<sup>13, 14</sup></p> <p>Quellen</p> <p>13: Adachi M. et al, Respir Med. 2016 Nov;120:78-86. Efficacy and safety comparison: Fluticasone furoate and fluticasone propionate, after step down from fluticasone furoate/vilanterol in Japanese patients with well-controlled asthma, a randomized trial. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27817819">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27817819</a></p> <p>14: Bernstein D., J Asthma. 2018 Sep;55(9):984-993. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in patients with asthma well controlled on ICS/LABA. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28961020">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/28961020</a></p>	<p>100 µg/Tag Fluticasonfuroat kann auch als mittlere Dosierung in die Tabelle 6 eingefügt werden.</p> <p><b>Begründung:</b> Es gibt in Deutschland nur die zwei Dosierungen. 200 µg/Tag ist sowohl bei der Hoch- als auch bei Höchstdosis in der Tabelle aufgeführt.</p> <p><b>Ergebnis der elektronischen Abstimmung:</b> 18/19 (94,7%), 2 Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes</p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			<p>Daher empfehlen wir, 100 µg Fluticasonfuroat (FF) sowohl als niedrige als auch als mittlere Dosis einzuordnen.</p> <p>siehe auch Tabelle aus BTS/SIGN Guideline (15) Quelle 15: <a href="https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/">https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/</a></p>	
49	Kapitel 6.4 (S. 80), Hintergrundtext „Ergänzt wurde die Recherche durch einen Cochrane-Review, der nach dem Rechercheende veröffentlicht wurde und die Effektivität von Atemübungen bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma untersuchte [198].“	Dieser Text erscheint veraltet da diese Arbeit älteren Datums ist.		<p>Keine Änderung</p> <p><b>Begründung</b> Die Recherche wurde 2016 durchgeführt. Der CR war zu diesem Zeitpunkt gerade publiziert: Zitat geprüft: Macedo TM et al. Breathing exercises for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27070225">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27070225</a>.</p>
4	Kapitel 6.5 (S. 80), Empfehlung 6-10 Allen rauchenden Patienten mit Asthma soll zur Tabakabstinenz geraten werden.	Der sofortige Nikotinstop und die strikte Meidung pulmonaler Noxen ist absolut notwendig.	In der Gesellschaft scheint es auch in Fachkreisen fragwürdig, ob Nikotinkonsum schaden könnte ... Die Politik in BRD ist das Schlußlicht bei der Umsetzung des Schutzes der Bevölkerung vor Drogen.	<p>Umformulieren des Hintergrundtextes: Die vollständige Abstinenz vom Tabakkonsum und die Vermeidung einer passiven Exposition gegenüber Tabakrauch sind aus Sicht der Leitliniengruppe wichtige therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Asthma.</p>
50	Kapitel 6.5 (S. 80), Empfehlung 6-12 Patienten mit Asthma soll eine rauchfreie Umgebung ermöglicht werden.	Insbesondere Kinder sollten in Rauchfreier Umgebung groß werden!		siehe Kommentar 4
3	Kapitel 6.6 (S. 81), Hintergrundtext Die Art und Weise des psychotherapeutischen Vorgehens wird offensichtlich	Anleitung des Patienten zu einem psychohygienischen Umgang mit sich selbst etc.	Die rein somatische Denke schlägt bei einer Erkrankung aus dem Kreis der „Holy 7“ völlig fehl	<p>Keine Änderung</p> <p><b>Begründung</b></p>

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	überhaupt nicht beschrieben, auch zur Psychohygiene fehlt alles			Holy 7 ist ein veraltetes Konzept aus den 70er/80er Jahren..
51	Kapitel 6.8.1 (S. 82), Empfehlung 6-16 Bei Patienten mit Asthma und nachgewiesener Tierallergie mit spezifischer Sensibilisierung und Symptomen bei Allergenexposition soll eine vollständige Vermeidung des direkten und indirekten Tierkontaktes angestrebt werden	Wie wäre eine Empfehlung zur Immuntherapie bei gut eingestelltem Asthma?	Haben Sie mal ein Gespräch mit einem allergischen Katzenhalter geführt, warum es nötig ist die Katze wegzugeben? Ich empfehle dieses Gespräch am Ende der Sprechstunde zuführen und bei der Arzthelferin anrufen zu lassen, es dauert etwas länger bis zum Abendessen.  Schauen Sie doch bitte mal nach, wie viele Internetseiten es für Katzenallergiker gibt mit Tipps, wie sie trotz Allergie Ihre Katze behalten können. Ihr Vorschlag Katze wegzugeben ist lebensfremd. In anderen Ländern (z.B. Schweden) ist AIT gegen Katze Standard	Keine Änderung <b>Begründung:</b> Vor Anwendung medikamentöser Interventionen empfiehlt die Leitliniengruppe, vermeidbare Expositionen zu verringern. Dazu gehört die Haustierhaltung. Siehe auch Patientenblatt
52	Kapitel 7.2 (S. 86), Hintergrundtext „die tägliche Erfahrung in der Versorgung zeigt, dass nicht geschulte Patienten Schwierigkeiten haben, den Schweregrad des Asthmaanfalls einzuschätzen und oft zu lange versuchen, einen Anfall durch Bedarfsmedikamente zu kupieren“	Wenn sie schon sagen, dass die „tägliche Erfahrung in der Versorgung zeigt, dass nicht geschulte Patienten Schwierigkeiten haben, den Schweregrad des Asthmaanfalls einzuschätzen und oft zu lange versuchen, einen Anfall durch Bedarfsmedikamente zu kupieren“ dann sollte die Konsequenz sein ICS+LABA Kombinationen als Bedarfs und Dauertherapie zu empfehlen. Damit kann die Bedarfstherapie locker zur Dauertherapie werden und im Notfall lebensrettend sein.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Der Hintergrundtext spiegelt die Ansicht der Leitliniengruppe wider.
53	Kapitel 7.3 (S. 86)	Die Unterschiede zwischen Asthma und COPD sollte den Krankenhausärzten beigebracht werden, bevor ein Asthmaanfall unterstellt wird. Es wird viel zu oft ein Asthmaanfall als COPD-Exacerbation in der Klinik diagnostiziert und wie COPD behandelt. Beispiele kann ich viele liefern.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Die Abgrenzung von Asthma und COPD ist hinreichend in der NVL adressiert..

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
54	Kapitel 7.11.7 (S. 93), Hintergrundtext	Wenn es keine Evidenz für Sauerstoff gibt, sollte der Einsatz zurückhaltend erfolgen.	In der Niederlassung haben wir of das Problem, das Patienten den in der Klinik erhaltenen Sauerstoff, der ihnen ja geholfen habe, weiterverordnet bekommen wollen. Dass es die Gesamttherapie inklusive Kortison war die Ihnen geholfen hat, entspricht nicht Ihrer Wahrnehmung. Damit schafft die Sauerstofftherapie in der Klink zwar keinen Schaden bei geringem Nutzen, schafft aber großen Ärger und auch Schaden in der weiteren ambulanten Versorgung.	Keine Änderung <b>Begründung</b> Die NVL Asthma formuliert die Kriterien zur Indikation der Sauerstofftherapie bei einem Asthmaanfall und verweist für die Durchführung auf entsprechende Leitlinien aus dem deutschen Versorgungskontext.
55	Kapitel 8.1 (S. 95), Hintergrundtext	Bitte die ganz aktuellen NAKO-Daten aus dem Bundesgesundheitsblatt berücksichtigen	Langer, S., Horn, J., Kluttig, A. et al. Häufigkeit von Asthma bronchiale und Alter bei der Erstdiagnose – erste Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsbl (2020).	siehe Kommentar 5 Anhang 1.1
9	Kapitel 8.6 (S. 98), Tabelle 11  - Magnesium 25-50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2 g) über 20-30 min i.v. anwenden	Ich bin weiterhin der Ansicht, dass „Dosis“ stehenbleiben soll.	Zitat aus einer einschlägigen Studie: „Patients in the magnesium cohort were given one or more doses of magnesium sulfate ranging from 25 to 75 mg/kg/dose (standard dose was 50 mg/kg/dose) with a maximum of 2000 mg/dose administered over 60 min at the discretion of the physician caring for the patient.“  Oder wir müssen anderweitig besser konkretisieren, wenn wir nur 1 einzige Dosis empfehlen wollen.	Spiegelstrich anpassen: Magnesium 25-50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2 g) über 20-30 min i.v. anwenden; üblicherweise 1x/d <b>Begründung</b> Auch Kinder, die aufgrund ihres geringen Gewichtes die maximale Dosis von 2g nicht in der Einzeldosis erreichen, sollen Magnesium nur einmal täglich erhalten. <b>Ergebnis der elektronischen Abstimmung:</b> 20/21 (95,2%)
56	Kapitel 8.6 (S. 98), Tabelle 11	Magnesium 25-50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2 g) über 20-30 min i.v. anwenden	Es gibt keine gute Evidenz für die Empfehlung von Magnesium in der Tabelle 11 wie unter 8.8.5 nachzulesen ist. Ich teile daher nicht die Schlussfolgerung, das Magnesium versucht werden sollte, wenn „das Ausschöpfen der Initialtherapie nicht	Keine Änderung <b>Begründung</b> Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden von der Leitliniengruppe diskutiert und die Empfehlung entsprechend zurückhal-

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
			zu einer zufriedenstellenden Verbesserung der Symptome geführt hat“.	tend formuliert „Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung“.
10	Kapitel 8.8.1 (S. 99), Hintergrundtext  Die im klinischen Alltag häufig beobachteten Ängste vor einer Überdosierung mit SABA bei der Behandlung des akuten Asthmaanfalls werden von der Leitliniengruppe als unbegründet erachtet.	Vorschlag: „Während SABA-Überdosierungen bei der häuslichen Selbstmedikation der Patienten besorgniserregend sind, so führen bei der klinischen Behandlung des akuten Asthmaanfalls selbst sehr hohe SABA-Dosen in der Regel zu keiner relevanten Überdosierungsproblematik:...“ oder ähnlich.	Unbegründet ist das falsche Adjektiv. Natürlich ist die Sorge begründet.	<b>Umformulieren des Hintergrundtextes</b> Während Überdosierungen von SABA bei der häuslichen Selbstmedikation der Patienten aus Sicht der Leitliniengruppe besorgniserregend sind, so darf die Sorge vor Nebenwirkungen (Tachykardie und Herzrhythmusstörungen) dieses therapeutisch wichtigen Akutmedikaments bei der klinischen Behandlung des akuten Asthmaanfalls im Krankenhaus nicht zu einer Unterdosierung mit dem Risiko vital bedrohlicher Asthma-Symptome führen. Unter adäquater klinischer Überwachung und Möglichkeit ärztlichen Eingreifens führen selbst hohe SABA-Dosierungen in aller Regel zu keiner relevanten Problematik.
57	Kapitel 9.1 (S. 106)	Es sollte hier das Benehmen mit der Fachgesellschaft der Gynäkologen hergestellt werden. In den Praxen tauchen immer wieder Frauen auf denen der Gynäkologe angeblich Inhalativa verboten hat. Die Gynäkologen sollten im Umgang mit Asthma während der Schwangerschaft informiert oder geschult werden.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Es kommt auf eine gute Kooperation zwischen dem behandelnden Gynäkologen und dem Pneumologen an. Diese ist in Empfehlung 9-3 adressiert.
58	Kapitel 13.2 (S. 117), Empfehlung 13-4 In folgenden Situationen soll die Indikation zur Überweisung zu einem Pneumologen bzw. pädiatrischen Pneumologen geprüft werden: • wenn Zweifel an der Diagnose bestehen;	Einmal im Leben sollte jeder Patient zur Diagnosesicherung eine Überweisung zum Pneumologen erhalten um eine unspezifische inhalative Provokation vornehmen zu lassen. Nicht nur wenn Zweifel an der Diagnose bestehen.	Die Rate an falschen positiven Asthmadagnosen beim Hausarzt/Pädiater durch Anamnese oder abhören alleine ist im Alltag einfach zu groß.	Keine Änderung: siehe Kommentare 22 und 25

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Behandlung;</li> <li>• bei vorausgegangener Notfallbehandlung.</li> </ul>			
2	Kapitel 13.2 (S. 118), Hintergrundtext: ... relevante Fachärzte: Fachgruppen, die bei Patienten mit Asthma häufiger relevant sind, sind Fachärzte für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, psychologische Psychotherapeuten, Fachärzte für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und Physiotherapeuten mit dem Schwerpunkt Atemphysiotherapie.	Ergänzung: psychotherapeutisch tätige Ärzte (auch hausärztlich tätige Ärzte), Psychologen und zur Psychotherapie berechnete Nicht-Ärzte (Sozialwissenschaftler, Philosophen etc.), Ärzte für Psychiatrie und Psychotherapie	Psychosomatiker sind durchaus nicht die einzigen psychotherapeutisch tätigen Experten	Umformulieren: Fachgruppen, die bei Patienten mit Asthma häufiger relevant sind, sind Fachärzte für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Fachärzte für Innere Medizin oder Allgemeinmedizin mit dem Zusatztitel Psychotherapie, psychologische Psychotherapeuten, Fachärzte für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und Physiotherapeuten mit dem Schwerpunkt Atemphysiotherapie.
59	Kapitel 13.3 (S. 118)	Ich empfehle die Etablierung von regelmäßigen Apotheker-Deviceschulungen damit die Apotheker auch die Inhalationstechnik gut erklären können. Apotheker haben auch einen häufigen Personalwechsel und deshalb muss regelmäßig erneut (Nach)-geschult werden. Gerne in Kooperation mit der Apothekerkammer.		Keine Änderung <b>Begründung</b> Apotheker sind die einzige Berufsgruppe, bei denen die Technologie und Funktionsweise von Darreichungsformen zur inhalativen Therapie Teil der universitären Ausbildung ist. Zudem ist die Betreuung von Asthma-Patienten seit über zwanzig Jahren Gegenstand zahlloser Fort- und Weiterbildungsseminare. Deutlich über 5000 Kollegen haben eine zertifizierte Fortbildung zum Thema Pharmazeutische Betreuung von Asthma-Patienten absolviert, bei denen die Deviceschulung ein zentraler Bestandteil ist, d.h. rein rechnerisch ein Kollege in jeder vierten Apotheke. Wichtig ist ferner die interdisziplinäre Zusammenarbeit beim Monitoring, d.h. die Berufsgruppen müssen hier zusammenarbeiten und insbesondere Apotheken

Nr.	NVL	Vorgeschlagene Textänderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der Leitliniengruppe
				<p>alle Auffälligkeiten, die bei einem Monitoring festgestellt wurden und die durch Nachschulung nicht korrigiert werden können, schriftlich dem Verordnenden kommunizieren. Dies ist in der NVL adressiert.</p>
	<p>Tabelle 6 Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide   ERWACHSENE          und          Tabelle 7 Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide   KINDER UND JUGENDLICHE</p>	<p>Einige Beclometasondiprionat-haltige Formulierungen ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs. Daraus ergeben sich die unterschiedlichen BDP-Dosierungen, die bei einem Präparatwechsel zu berücksichtigen sind.</p> <p>In den Tabellenzeilen: Pulver durch Standardpartikelgröße und Dosieraerosol durch feine Partikelgrößen ersetzen</p>	<p>Nach der Konsultationsphase hat ein Mitglied der Leitliniengruppe einen Fehler in den ICS-Vergleichstabellen identifiziert.</p> <p>Die BDP-Dosierungen wurden bisher anhand des Inhalationssystems (Pulver vs. Aerosol) unterschieden.</p> <p>Da es auch Pulver mit einer feinen Partikelgröße und Aerosole mit einer weniger feinen Partikelgröße gibt, bedarf es einer Korrektur der Aussagen. Die Unterscheidungen der Dosisangaben erfolgt nun anhand der Partikelgrößen in den unterschiedlichen Formulierungen des BDP.</p>	<p>In den Tabellen wird eine redaktionelle Änderung im Sinne einer Fehlerkorrektur.</p>



## Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009 [cited: 2018-09-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000163. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000163>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. [http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: Toward International Standards for Clinical Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156(7):525–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473437>.
4. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Arztl. Fortbild. Qualitäts-sich.* 2002; 96(Suppl III):3–60.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. *Dtsch Arztebl* 1997; 94(33):A-2154-5.
6. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2005; 99(8):468–519.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2019-09-05]. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinienreport, 1. Auflage. Version 1.3. 2005 [cited: 2018-09-14]. <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/asthma/archiv/asthma-report-1-auf1-1.3.pdf>.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 2. 2012 [cited: 2018-09-14]. DOI: 10.6101/AZQ/000165. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000165>.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinienreport, 3. Auflage. Version 1. 2018 [cited: 2018-09-21]. DOI: 10.6101/AZQ/000403. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000403>.
13. Brunsman F, R G von, K R, et al. Patientenbeteiligung - Diagnosespezifische Erfahrungen einbringen. *Dtsch Arztebl* 2004; 101(28-29):A-2026-9.
14. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Handbuch Patientenbeteiligung. Beteiligung am Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Neukirchen: Make a Book; 2008 (äzq Schriftenreihe; 33). <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe33.pdf>.
15. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Rössel A, et al. Auswertungen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas (Präsentation); 2017.
16. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7:10. DOI: 10.1186/1471-2288-7-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302989>.
17. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin. Epidemiol.* 2011; 64(4):401–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin. Epidemiol.* 2011; 64(4):383–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195583>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011; 64(12):1283–93. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin. Epidemiol.* 2011; 64(4):395–400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194891>.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin. Epidemiol.* 2011; 64(4):407–15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *Journal of clinical epidemiology* 2011; 64(12):1277–82. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>.
23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *Journal of clinical epidemiology* 2011; 64(12):1294–302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>.

24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *Journal of clinical epidemiology* 2011; 64(12):1303–10. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011; 64(12):1311–6. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802902>.
26. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: Ein Manual für die Leitlinienerstellung. Version 1.0 vom 04.05.2016. 2016 [cited: 2017-09-15]. [www.cochrane.de/de/rob-manual](http://www.cochrane.de/de/rob-manual).
27. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 2017; 358:j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935701>.
28. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
29. Society for Medical Decision Making. Proposal for clinical algorithm standards. Committee on Standardization of Clinical Algorithms. *Med Decis Making* 1992; 12(2):149–54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1573982>.
30. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2017-09-15]. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empfc-coi.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empfc-coi.pdf).
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Regel für das Leitlinienregister: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben. Version 2.3. Betaversion für Praxistest. 2016 [cited: 2017-08-02]. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630\\_AWMF-Regel\\_Interessenkonflikte\\_V2.3\\_Betaversionf.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.3_Betaversionf.pdf).
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.1. 2016 [cited: 2018-08-15]. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Medizinische\\_Versorgung/GKE/Manual\\_GKE\\_AWMF\\_V1-1.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Medizinische_Versorgung/GKE/Manual_GKE_AWMF_V1-1.pdf).
33. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Version 2.0. 2016 [cited: 2019-09-05]. [https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpggi\\_2\\_20160721.pdf](https://www.ebm-netzwerk.de/de/medien/pdf/gpggi_2_20160721.pdf).
34. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD009611. DOI: 10.1002/14651858.CD009611.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606>.
35. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, et al. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD009296. DOI: 10.1002/14651858.CD009296.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450599>.
36. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(5):CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464739>.
37. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050>.
38. Chauhan BF, Chartrand C, Ni CM, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11:CD007949. DOI: 10.1002/14651858.CD007949.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816>.
39. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD011438. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392>.
40. Levenson M. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis. Statistical Briefing Package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory committee on December 10-11, 2008. 2008 [cited: 2017-09-19]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>.
41. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2018-08-30].
42. Normansell R, Kew KM, Mathioudakis AG. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD012286. DOI: 10.1002/14651858.CD012286.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288272>.
43. Gillette C, Rockich-Winston N, Kuhn JA, et al. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review. *Acad Pediatr* 2016; 16(7):605–15. DOI: 10.1016/j.acap.2016.04.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130811>.
44. Doyle S, Lloyd A, Williams A, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? *Prim Care Respir J* 2010; 19(2):131–9. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20174771>.
45. Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: Impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009; 9:1. DOI: 10.1186/1471-2466-9-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121204>.
46. Ekberg-Jansson A, Svenningsson I, Ragdell P, et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract* 2015; 69(10):1171–8. DOI: 10.1111/ijcp.12685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234385>.

47. Wang Z, May SM, Charoenlap S, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115(5):396–401. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411971>.
48. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD005992. DOI: 10.1002/14651858.CD005992.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842828>.
49. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383(9928):1549–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60082-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680633>.
50. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsum: Registernummer 076-006, Version 2015-02. 2014 [cited: 2018-09-13]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>.
51. Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266>.
52. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: A systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115(3):211–6. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231467>.
53. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315994>.
54. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of health monitoring* 2017; 2(3):36–45.
55. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):698–706. DOI: 10.1007/s00103-012-1652-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703488>.
56. Robert Koch-Institut (RKI). KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. *Journal of health monitoring* 2018(1). DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-003. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring\\_01\\_2018\\_KiGGS-Welle2\\_erste\\_Ergebnisse.pdf;jsessionid=B06E6EAADB75F222A208DAD3DBCD5875.1\\_cid298](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf;jsessionid=B06E6EAADB75F222A208DAD3DBCD5875.1_cid298).
57. Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016). 2018 (Versorgungsatlas-Bericht; Nr. 18/08) [cited: 2020-03-25]. DOI: 10.20364/VA-18.08. [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/92/VA\\_18-08\\_Bericht-Asthma\\_2019-01-09\\_1.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/92/VA_18-08_Bericht-Asthma_2019-01-09_1.pdf).
58. Langer S, Horn J, Kluttig A, et al. Häufigkeit von Asthma bronchiale und Alter bei der Erstdiagnose – erste Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; 63(4):397-403. DOI: 10.1007/s00103-020-03105-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125462>.
59. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224>.
60. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2486–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217>.
61. European Medicines Agency (EMA). Dupixent. International non-proprietary name: dupilumab. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. 2019 [cited: 2019-10-21]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
62. European Medicines Agency (EMA). Dupixent. Extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0017. 2019 [cited: 2020-03-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.