

Nationale VersorgungsLeitlinie

Asthma

Begleitdokument zur
elektronischen Abstimmung



Version 5
AWMF-Register-Nr. nvl-002

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2024 NVL-Programm



Inhaltsverzeichnis

I	Einführung	4
1	Definition und Epidemiologie	5
1.1	Elektronische Abstimmung	5
1.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	5
2	Diagnostik und Monitoring	6
2.1	Elektronische Abstimmung	6
2.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	6
3	Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung	7
3.1	Elektronische Abstimmung	7
3.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	7
4	Medikamentöse Therapie	8
4.1	Medikamentöse Stufenschemata	8
4.1.1	Elektronische Abstimmungen	8
4.1.2	Begründung	11
4.2	ICS-Vergleichstabelle Erwachsene	14
4.2.1	Elektronische Abstimmung	14
4.2.2	Inhaltliche Änderungen	14
4.3	Ergänzende Tabelle: Biologika ERWACHSENE	15
4.3.1	Elektronische Abstimmung	15
4.3.2	Begründung	15
4.4	Biologika KINDER UND JUGENDLICHE	16
4.4.1	Elektronische Abstimmung	16
4.4.2	Inhaltliche Änderungen	18
4.4.3	Begründung	18
4.5	ICS-Reduktion bei guter Asthmakontrolle unter Biologika-Therapie	19
4.5.1	Elektronische Abstimmung	19
4.5.2	Inhaltliche Änderungen	19
4.5.3	Begründung	19
4.6	Kapitel Medikamentöse Therapie allgemein	20
4.6.1	Elektronische Abstimmungen	20
4.6.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	20
5	Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma	21
5.1	Elektronische Abstimmung	21
5.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	21
6	Nicht-medikamentöse Therapie	22
6.1	Elektronische Abstimmung	22
6.2	Inhaltliche Änderungen	22
6.3	Geplante redaktionelle Anpassungen	22
6.4	Begründung: Digitale Gesundheitsanwendungen	22
7	Asthmaanfall bei Erwachsenen	23
7.1	Elektronische Abstimmungen	23
7.2	Inhaltliche Änderungen	26
7.3	Geplante redaktionelle Anpassungen	26

7.4	Begründung.....	26
8	Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen.....	27
8.1	Elektronische Abstimmung	27
8.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	27
9	Asthma in der Schwangerschaft.....	28
9.1	Elektronische Abstimmungen	28
9.2	Inhaltliche Änderungen	28
9.3	Geplante redaktionelle Anpassungen.....	28
9.4	Begründung.....	28
10	Asthma mit Arbeitsplatzbezug.....	30
10.1	Elektronische Abstimmung	30
10.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	30
11	Rehabilitation.....	31
11.1	Elektronische Abstimmung	31
11.2	Geplante redaktionelle Anpassungen	31
12	Komplementäre und alternative Therapie.....	32
12.1	Elektronische Abstimmungen	32
12.1	Inhaltliche Änderung	32
12.2	Begründung.....	32
12.3	Geplante redaktionelle Anpassungen	32
13	Versorgungskoordination.....	33
13.1	Elektronische Abstimmung	33
13.2	Inhaltliche Änderungen	33
13.3	Hintergrund	33
13.4	Geplante redaktionelle Anpassungen	34
	Literaturverzeichnis	75
	Anhang.....	35

I Einführung

Sehr geehrte Mitglieder der Leitliniengruppe der NVL Asthma,

mit diesem Dokument möchten wir Ihnen alle zur Verfügung stehenden Informationen für die elektronische Konsentierung der aktualisierten Inhalte der NVL Asthma bereitstellen. Wir werden alle geplanten Anpassungen je Kapitel darstellen und insbesondere auf die Hintergründe für die zu konsentierenden Inhalte eingehen (beispielsweise Anpassung/Neuformulierung von Empfehlungen; überarbeitete Algorithmen).

Besonders für das Kapitel Medikamentöse Therapie haben sich einige inhaltliche Änderungen ergeben, welche wir Ihnen im Detail vorstellen werden.

Die Langfassung der bisherigen NVL Asthma, 4. Auflage finden sie [hier](#).

Alle weiteren zur letzten NVL Asthma zugehörigen Dokumente finden Sie auf der Übersichtsseite:

www.leitlinien.de/themen/asthma

Für die elektronische Umfrage nutzen wir das Angebot des Unternehmens SurveyMonkey. Dessen Datenschutzerklärung finden Sie [hier](#).

Informationen zum Umgang mit Ihren Daten bei dieser Online-Befragung finden Sie [hier](#).

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

1 Definition und Epidemiologie

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-1

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**

1.1 Elektronische Abstimmung

- | |
|---|
| ▶ Bestätigung der Gültigkeit der Empfehlungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels. |
|---|

1.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.)

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

2 Diagnostik und Monitoring

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-2

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**

2.1 Elektronische Abstimmung

- | |
|---|
| ▶ Bestätigung der Gültigkeit der Empfehlungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels. |
|---|

2.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.)

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

3 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-3

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**

3.1 Elektronische Abstimmung

- | |
|---|
| ▶ Bestätigung der Gültigkeit der Inhalte des Kapitels. |
|---|

3.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften etc.)

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

4 Medikamentöse Therapie

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-4

4.1 Medikamentöse Stufenschemata

- ▶ Anpassungen **in Rot** dargestellt.

4.1.1 Elektronische Abstimmungen

- ▶ **Bestätigung Empfehlung 4-2 und Konsentierung der inhaltlichen Anpassungen in Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema Erwachsene**

- ▶ **Bestätigung Empfehlung 4-2 und Konsentierung der inhaltlichen Anpassungen in Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema Kinder und Jugendliche**

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

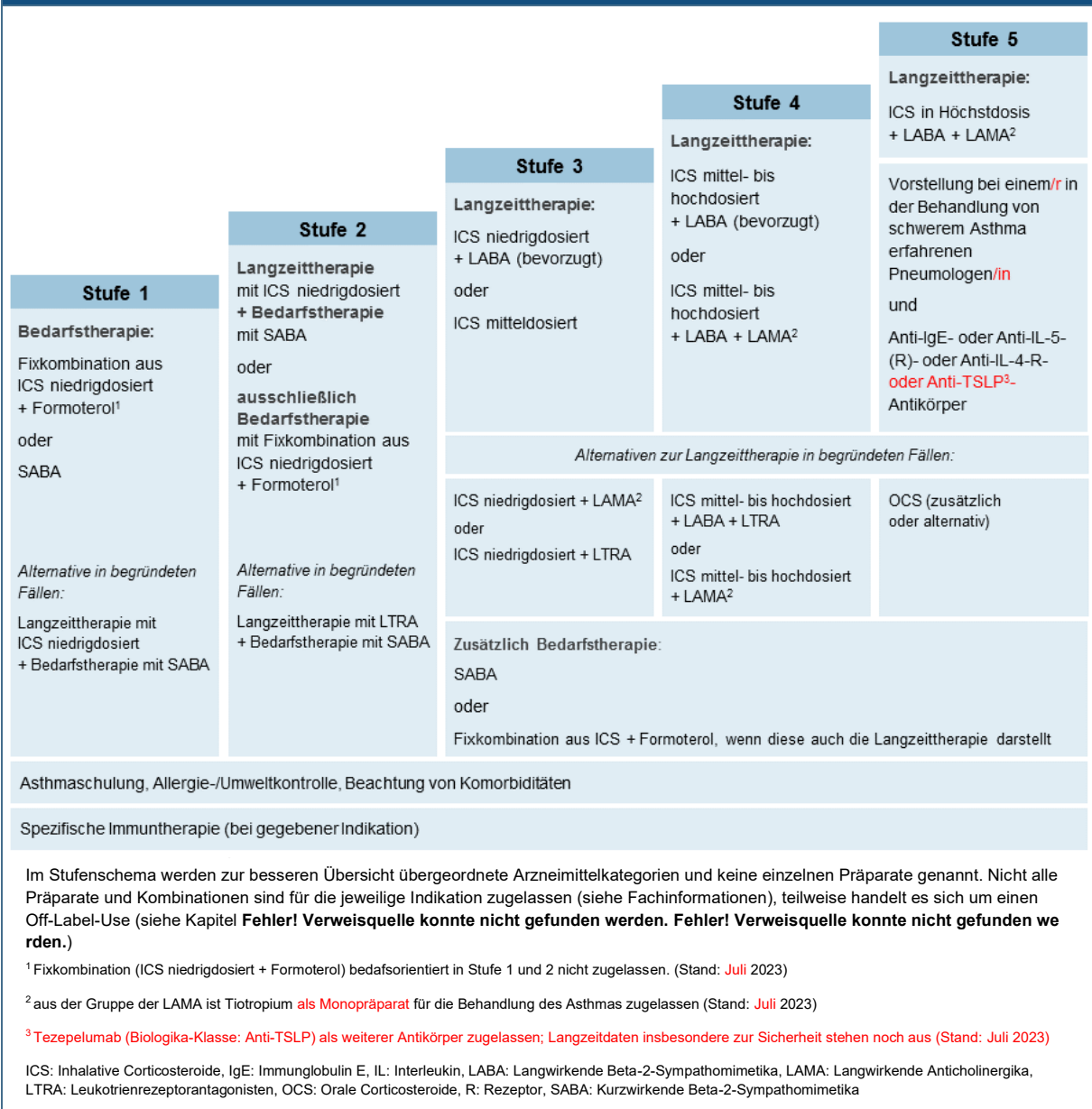
Empfehlung

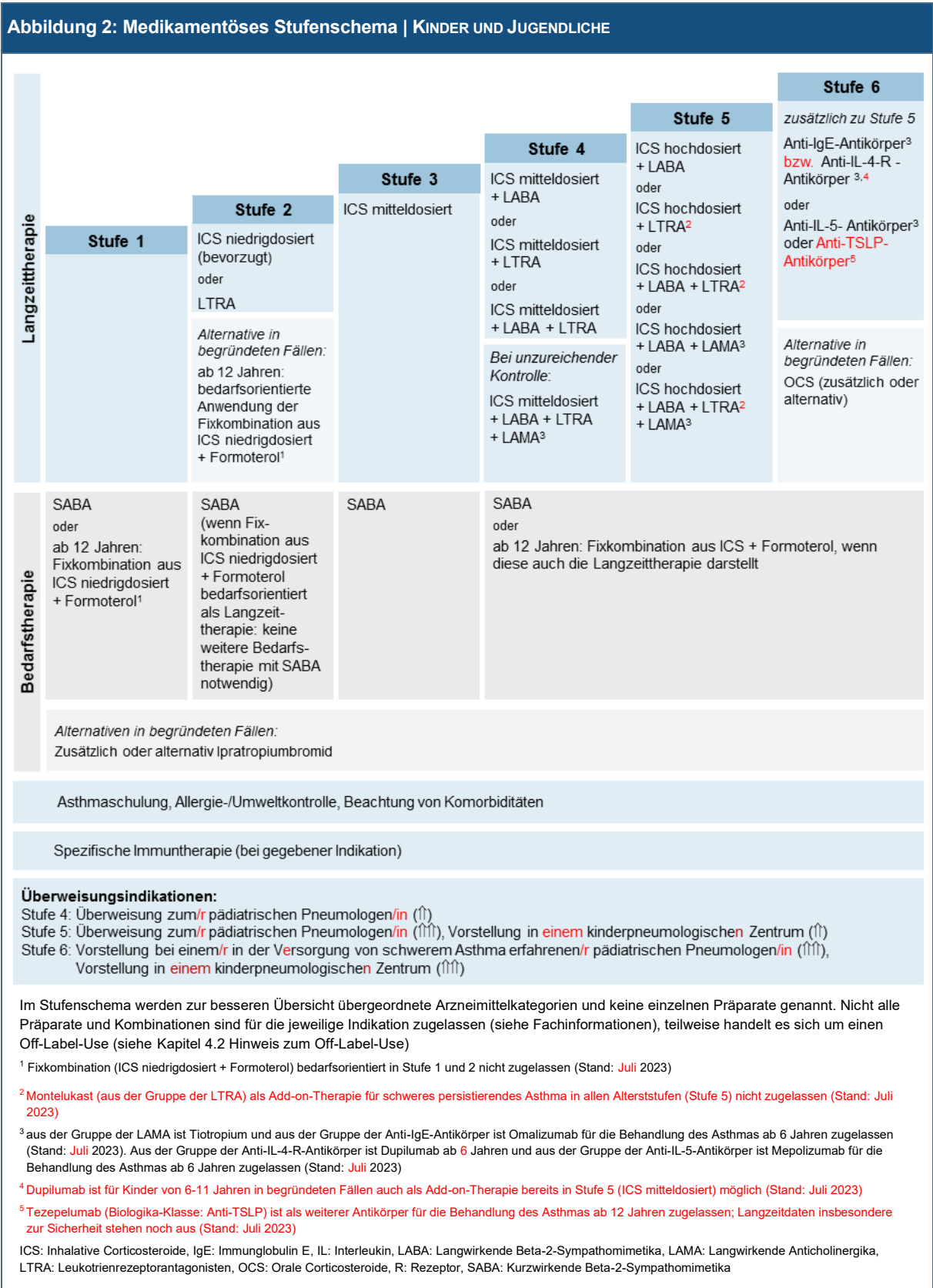
4-2

Patient*innen mit diagnostiziertem Asthma sollen gemäß Stufenschema (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) behandelt werden.



Abbildung 1: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE





4.1.2 Begründung

Für die NVL Asthma (Version 5) wurden im Rahmen der Aktualisierung mehrere systematischen Recherchen durchgeführt (Evidenztabelle siehe Anhang):

- Fixkombinationen als Bedarfstherapie in Stufe 1 und 2
- Dreifach-Fixkombination (LAMA/LABA/ICS)
- Dupilumab
- Tezepelumab

4.1.2.1 Bedarfstherapie in Stufe 1 und 2

Aufgrund möglicher neuer Daten zum Thema wurde eine Recherche-Update sowohl für Erwachsene, als auch für Kinder und Jugendliche durchgeführt. Die Grundlage für die systematischen Recherchen zu den Fixkombinationen als Bedarfstherapie in Stufe 1 und 2 bildete der vorab identifizierte Cochrane Review (strukturierte Recherche: Crossingham 05/2021: Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma, www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013518.pub2/full) [1].

Die im Cochrane Review [1] gepoolten Studien (SYGMA 1 [2], SYGMA 2 [3], PRACTICAL [4], Novel START [5]) wurden bereits in der 4. Auflage der NVL Asthma aufgeführt und diskutiert (siehe [Anhang 1](#)). Im Recherche-Update für die bedarfsweise Fixkombination Formoterol/ICS konnten keine zur Fragestellung passenden neuen RCTs identifiziert werden.

Auch für die bedarfsweise Fixkombination aus SABA/ICS konnten in der systematischen Recherche keine neuen RCT identifiziert werden. Der im Cochrane Review identifizierte, jedoch nicht eingeschlossene RCT von Papi et al. (2007), wurde gesondert extrahiert und bewertet (siehe [Anhang 2](#)).

Es wird die Gefahr gesehen, dass durch den unkontrollierten und nicht ausreichend berichteten Gebrauch von SABA als Bedarfstherapie in Stufe 1 eine eigentlich notwendige Therapieintensivierung (Initiierung einer Dauertherapie mit ICS) verschleiert wird. Daher sehen die Expert*innen der Arbeitsgruppe in Stufe 1 den Vorteil für die Fixkombination, diejenigen direkt mit ICS zu versorgen (siehe auch Hintergrundtext [4.6.1.2 in der NVL Asthma](#)). In Stufe 2 ist die bedarfsorientierte Fixkombination eine Alternative für Menschen, die eine Dauertherapie mit niedrig-dosiertem ICS ablehnen bzw. nicht ausreichend adhären sind. Aus diesen Gründen sieht die AG medikamentöse Therapie der NVL Asthma weiterhin eine ausreichende Begründung für den Off-Label-Use der Fixkombination in Stufe 1 und 2.

Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass die wiederholte Nutzung einer Bedarfstherapie (beispielsweise 3-4x/Woche) auf ein unkontrolliertes Asthma hindeuten kann; dementsprechend also auch gemäß der Asthmakontrolle an eine Therapieanpassung zu denken ist (siehe auch Hintergrundtext [2.11 zur Asthmakontrolle](#)). Ein potentielles Risiko in der Nutzung der Fixkombination in Stufe 1 und 2 kann daher sein, dass der Übergang in eine eigentlich notwendige, höher dosierte Dauertherapie (Stufe 3) verzögert wird.

Es wird auch in nächster Zukunft keine Zulassung für die bedarfsweise Fixkombination gesehen; die Fußnote 1 in den Stufenschemata wurde entsprechend aktualisiert; die Hinweise zum Off-Label-Use bleiben bestehen.

4.1.2.2 Dreifach-Fixkombination (LAMA/LABA/ICS)

Aufgrund der Zulassungserweiterung für die Dreifach-Fixkombination (Trimbow: Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) für Patient*innen mit Asthma wurde eine systematische Recherche zum Thema für alle zur Verfügung stehenden Präparate durchgeführt (siehe [Anhang 3](#)).

Ergebnisse: Von den insgesamt 5 identifizierten RCT verglichen n= 2 eine Dreifach-Fixkombination mit einer open label ICS/LABA-Fixkombination + Tiotropium [6,7]. Die Populationen der Studien (Pat. > 18 Jahre mit „unkontrolliertem Asthma“) sowie die untersuchten Interventionen entsprachen dabei der PICO-Fragestellung, sodass von einer guten Direktheit auszugehen ist.

Die TRIGGER [6] Studie vergleicht eine feste Kombination von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium mit einer fixen Zweifach-Kombi Beclometason/Formoterol oder der Zweifach-Kombination + Tiotropium. Die Risk of Bias (RoB) Bewertung zeigte ein überwiegend geringes Verzerrungsrisiko; aufgrund des open label-Konzepts der Vergleichsintervention ist jedoch die Verblindung von Studienteilnehmenden und Personal mit „hoch“ eingeschätzt worden. Die gewählte Vergleichsintervention aus LAMA/LABA/ICS ist mit der Studienintervention gleichberechtigt und vergleichbar (Aussagesicherheit der Evidenz: moderat).

Die ARGON Studie [7] untersuchte Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason in unterschiedlichen ICS-Dosierungen (hoch/mittel) vs. Salmeterol/Fluticason + Tiotropium. Die AG schätzte ein, dass die Studienintervention (neuere Wirkstoffe) unfair überlegen der Vergleichsintervention und daher die Direktheit eingeschränkt ist. Auch zeigte sich in der RoB-Bewertung ein hohes Risiko für Verzerrungen bezüglich der Verblindung von Studienteilnehmenden und Personal - ebenfalls aufgrund des open label-Konzepts der Vergleichsintervention.

Insgesamt zeigten sich konsistent über die Studien kaum Effekte in den priorisierten Endpunkten zu Gunsten einer festen Dreifach-Kombination gegenüber einer Triple-Therapie, welche mit mehreren (verschiedenen) Devices verabreicht wurde, bei moderater Aussagesicherheit der Evidenz für die Dreifachkombi von Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium und geringer Aussagesicherheit der Evidenz für die Dreifachkombi Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason. Zudem wurde in keiner der identifizierten Studien die Adhärenz als Endpunkt betrachtet. Die Annahme einer besseren Adhärenz zu Gunsten der fixen Kombination zeigte sich u.a. nicht in einer Verbesserung der Exazerbationsraten oder des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) über 6-12 Monate. Aus klinischer Expertise heraus könnte dies jedoch ein denkbarer Vorteil für die Fixkombination sein (beispielsweise für Patient*innen, welche Schwierigkeiten beim Umgang mit mehreren Devices haben).

Konsequenz für das Stufenschema: Keine inhaltliche Änderung; die entsprechende Darstellung bleibt bestehen. Die Ergebnisse dieser systematischen Recherche sowie die festgestellte Einschätzung ihrer klinischen Relevanz werden so im Hintergrundtext abgebildet; die Evidenztabellen (4. Auflage) werden entsprechend angepasst.

Um die Wichtigkeit der LABA/ICS-Fixkombination als Basis zu betonen (einem Untergebrauch von ICS ist unbedingt entgegenzuwirken) wird auf die entsprechend bereits formulierten Empfehlungen im Hintergrundtext deutlich verwiesen.

Um eine Einschätzung der möglicherweise erhöhten Kosten für eine fixe Dreifachkombination vs. einer freien Kombination vornehmen zu können, wurde eine vergleichende Kostenaufstellung erarbeitet (siehe [Anhang 4](#)). Dies wird im Hintergrundtext dargestellt. Zusätzlich werden auch die Nutzenbewertungen mit einem Verweis auf die entsprechenden Dokumente in den Hintergrundtext aufgenommen.

4.1.2.3 Montelukast

Im Stufenschema für Kinder und Jugendliche wurde eine neue Fußnote zum Off-Label-Use eingefügt. Es wird darauf hingewiesen, dass Montelukast in Stufe 5 als Add-on-Therapie für schweres persistierendes Asthma in allen Alterstufen nicht zugelassen ist.

4.1.2.4 Dupilumab

Im Stufenschema für Kinder und Jugendliche wurde die Fußnote angepasst (Zulassung nun für Kinder ab 6 Jahren). Zudem wurde eine weitere Fußnote entsprechend der Zulassung eingefügt (Dupilumab ist für Kinder von 6-11 Jahren in begründeten Fällen auch als Add-on-Therapie bereits in Stufe 5 (ICS mitteldosiert) möglich).

Für Dupilumab wurde nochmals eine systematische Update-Recherche durchgeführt (siehe [Anhang 5](#)). Es sind bisher keine Head-to-Head-Vergleiche durchgeführt worden (Dupilumab vs. ICS mitteldosiert bzw. Dupilumab vs. ICS hochdosiert).

In der aktuellen NVL Asthma wird erst ab Stufe 6 nach Gabe von hochdosierten ICS eine Therapie mit einem Biologikum als Add-On empfohlen. Die Zulassungskriterien für Dupilumab für Kinder (6-11 Jahre) würden jedoch die Möglichkeit der Therapieeinleitung auch bei „unzureichender Kontrolle trotz [...] mittel- bis hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel“ erlauben. Da für Dupilumab bisher aber auch noch keine Langzeitdaten für langfristige Folgen vorliegen, entschließt sich die AG, Dupilumab für Kinder von 6-11 Jahren weiterhin erst ab Stufe 6 im Stufenschema darzustellen. Voraussetzung für die Gabe des Biologikums ist auch hier, dass vorab ein zeitlich befristeter Therapieversuch mit einer ICS-Hochdosis durchgeführt wurde. Erst wenn es hierdurch zu keiner Besserung kommt, wird die Indikation für das Biologikum gesehen. Bei ausbleibender Wirkung einer ICS-Dosissteigerung auf eine hohe Tagesdosis sollte die ICS-Dosis dann wieder auf eine mittlere Tagesdosis reduziert werden. Im Hintergrundtext wird beschrieben, dass Dupilumab auch ab einer mittleren ICS-Dosis für Kinder (6 - 11 Jahre) zugelassen ist; es in Einzelfällen also die Möglichkeit gibt, dieses schon ab Stufe 5 einzusetzen.

4.1.2.5 Tezepelumab

Die EMA-Zulassung ist im September 2022 erfolgt. Tezepelumab wurde in das Stufenschema für Erwachsene aufgenommen (grafische Darstellung gleichwertig mit anderen Biologika). Die beschriebenen Einschränkungen der aktuellen Evidenz (s.u.) werden im Hintergrundtext dargestellt.

Auf Grundlage der aktuellen Evidenz für Jugendliche ab 12 Jahren wurde Tezepelumab in Stufe 6 nachrangig/nachgeordnet in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche eingeordnet.

Wie für alle anderen Biologika bereits durchgeführt, wurde auch für Tezepelumab nochmals systematisch recherchiert. Es wurden alle Hauptstudien identifiziert, welche auch vom G-BA betrachtet wurden (siehe Evidenztabelle im [Anhang 6](#)):

- NAVIGATOR: Exazerbationsstudie (Jugendliche ab 12 Jahren & Erwachsene) [8],
- SOURCE: OCS-Einsparstudie [9],
- DESTINATION: Long-extension-Studie für Sicherheit [10],

Auch Studienregister (clinicaltrials.gov) wurden abgeglichen. Es konnten keine neuen (fertiggestellten) RCT in der systematischen Recherche gefunden werden.

NAVIGATOR-Studie [8]: Hinsichtlich der methodischen Qualität (Risk of Bias) besteht ein unklares Risiko für Verzerrungen in den Bereichen „verdeckte Zuteilung“ und „Verblindung der Ergebnisevaluation“ sowie ein hohes Risiko für andere Biasursachen (Baseline Imbalance; Interessenkonflikte/Sponsoring). Die in der Studie beschriebene Vergleichsintervention war eingeschränkt zu beurteilen (eingeschränkte Direktheit): Es fand keine Anpassung bzw. mögliche Eskalation der vorhandenen medikamentösen Therapie während der gesamten Studiendauer statt. Die Arbeitsgruppe schätzte ein, dass die Vergleichsintervention dennoch aus pragmatischen Gründen als akzeptabel eingeschätzt werden kann (*siehe Diskussion weiter unten).

Die Aussagesicherheit der Evidenz für die Gruppe der Erwachsenen wurde als niedrig eingestuft. In der Gruppe der Kinder & Jugendlichen ist die Präzision der Effekte eingeschränkt (kleine Fallzahl für Jugendliche: n=82/ 1061; 7,7%), daher ist die Aussagesicherheit der Evidenz hier sehr niedrig.

Die Bewertung der methodischen Qualität der SOURCE-Studie [9] zeigte ein unklares Risiko für Verzerrungen hinsichtlich der „Verblindung der Ergebnisevaluation“ sowie ein hohes Risiko für andere Biasursachen (Baseline Imbalance; Interessenkonflikte/Sponsoring). Die Aussagesicherheit der Evidenz wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt. Gründe hierfür waren u.a. die moderate RoB-Einschätzung, die eingeschränkte Präzision (weite Konfidenzintervalle), sowie auch hier die erschwerte Beurteilung der Angemessenheit der Vergleichsintervention*. In der Gesamtpopulation dieser oralen Corticosteroid-sparenden Studie konnte keine signifikante Verbesserung bei der Reduzierung der oralen Corticosteroiddosis mit Tezepelumab im Vergleich zu Placebo beobachtet werden.

Weitere Studien zur Wirksamkeit von Tezepelumab bei asthmatypischen Komorbiditäten laufen aktuell noch; auch ist noch keine ausreichende Evidenz für Patient*innen unter systemischen Corticosteroiden vorhanden. Ein speziell erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde seitens der AG nicht gesehen.

*Angemessenheit der Vergleichstherapie:

Die AG merkte an, dass nicht alle Patient*innen gleichermaßen auf LAMA oder LTRA ansprechen, daher sieht sie das Fehlen dieser Medikation nicht direkt als Ausschlusskriterium. Demensprechend kann auch aus den vorliegenden Daten nicht sicher beurteilt werden, ob die Vergleichstherapie ausreichend optimiert bzw. angemessen ausgeübt wurde.

Die AG spricht sich dafür aus, dass zunächst eine optimierte inhalative Therapie über mindestens 3 Monate getestet werden sollte, bevor die Therapie um ein Biologikum (betrifft auch die anderen zur Verfügung stehenden Biologika) ergänzt wird. Wenn mit dieser keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt werden könne, kann das zusätzlich eingesetzte Medikament – nach Dokumentation dieses stattgefundenen Therapieversuches - wieder abgesetzt werden und der Patient/ die Patientin kann auch mit einer Hochdosis ICS + LABA einen Therapieversuch mit einem Biologikum starten. Dies wird in den Hintergrundtext mit aufgenommen.

Tezepelumab für Jugendliche ab 12 Jahren:

Die AG einigte sich auch auf Grundlage der aktuellen Evidenz für Jugendliche ab 12 Jahren darauf, Tezepelumab in Stufe 6 nachgeordnet in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche einzuordnen, da es andere zu bevorzughende Medikamente gibt (insbesondere Dupilumab und Omalizumab), welche besser untersucht sind. Nur, wenn diese nicht die gewünschte Besserung erzielen, kommt ein weiterer Therapieversuch mit Tezepelumab in Frage.

Prinzipiell sollte nach Meinung der Gruppe der Einstieg in die Therapie mit einem Biologikum nicht zu niederschwellig sein. Es wird noch einmal auf die bereits formulierten Empfehlungen in der NVL hingewiesen (vor dem Übergang in Stufe 6: Vorstellung in einem kinderpneumologischen Zentrum; Prüfung der Indikation für eine stationäre Rehabilitation).

4.2 ICS-Vergleichstabelle Erwachsene

4.2.1 Elektronische Abstimmung

► **Konsentierung der inhaltlichen Anpassungen in Tabelle 6: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide | ERWACHSENE**

Tabelle 6: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide | ERWACHSENE

Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [Ref] und [Ref]) ERWACHSENE				
Die ICS-Vergleichstabelle beruht auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe. Dabei handelt es sich nicht um eine Dosieranleitung. Die Tabelle gibt eine Orientierung, welche Dosierungen für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Dosierungsbereich fallen und soll helfen, von einem Wirkstoff auf einen anderen zu wechseln. Teilweise weichen die Dosisangaben stark von Fachinformationen und damit von der Zulassung ab. Einige Beclometasondipropionat-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.				
Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200-500	> 500-1 000	> 1 000	2 000
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100-200	> 200-400	> 400	800
Budesonid	200-400	> 400-800	> 800	1 600
Ciclesonid	80	160	320	640
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropionat	100-250	> 250-500	> 500	1 000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	800

4.2.2 Inhaltliche Änderungen

Die Formulierung und auch die Zahlen (höchste zugelassene Dosis) wurden entsprechend der jeweiligen Zulassungsdaten und analog der S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma [11] in die NVL-Tabelle übernommen. Die „≥“ – Zeichen wurden entfernt, da eine Höchstdosis per definitionem die maximale Obergrenze beschreibt. Die Fußnote wurde gestrichen, da die ERS/ATS-Empfehlung nicht mehr als Grundlage herangezogen wurde. Die Referenzen werden entsprechend aktualisiert.

In den Hintergrundtext wird aufgenommen, dass auch bei den Erwachsenen die Substanzen – obwohl wirkäquivalent - in ihrer Individualität für Nebenwirkungen beachtet werden sollten. Es wird deutlich auf die potentiellen Risiken der verschiedenen Substanzgruppen sowohl für Kinder und Jugendliche, als auch für Erwachsene eingegangen. Zur Veranschaulichung werden auch die therapeutischen Indices für die ICS-Höchstdosen bei den Erwachsenen dargestellt.

Für Mometasonfuroat wird ein Hinweis auf entsprechende Fachinformationen für Kombinationspräparate in den Hintergrundtext aufgenommen (vom Hersteller niedriger angesetzte Maximaldosis von 320 µg für Zweier- bzw. Dreierfixkombination). Gibt man ICS lose, dann sind die Forderungen der Therapiestufe einer ICS-Maximaldosierung für Mometason-f mit 800 µg erfüllt und nicht mit 320 µg.

Die Prüfung der ICS-Vergleichstabelle für Kinder und Jugendliche ergab keinen Änderungsbedarf.

4.3 Ergänzende Tabelle: Biologika | ERWACHSENE

4.3.1 Elektronische Abstimmung

► **Konsentierung der neu erarbeiteten Tabelle: Biologika | ERWACHSENE**

Tabelle X: Biologika | ERWACHSENE

Biologikum	Klinischer Phänotyp	Prädiktion Therapieansprechen	Zulassung für Komorbiditäten
Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> Schweres allergisches Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-34) Asthma-Exazerbation(en) im Vorjahr 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophile im Blut $\geq 260/\mu\text{l}$ Asthma-Beginn im Kindes- & Jugendalter Allergie-getriggerte Symptome FeNO ≥ 20 ppb 	<ul style="list-style-type: none"> Chronisch spontane Urticaria¹ Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRS-wNP)¹
Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab	<ul style="list-style-type: none"> Schweres eosinophiles Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-35) 	<ul style="list-style-type: none"> Intrinsisches Asthma/ Adult-onset-Asthma Bluteosinophile/Hypereosinophile Sehr häufige Exazerbationen 	<p>Mepolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)¹ Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRS-wNP)¹ Hypereosinophiles Syndrom (HES)¹
Dupilumab	<ul style="list-style-type: none"> Schweres Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-36) 	<ul style="list-style-type: none"> Hohe FeNO-Werte Bluteosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate bis schwere atopische Dermatitis¹ Eosinophile Ösophagitis (EoE)¹ Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRS-wNP)¹ Prurigo nodularis (PN)¹
Tezepelumab ²	<ul style="list-style-type: none"> Schweres Asthma 	<ul style="list-style-type: none"> Hohe FeNO-Werte Bluteosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> Bislang keine Zulassung für typische Asthma-Komorbiditäten¹

¹ Stand: Juli 2023

² Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus

4.3.2 Begründung

Die Erarbeitung dieser Tabelle entspricht den aktuellen Zulassungskriterien für Komorbiditäten, berücksichtigt die entsprechenden Empfehlungen der NVL und wurde auf Basis eines Expert*innenkonsens formuliert. Ziel ist, etwas mehr Orientierung für den individuell angemessenen Einsatz der unterschiedlichen Biologika zu geben. Die Empfehlungen, auf welche in der Tabelle Bezug genommen wird, sind folgende:

Empfehlung	
<p>4-34 ERWACHSENE</p> <p>Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Erwachsenen in Stufe 5 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und ■ positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und ■ IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und ■ erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen. 	↑↑

Empfehlung	
<p>4-35 ERWACHSENE</p> <p>Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ schweres eosinophiles Asthma und ■ zweimaliger Nachweis einer Konzentration von > 300 Eosinophilen pro µl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren. 	↑

Empfehlung	
<p>4-36 ERWACHSENE</p> <p>Ein Therapieversuch mit Dupilumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ schweres eosinophiles Asthma und zweimaliger Nachweis einer Konzentration von > 300 Eosinophilen pro µl Blut außerhalb von Exazerbationen in den vergangenen zwei Jahren oder ■ zweimaliger Nachweis einer erhöhten FeNO-Konzentration (> 25 ppb). 	↑

4.4 Biologika | KINDER UND JUGENDLICHE

4.4.1 Elektronische Abstimmung

► **Konsentierung der angepassten Empfehlung: Biologika bei Kindern und Jugendlichen sowie der zugehörigen Tabelle**

Empfehlung	
<p>4-49 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>Ein Therapieversuch mit einem Add-on-Biologikum - vorzugsweise mit Omalizumab oder Dupilumab - für mindestens vier Monate soll bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen in Stufe 6 empfohlen werden, wenn die Kriterien gemäß Tabelle XX vorliegen.</p>	↑↑

Tabelle XX Kriterien für einen Therapieversuch mit einem Add-on-Biologikum bei Kindern und Jugendlichen¹

Biologikum	Folgende Kriterien müssen vorliegen:	Weitere Erwägungen
<p>Omalizumab Ab 6 Jahren</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schweres persistierendes IgE-vermitteltes perenniales allergisches Asthma <i>und</i> ▪ positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen <i>und</i> ▪ häufige Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen <i>und</i> ▪ mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten <i>und</i> ▪ ab 12 Jahren: reduzierte Lungenfunktion (FEV1 <80%) <i>und</i> ▪ IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zulassung auch für die Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Chronisch spontaner Urticaria (ab 12 Jahren) ▫ Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; ab 18 Jahren)
<p>Dupilumab Ab 6 Jahren</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schweres Asthma mit Typ2-Inflammation, gekennzeichnet durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eosinophilie (≥150 Eosinophilen pro µl Blut), <i>und/oder</i> ▪ erhöhte FeNO-Konzentration (≥ 20 ppb) <i>und</i> ▪ unzureichende Kontrolle unter einem Therapieversuch mit hochdosierten² inhalativen Corticosteroiden (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel (mindestens 3 Monate) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zulassung auch für die Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Moderater bis schwerer atopischer Dermatitis (ab 12 Jahren; bei schwerer atopischer Dermatitis auch ab 6 Monaten) ▫ eosinophiler Ösophagitis (EoE; ab 12 Jahren) ▫ Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; ab 18 Jahren) ▫ Prurigo nodularis (PN; ab 18 Jahren)

Biologikum	Folgende Kriterien müssen vorliegen:	Weitere Erwägungen
Mepolizumab Ab 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> schweres refraktäres eosinophiles Asthma 	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage für Kinder und Jugendliche begrenzt Zulassung auch für die Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; ab 6 Jahren) Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; ab 18 Jahren) Hypereosinophilem Syndrom (HES; ab 18 Jahren)
Tezepelumab Ab 12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> schweres Asthma <i>und</i> unzureichende Kontrolle trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel 	<ul style="list-style-type: none"> Datenlage für Jugendliche begrenzt EMA: Arzneimittel unterliegt aktuell einer zusätzlichen Überwachung (siehe Fachinformation).

¹Stand: Juli 2023

²Für Kinder (6-11 Jahre) besteht entsprechend der Zulassung auch die Möglichkeit, bei unzureichender Kontrolle trotz *mitteldosierter* inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel Dupilumab zu verabreichen. Die Leitliniengruppe sieht dies in Einzelfällen als eine Option (Link Hintergrundtext zur weiteren Erläuterung).

4.4.2 Inhaltliche Änderungen

Da Dupilumab nun für Kinder ab 6 Jahren mit Asthma zugelassen wurde (siehe EMA-Zulassung www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent) wurden folgende Anpassungen für die NVL Asthma besprochen:

- Medikamentöses Stufenschema (Kinder und Jugendliche): Anpassung der Fußnote
- Neue (gemeinsame) Empfehlungsformulierung für Dupilumab und Omalizumab
- Anpassung im Hintergrundtext: Dupilumab wird nicht mehr nachrangig zur Therapie mit Omalizumab betrachtet.

Die ursprünglich nur für Omalizumab formulierte Empfehlung (4. Auflage) wurde nun auf alle zur Verfügung stehenden Biologika ausgeweitet. Die zugehörige Tabelle wurde neu erarbeitet.

Eine Erläuterung zur Fußnote 2 wird im Hintergrundtext eingefügt: Die Leitliniengruppe spricht sich dafür aus, dass zumindest ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit hochdosiertem ICS unternommen wurde, bevor Dupilumab für Kinder dieser Altersgruppe in Betracht gezogen wird.

4.4.3 Begründung

Siehe auch Ausführungen in den Abschnitten [4.2.2.4 Dupilumab](#) und [4.2.2.5 Tezepelumab](#). Die zur Empfehlung zugehörige Tabelle entspricht dem aktuellen Zulassungsdaten der einzelnen Biologika.

Bei Kindern kann teilweise sowohl eine Therapie mit Omalizumab, als auch mit Dupilumab in Frage kommen, da diese häufig die Kriterien für den Einsatz beider Medikamente erfüllen. Mepolizumab ist weiterhin als nachrangig anzusehen.

Dupilumab: Die Arbeitsgruppe hat die Evidenz (Zulassungsstudie: VOYAGE [12]; siehe [Anhang 5](#)) sowie die Bewertung des G-BA (www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/820/) kritisch diskutiert. In der Bewertung des G-BA wurde nicht auf den Zusatznutzen bei atopischer Dermatitis eingegangen wurde. Auch ist der Wirkmechanismus von Dupilumab nicht mit dem von Omalizumab zu vergleichen. Auf Basis der Studiendaten spricht sich die AG daher für die Empfehlungsformulierung (s.o.) aus, auch wenn der G-BA keinen Zusatznutzen für Dupilumab bei Kindern bescheinigt. Eine Rationale für den Einsatz von Dupilumab ist, Kindern eine Behandlung mit OCS zu ersparen. Dies ist mit Omalizumab oder mit Dupilumab möglich, allerdings unterscheiden sich die Indikationen beider Medikamente. Dies spricht für eine Gleichsetzung beider Wirkstoffe in der Empfehlung.

Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie werden von der AG bestätigt und weiterhin auch als Kriterien entsprechend der formulierten Empfehlung (Tabelle) beibehalten. Die Evidenz zeigt sowohl bei einer Eosinophilenzahl von mindestens 150 Eosinophilen pro μl Blut, als auch bei einer Eosinophilenzahl von mindestens 300/ μl deutliche Effekte. Auch wird angemerkt, dass ein niedriges FeNO durch die Gabe von hochdosierten ICS bedingt sein kann. Dies wird als begründender Faktor für den FeNO-Wert von ≥ 20 ppb herangezogen. Der Hintergrundtext zur Empfehlung wird diese Punkte beinhalten.

4.5 ICS-Reduktion bei guter Asthmakontrolle unter Biologika-Therapie

4.5.1 Elektronische Abstimmung

► **Konsentierung der neuen Empfehlung: ICS-Reduktion unter Biologika-Therapie**

Empfehlung

4-x| neu 2023

Bei guter Asthmakontrolle unter Therapie mit einem Biologikum sollte zunächst eine hoch- bzw. höchstdosierte ICS-Therapie, wenn möglich, reduziert werden.



4.5.2 Inhaltliche Änderungen

Die Empfehlung zur ICS-Reduktion bei erfolgreicher Biologikatherapie wurde auf Grundlage eines Expert*innenkonsenses neu formuliert. Das Wort „zunächst“ soll verdeutlichen, dass es primär um eine Reduktion der ICS geht, bevor andere Medikationen reduziert werden. Dies wird nochmals deutlich im Hintergrundtext dargestellt, zudem wird darauf hingewiesen, dass diese Empfehlung zur Reduktion sich ausschließlich auf die in Stufe 1-4 (Erwachsene) bzw. 1-5 (Kinder und Jugendliche) empfohlenen Wirkstoffgruppen bezieht.

4.5.3 Begründung

Im Hintergrundtext der 4. Auflage der NVL Asthma wird bereits beschrieben, dass „ICS sich hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils unterscheiden. In Tabelle 7 (KINDER UND JUGENDLICHE) werden deswegen keine Dosierungsangaben für die Hochdosistherapie mit den Wirkstoffen Beclometasondipropionat (BDP) und Budesonid ausgesprochen. Grundlage dafür sind Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Plasmaspiegel. Dabei ist zu beachten, dass der Verweis auf 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. Einen weiteren Gradmesser für das Risiko systemischer Störeffekte bildet der therapeutische Index.“

Auch wenn eine Beeinträchtigung des Längenwachstums im Erwachsenenalter kein Thema ist, sind es andere systemische UAW (ulzerogene < diabetogene Wirkung, Osteoporose-Risiko, NNR-Suppression, kutane Nebenwirkungen) sehr wohl. Auch für Erwachsene sind die maximalen, freien Plasmaspiegel bei Beclometason-DP und Budesonid in der Hochdosis- und insbesondere in der Höchstdosistherapie erwartbar deutlich höher als bei den lipophileren ICS.

Rationalen für die Empfehlungsformulierung sind u.a. die abflachende Dosiswirkungskurve je höher die ICS-Gabe ist (Erwachsene), sowie die beschriebenen Schadenserwägungen. Es wird sich auf den Empfehlungsgrad SOLLTE geeinigt, u.a. auch wegen der individuellen Verträglichkeiten der Patient*innen (einige vertragen die ICS-Therapie besser als eine Biologikagabe), sowie der bisher nicht sehr umfangreichen Evidenzlage zum Thema.

4.6 Kapitel Medikamentöse Therapie allgemein

4.6.1 Elektronische Abstimmungen

- ▶ **Bestätigung der Gültigkeit aller anderen Empfehlungen, Tabellen und Abbildungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

4.6.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).
- Die Inhalationssysteme werden detaillierter unterschieden: in Dosieraerosole, Pulverinhalatoren, Sprühvernebler und elektrische Vernebler zur Feuchtinhalation.

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

5 Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-5

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**

5.1 Elektronische Abstimmung

- ▶ **Bestätigung der Gültigkeit der Empfehlungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

5.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.)

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

6 Nicht-medikamentöse Therapie

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-6

6.1 Elektronische Abstimmung

► **Bestätigung der Gültigkeit aller Empfehlungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

6.2 Inhaltliche Änderungen

Aufnahme des Themas „Digitale Gesundheitsanwendungen“ zur Asthmatherapie in den Hintergrundtext.

6.3 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

6.4 Begründung: Digitale Gesundheitsanwendungen

Siehe auch Evidenztabelle im [Anhang 7](#).

In der strukturierten Recherche konnte ein Cochrane Review (Chan et al., 2022: Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. 2022; www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013030.pub2/full) identifiziert werden [13]. In diesem zeigten sich insbesondere in den Sensitivitätsanalysen signifikante Ergebnisse; die Aussagesicherheit der Evidenz ist je nach Endpunkt jedoch unterschiedlich. Es wurde eingeschätzt, dass die Ergebnisse des Reviews schwer auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, da in den Primärstudien nicht vergleichbare Versorgungsprobleme adressiert werden (es wurden keine Studien aus Deutschland eingeschlossen). Zudem ist die Kontrollgruppe nicht zufriedenstellend definiert.

Im BfArM- Verzeichnis sind aktuell keine digitalen Gesundheitsanwendungen zum Thema Asthma aufgenommen bzw. angemeldet (Stand 07/2023).

Die Arbeitsgruppe sieht aufgrund der hier identifizierten Daten, den nicht zufriedenstellenden Aufnahmebedingungen in das BfArM-Verzeichnis (sehr geringe Anforderungen), und auch der zurzeit nicht ausreichend qualitativen Prüfverfahren keine Möglichkeit, den Stellenwert der DiGAs für Patient*innen mit Asthma adäquat einzuschätzen. Nach Meinung der Expert*innen können weder zum Nutzen für die Patient*innen noch für die Ärzt*innen verlässliche Aussagen getroffen werden.

Das Thema soll dennoch in der NVL Asthma adressiert werden. Es ist plausibel, dass diese Anwendungen bei bestimmten Patient*innen die Arzt-Patienten-Interaktion hilfreich ergänzen, oder eine Adhärenzverbesserung bewirken könnten. Daher werden die diskutierten Punkte zu diesem Thema, aber auch die aktuelle Studienlage im Hintergrundtext deskriptiv dargestellt. Zudem wird auf die Handreichung Gesundheits-Apps von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung verwiesen (www.aezq.de/gesundheitsapps); ein Verweis auf das BfArM-Verzeichnis wird eingefügt (diga.bfarm.de/de).

7 Asthmaanfall bei Erwachsenen

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-7

7.1 Elektronische Abstimmungen

- ▶ **Abstimmung über die Anpassungen der Sauerstoffzielwerte in Abbildungen 7 und 8 (siehe folgende Seiten)**

- ▶ **Bestätigung der Gültigkeit aller anderen Empfehlungen, Tabellen und Abbildungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

Abbildung 7: Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme

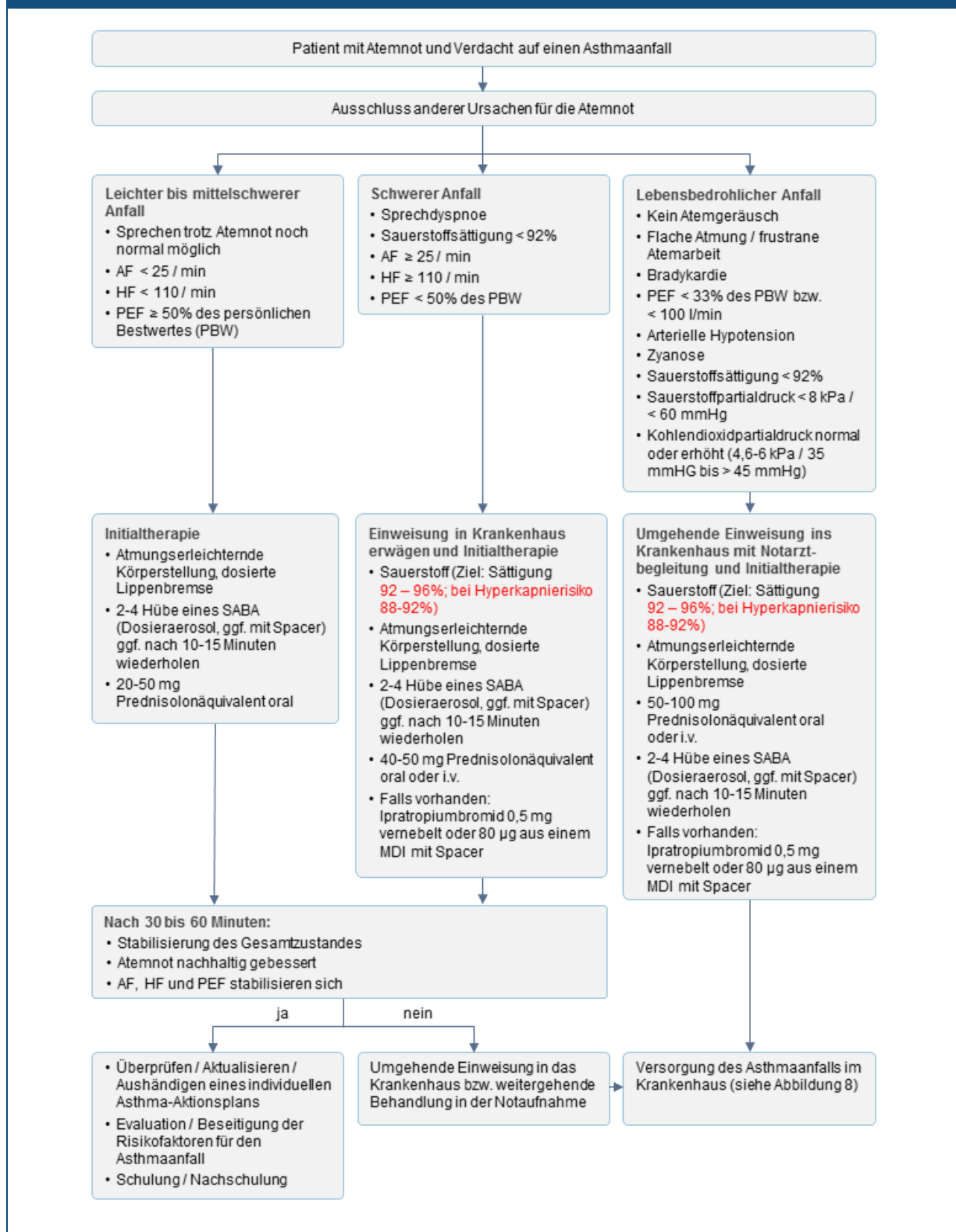
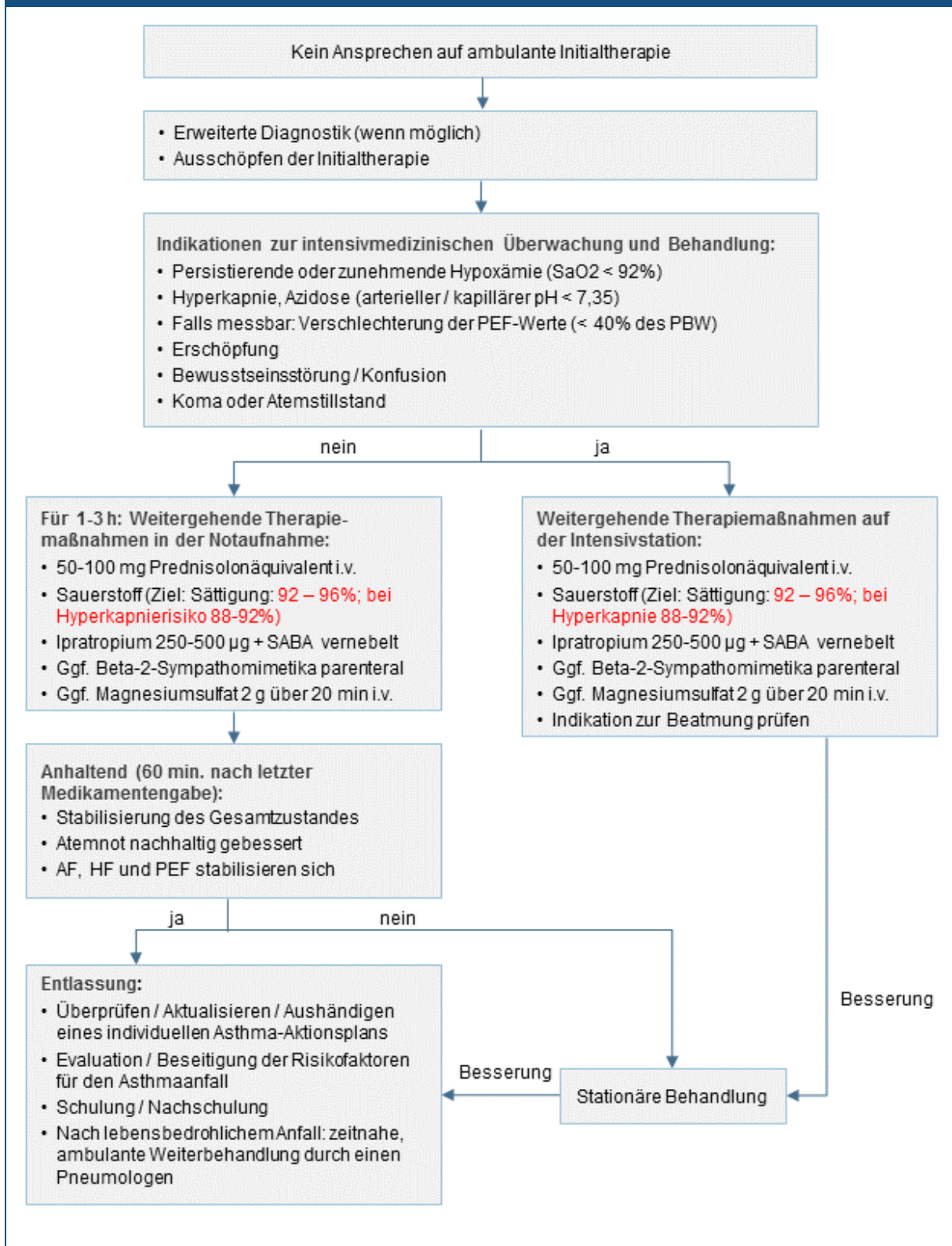


Abbildung 8: Weitergehende Versorgung des Asthmanfalls: im Krankenhaus



7.2 Inhaltliche Änderungen

Anpassung der Sauerstoffwerte entsprechend der aktuellen S3- Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021>) [14].

7.3 Geplante redaktionelle Anpassungen

- Anpassung des Abschnittes 7.4.1 zur Sauerstofftherapie.
- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

7.4 Begründung

Die angepassten Werte in den Abbildungen 7 und 8 (in Rot) entstammen den Abschnitten der S3-Leitlinie:

- 6.1 Zielbereiche der Sauerstoffsättigung bei akuten Erkrankungen
- 6.2 Zielbereiche der Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Hyperkapnie- Risiko
- 7.5 Sauerstoff in der Prähospitalphase

Auszug S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie:

6.2 Zielbereiche der Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Hyperkapnie- Risiko:

„Empfehlung: Eine Sauerstofftherapie für akut kranke, nicht beatmete Patienten mit Hyperkapnierisiko (z. B. COPD) soll mit einer pulsoximetrischen Ziel-Sättigung von 88 % - 92 % erfolgen. Eine Sauerstofftherapie soll in dieser Situation bei einer Sättigung von über 92 % nicht durchgeführt bzw. reduziert werden und erst bei unter 88 % begonnen werden.“ [14]

7.5 Sauerstoff in der Prähospitalphase

„Empfehlung: Im präklinischen Bereich soll Sauerstoff mit einem SpO₂- Zielbereich von 92 bis 96 % (bzw. 88 bis 92 % bei Patienten mit Hyperkapnierisiko) verabreicht werden. Nur wenn außerklinisch eine O₂-Sättigung pulsoximetrisch nicht zuverlässig ableitbar ist und der Patient in kritischem Zustand ist (z. B. bei einer Reanimation), soll Sauerstoff in hoher Dosis (100 % bzw. 15 L/min) verabreicht werden.“ [14]

8 Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-8

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**
- ▶ Zielsättigung bleibt bei > 94%

8.1 Elektronische Abstimmung

- | |
|---|
| ▶ Bestätigung der Gültigkeit der Empfehlungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels. |
|---|

8.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

9 Asthma in der Schwangerschaft

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-9

9.1 Elektronische Abstimmungen

- ▶ **Anpassung der Sauerstoffzielwerte in der Empfehlung 9-5 entsprechend der aktuellen S3- Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen.**

Neuer Empfehlungsvorschlag

9-5

Bei Patientinnen in der Schwangerschaft mit einem Asthmaanfall soll eine Sauerstoffbehandlung frühzeitig eingeleitet werden (**Zielsättigung: 92 – 96%; bei Hyperkapnierisiko 88-92%**) und eine Überwachung des Feten erfolgen.



- ▶ **Bestätigung der Gültigkeit aller anderen Empfehlungen, Tabellen und Abbildungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

9.2 Inhaltliche Änderungen

Anpassung der Sauerstoffzielwerte entsprechend der aktuellen S3- Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021>) [14].

9.3 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

9.4 Begründung

Die angepassten Sauerstoffzielwerte in der Empfehlung entstammen den Abschnitten

- 6.1 Zielbereiche der Sauerstoffsättigung bei akuten Erkrankungen
- 6.2 Zielbereiche der Sauerstoffsättigung bei Patienten mit Hyperkapnie- Risiko
- 7.3 Sauerstoff in der Schwangerschaft und bei Entbindung

der S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen.

Auszug S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen:

„7.3 Sauerstoff in der Schwangerschaft und bei Entbindung:

Bei Schwangeren mit schwerem Asthma wird in Leitlinien eine Sauerstoffsättigung von 95 % und höher empfohlen (224). Es wurden aber bisher keine Studien veröffentlicht, in denen verschiedene Sauerstoffzielbereiche verglichen wurden. Fünf randomisierte kontrollierte Studien haben den Einsatz von 2 bis 10 L Sauerstoff/min im Vergleich zur Raumluft oder ohne O₂-Fluss bei der Entbindung von normoxämischen Schwangeren ohne Asthma untersucht. Durch die Sauerstoffgabe konnte weder Laktat noch Sauerstoffgehalt oder pH-Wert im Nabelschnurblut beeinflusst werden (225-227). Die randomisierte, monozentrische US-amerikanische Studie bei 99 Schwangeren hat durch die Gabe von 10 Liter Sauerstoff pro Minute gegenüber Raumluft keine Reduktion der Rate von Kaiserschnitt- oder Zangengeburt und späten Dezelerationen erreicht (228). Ausgeschlossen waren in dieser Studie Schwangere mit einer initial pulsoximetrisch gemessenen Sättigung unter 97 %.

Die Behandlung von Schwangeren inkl. solchen mit Asthma sollte deshalb nach Ansicht der Autoren auf den Sauerstoffzielwerten basieren, von denen angenommen wird, dass sie bei anderen erwachsenen Patientengruppen angemessen sind.“ [14]

In der S3- Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen herangezogene Referenzen:

224) National Heart L, Blood I, National Asthma E, Prevention Program A, Pregnancy Working G. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(1):34-46.

Pubmed Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15637545/>

225) Thorp JA, Trobough T, Evans R, Hedrick J, Yeast JD. The effect of maternal oxygen administration during the second stage of labor on umbilical cord blood gas values: a randomized controlled prospective trial. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(2 Pt 1):465-74.

Pubmed Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856671/>

226) Nesterenko TH, Acun C, Mohamed MA, Mohamed AN, Karcher D, Larsen J, Jr., et al. Is it a safe practice to administer oxygen during uncomplicated delivery: a randomized controlled trial? Early Hum Dev. 2012;88(8):677-81.

Pubmed Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445187/>

227) Chuai Y, Jiang W, Xu X, Wang A, Yao Y, Chen L. Maternal oxygen exposure may not change umbilical cord venous partial pressure of oxygen: non-random, paired venous and arterial samples from a randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):510.

Pubmed Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887557/>

228) Raghuraman N, Wan L, Temming LA, Woolfolk C, Macones GA, Tuuli MG, et al. Effect of Oxygen vs Room Air on Intrauterine Fetal Resuscitation: A Randomized Noninferiority Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2018;172(9):818-23.

Pubmed Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30039159/>

10 Asthma mit Arbeitsplatzbezug

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-10

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**

10.1 Elektronische Abstimmung

- | |
|--|
| ▶ Bestätigung der Gültigkeit der Empfehlungen und Tabellen & Aktualität der Inhalte des Kapitels. |
|--|

10.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationale unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

11 Rehabilitation

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-11

- ▶ **Keine inhaltlichen Änderungen im Kapitel.**

11.1 Elektronische Abstimmung

- | |
|---|
| ▶ Bestätigung der Gültigkeit der Empfehlungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels. |
|---|

11.2 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

12 Komplementäre und alternative Therapie

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-12

12.1 Elektronische Abstimmungen

► **Streichen der Empfehlung 12-3 zu Vitamin D; Hintergrundtext aktualisieren**

Empfehlung

12-3

~~Bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma und häufigen Exazerbationen sollte der Vitamin-D-Spiegel bestimmt und wenn notwendig Vitamin D substituiert werden.~~



► **Bestätigung der Gültigkeit aller anderen Empfehlungen, Tabellen und Abbildungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

12.1 Inhaltliche Änderung

Die Empfehlung wird gestrichen; der Hintergrundtext wird entsprechend der neuen Evidenz aktualisiert.

12.2 Begründung

Der in der NVL Asthma (4. Auflage) als Evidenzgrundlage für diese Empfehlung herangezogene Cochrane-Review wurde aktualisiert (Suchzeitraum 09/2022) [15]; die Aussage zum Nutzen/zur Wirkung von Vitamin D im Vergleich zur Vorversion (2016 [16]) hat sich verändert. Im Gegensatz zu den Ergebnissen des früheren Cochrane-Reviews zu diesem Thema gibt es in diesem aktualisierten Review keine Hinweise auf die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementierung oder seiner hydroxylierten Metaboliten zur Verringerung des Risikos von Asthmaexazerbationen oder zur Verbesserung der Asthmakontrolle. Detaillierte Resultate siehe Evidenztable im [Anhang 8](#).

12.3 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

13 Versorgungskoordination

Siehe auch 4. Auflage NVL Asthma: www.leitlinien.de/themen/asthma/4-auflage/kapitel-13

13.1 Elektronische Abstimmung

- ▶ **Zustimmung zur Umformulierung der Aut-idem-Empfehlung analog der NVL COPD.**

Empfehlung

13-8

Der Arzt oder die Ärztin soll gemeinsam mit den Patient*innen über das Inhalationssystem entscheiden. **Wenn sichergestellt werden muss**, dass die Patientin oder der Patient das **verordnete** System erhält, soll bei "Aut-idem" ein Kreuz gesetzt werden.



- ▶ **Bestätigung der Gültigkeit aller anderen Empfehlungen, Tabellen und Abbildungen & Aktualität der Inhalte des Kapitels.**

13.2 Inhaltliche Änderungen

Vergleich der jeweiligen Empfehlungsformulierungen NVL Asthma < > NVL COPD

Empfehlung NVL Asthma, 4. Auflage	Empfehlung NVL COPD, 2. Auflage
<p>13-8</p> <p>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.</p>	<p>7-9</p> <p>Der Arzt oder die Ärztin soll gemeinsam mit den Patient*innen über das Inhalationssystem entscheiden. Wenn sichergestellt werden muss, dass die Patientin oder der Patient das verordnete System erhält, soll bei "Aut-idem" ein Kreuz gesetzt werden.</p>

13.3 Hintergrund

Die Leitliniengruppen beider NVL sprechen eine starke Empfehlung dafür aus, das Aut-idem-Feld auf dem Rezept anzukreuzen (d. h. durchzustreichen – ein Austausch ist damit ausgeschlossen), um die konstante Versorgung und damit die Sicherheit der Patient*innen zu gewährleisten. Grundsätzlich sollten systemgeschulte Patient*innen das gleiche System erhalten, außer andere Gründe (s.u.) sprechen dagegen.

Für die 2. Auflage der NVL COPD wurde die Formulierung der Aut-idem-Empfehlung diskutiert und angepasst. Nun soll die Harmonisierung der Empfehlung in beiden NVL durchgeführt werden.

Für die Formulierung in der NVL COPD wurden folgende Argumente vorgetragen:

- Das Setzen des Aut-idem-Kreuzes ist insbesondere bei Folgeverordnungen wichtig, um explizit einen ärztlich nicht intendierten Wechsel zu vermeiden.
- Im Rahmen einer Erstverordnung besteht hingegen nur dann eine Notwendigkeit dafür, wenn konkrete Anlässe – wie beispielsweise motorische Einschränkungen des Patienten oder der Patientin – gegen ein bestimmtes Inhalationssystem sprechen.
- Hier ist das Vertragsrecht zu beachten. Die Verordnenden müssen gegenüber der KV immer begründen, warum das Aut-idem-Kreuz regelmäßig gesetzt wird. Dies ist u.a. in der hausärztlichen Versorgung problematisch.

- Die hier gewählte Formulierung überlässt es den Verordnenden zu entscheiden, ob sichergestellt werden muss, dass Patient*innen das verordnete System erhalten. Sie ermöglicht auch das Setzen des Aut-idem-Kreuzes bei Erstverordnung, ohne es zwingend zu fordern.

Bitte beachten Sie auch die Interpretation der bisherigen Empfehlung der NVL Asthma durch ein pharmazeutisches Unternehmen („Praxishilfe“) im Anhang 9.

Für die Formulierung der NVL Asthma wurden diese Argumente angebracht:

- Aus pädiatrisch-pulmologischer Sicht ist direkt die Erstverordnung wichtig, um sicher zu stellen, dass ein individuell geeignetes System verwendet wird. Die Formulierung der NVL Asthma rät offensiv zum Setzen des Aut-idem-Kreuzes.
- „Um sicher zu gehen“ wird von (pädiatrisch-) pulmologischen Expert*innen bevorzugt, weil die Formulierung „Wenn sichergestellt werden muss“ als schwächer empfunden wird.

13.4 Geplante redaktionelle Anpassungen

- ggf. Überführen in neues NVL-Format (Zwischenüberschriften; Kennzeichnung jeder Empfehlung als evidenz- und/oder konsensbasiert; Rationalen unter jede Empfehlung; Darstellung der Aussagesicherheit der Evidenz, wenn verfügbar; etc.).

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

Anhang

Anhang 1 Evidenztabelle Bedarfsweise Fixkombination aus ICS und Formoterol in Stufe 1 und 2

Cochrane Review (Crossingham 2021)

Zitat	Charakteristika desSR	Ergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>Crossingham I. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. Cochrane Database Syst Rev 2021; 5(5):CD013518. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33945639</p>	<p>Allgemeine Angaben: Metaanalyse, (RCTs and cross-over trials)</p> <p>Fragestellung: To evaluate the efficacy and safety of single combined (fast-onset beta2-agonist plus an inhaled corticosteroid (ICS)) inhaler only used as needed in people with mild asthma.</p> <p>Suchzeitraum: 03/ 2021</p> <p>Population: adults or children with mild asthma (n=9657)</p> <p>Intervention: single fixed-dose FAB/ICS inhaler used as required</p> <p>Control:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No treatment, 2. Placebo, 3. As-required SABA, 4. Regular ICS with as-required SABA, 5. Regular fixed-dose combination ICS/LABA, with or without asrequired SABA, or 6. Regular fixed-dose combination ICS/LABA with as-required ICS/FABA <p>Primary Outcomes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exacerbations requiring systemic steroids 	<p>As-required FAB/ICS inhalers compared to as-required FAB inhalers for mild asthma</p> <p>>> Kommentar: Poolen sinnvoll? Studien sind NovelSTART und SYGMA1</p> <p>Asthma exacerbation requiring systemic steroid 52/1000 vs. 109/1000; OR 0.45 (95% CI 0.34; 0.60); I² = 0% ; 2 RCTs, n = 2997; GRADE: HIGH</p> <p>Hospital admission, ED and urgent care visits 12/1000 vs. 43/1000; OR 0.35 (95% CI 0.20; 0.60); I² = 0%; 2 RCTs, n = 2997; GRADE: LOW</p> <p>Asthma control (Lower scores = better control) MD -0.15 (95% CI -0.20; -0.10); I² = 0% ; 2 RCTs, n = 2859; GRADE: MODERATE</p> <p>All Adverse events 437/1000 vs. 486/1000; OR 0.82 (95% CI 0.71; 0.95); I² = 0%; 2 RCTs; n = 3002; GRADE: MODERATE</p> <p>As-required FAB/ICS inhalers compared to regular inhaled steroid for mild asthma</p>	<p>AMSTAR2: Qualität des Reviews: moderate</p> <p>AMSTAR-Score kritische Kriterien: 7/7 erfüllt</p>	<p>siehe endpunktspezifische GRADE-Bewertung des Reviews</p>	<p>Fixkombination: Formoterol/ICS (as required)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 4/5 inkludierte Studien = bereits in NVL Asthma. 4. Auflage aufgeführt und diskutiert <p>NovelSTART (4.6.1 Bedarfstherapie (alle Altersgruppen) --> 4.6.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 1</p> <p>SYGMA1, SYGMA2, PRACTICAL (Langzeittherapie: 4.8.1 Stufe 2 (alle Altersgruppen --> 4.8.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 2)</p> <p>5. Studie: Haahtela 2006: <i>Formoterol as needed with or without budesonide</i> --> wurde bereits in systematischer Recherche zur 4. Auflage zurückgestellt (Primärer EP: FeNO; Vergleichsintervention: Formoterol allein (wird nicht mehr empfohlen))</p> <p>Fixkombination: SABA/ICS (as required) SABA wurden mit recherchiert,</p>

Zitat	Charakteristika desSR	Ergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
	2. Hospital admissions/emergency department or urgent care visits for asthma 3. Measures of asthma control Anzahl eingeschlossener Studien: 5 Studien; 1 Abstract	>> Kommentar: Poolen sinnvoll? Studien sind NovelSTART und SYGMA1, SYGMA2 und PRACTICAL Asthma exacerbation requiring systemic steroid 65/1000 vs. 81/1000; OR 0.79 (95% CI 0.59; 1.07); I ² = 59%, 4 RCTs, n = 8065; GRADE: LOW Hospital admission, ED and urgent care visits 12/1000 vs. 19/1000; OR 0.63 (95% CI 0.44; 0.91); I ² = 0%, 4 RCTs, n = 8065; GRADE: LOW Asthma control (Lower scores indicate better asthma control) MD 0.12 points higher (95% CI 0.09; 0.15); I ² = 0% , 4 RCTs, n = 7382; GRADE: HIGH All Adverse events 482/1000 vs. 493/1000; OR 0.96 (95% CI 0.82; 1.14); I ² = 55%, 4 RCTs, n = 8072; GRADE: MODERATE			jedoch keine Studien im Suchzeitraum eingeschlossen Hinweis zu Papi 2007 (Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma.): <i>"Our findings are also in accord with data from a 2007 doubleblind RCT which showed beclomethasone-salbutamol 250/100 µg in a single inhaler, administered as-required, was as elective as regular use of inhaled beclomethasone 250 µg twice daily and more elective than as-required salbutamol alone in preventing exacerbations and improving morning peak expiratory flow rate (PEFR) (Papi 2007). We judged this study to be at low risk of bias, but it was excluded from the meta-analysis because the population studied included a proportion with moderate asthma, with 31.6% receiving regular ICS, with a mean dose of 460 µg/day, and we were unable to obtain individual patient data to determine the elects in the subgroup with mild asthma alone."</i>

Evidenztabelle der NVL Asthma, 4. Auflage

Die zugehörigen Evidenztabelle der 4. Auflage der NVL Asthma werden zur Information noch einmal bereitgestellt.

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. N Engl J Med 2019; 380(21):2020–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112386</p>	<p>Novel START Studiendesign: 52-week, randomized, open-label, parallel-group</p> <p>Population - 18 to 75 y - mild asthma</p> <p>Intervention/ Vergleich <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>Follow-up: initial visit and at weeks 6, 12, 22, 32, 42 and 52.</p> <p>ausgewählte Einschlusskriterien - 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>Baseline-Patientencharakteristika n= 668 patients · Mean score ACQ-5: 1.1; · 7.3% of patients reported a severe exacerbation in previous 12 months · 54% reported using SABA on ≤2 occasions/ week in previous 4 weeks.</p> <p>Effektivität: 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>Sicherheit 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)</p>	<p>Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias Verblindung von Teilnehmern und Personal: high</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: high</p> <p>Attrition bias Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low ITT-Analyse: high</p> <p>Reporting bias selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p>Andere Biasursachen Baseline imbalance: low Kommentar: ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring: weiteres: AstraZeneca</p>	<p>Weitere Auswertungen zum endpunkt Exazerbation siehe Publikation S. 4/11</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>ausgewählte Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalization for asthma in the previous 12 months - smoking history > 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>Studienzeitraum Ort: multicenter</p> <p>Definitionen und Messmethoden asthma exacerbation is defined by any of following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Worsening asthma resulting in primary care, ED visit or hospital admission and/or Worsening asthma resulting in prescription of systemic CS for any duration and/or Worsening asthma resulting in a high beta agonist use episode, defined as >16 actuations of salbutamol or >8 actuations of budesonide/ formoterol/ 24h period as previously defined. Note this data is collected from electronic monitors only, not participant report. <p>Statistik Nicht für multiples Testen adjustiert</p>	<p>Adverse events that occurred in ≥2% of patients in any group</p> <p><u>Upper respiratory tract infection:</u> 75 (33.2) vs. 75 (33.0) vs. 71 (32.0)</p> <p><u>Asthma:</u> 46 (20.4) vs. 26 (11.5) vs. 17 (7.7)</p> <p><u>Any SAE:</u> 6/226 vs. 7/227 vs. 13/222 (siehe Tab S61, Suppl. S 79/81)</p>		
Hardy J. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus	<p>PRACTICAL</p> <p>Design: 52-week, open-label, multicentre, superiority, RCT</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonide/formoterol Turbuhaler 200/6µg, 1 inhalation as required for relief of symptoms. 	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <p>n= 885, at baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mean ACQ-score of 1,15 - 12% reported a severe exacerbation in previous 12 months. 	<p>Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
<p>terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRAC-TICAL): A 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2019; 394(10202):919–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31948-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451207.</p>	<p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonide Turbuhaler 200µg, 1 inhalation twice daily and terbutaline Turbuhaler 250µg, 2 inhalations as required for relief of symptoms <p>Population</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>weitere Einschlusskriterien</p> <p>a. Not used ICS in 12 weeks prior to entry into study and</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthma symptoms or need for SABA ≥ two occasions in last 4 weeks, or - waking due to asthma ≥ once in the last 4 weeks, or - exacerbation requiring OCS in last 52 weeks <p>or</p> <p>b. Used ICS in 12 weeks prior to entry in study, and prescribed ICS at low or moderate doses (≤500µg/day fluticasone propionate or small particle formulation beclomethasone dipropionate (QVAR); ≤800 µg/day budesonide; ≤1,000 µg/day beclomethasone dipropionate (Beclazone)), and:</p> <p>i. has partly or well controlled asthma as defined by GINA guidelines</p> <p>OR</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 264/885 (30%) taking SABA reliever alone - 621/885 (70%) taking ICS <p>Primärer Endpunkt:</p> <p><u>rate of severe asthma exacerbations:</u> as-needed budesonide–formoterol vs. budesonide maintenance + as-needed terbutaline:</p> <ul style="list-style-type: none"> - absolute rate/patient/year 0,119 vs 0,172; - relative rate 0,69; (95% CI 0,48; 1,00) <p><u>No. of participants who had ≥ 1 severe exacerbation:</u> as-needed budesonide–formoterol n=37 (8,5%) vs. budesonide maintenance + as-needed terbutaline n= 59 (13,2%)</p> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - most common AE: Nasopharyngitis 154/440 (35%) receiving as-needed budesonide– formoterol and 144/448 (32%) receiving maintenance budesonide + terbutaline - number of participants with ≥1 adverse event: 385 (88%) in the budesonide–formoterol group and 371 (83%) in the budesonide–maintenance + terbutaline group. - 2 hospital admissions due to asthma in budesonide maintenance group. - no deaths in the study 	<p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: high</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p>Attrition bias Fehlende Daten bei Endpunkt-erhebung (primärer EP): unclear Kommentar: keine ITT-Analyse</p> <p>Reporting bias selektive Ergebnisdarstellung: unclear</p> <p>Andere Biasursachen Baseline imbalance: bezüglich Raucherstatus, ED-Visits, Hospitalisierung Sponsoring: Health Research Council of New Zealand</p>	

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>ii. has uncontrolled asthma as defined by GINA guidelines and either poor adherence to ICS and/ or unsatisfactory inhaler technique</p> <p>ausgewählte Ausschlusskriterien (self-reported)</p> <ul style="list-style-type: none"> - use of LABA, LTRA, theophylline, anticholinergic agent or cromone as maintenance therapy in 12 weeks before potential study entry. Nasal corticosteroid therapy is permitted. - past admission to ICU with life-threatening asthma (representing patients at highest risk of adverse asthma outcomes). - treatment with oral prednisone or other systemic corticosteroids in 6 weeks before potential study entry (representing recent unstable asthma). - home supply of prednisone for use in worsening asthma, as part of a current asthma plan. - COPD, bronchiectasis or interstitial lung disease. - > 20 pack year smoking history, or onset of respiratory symptoms after age of 40 years in current or ex-smokers with ≥10 pack year history. <p>Studienzeitraum Ort 15 primary care or hospital-based clinical trials units and primary care practices across New Zealand.</p> <p>Definitionen: Severe asthma exacerbations(ATS/ERS): use of systemic CS for ≥ 3 days because of</p>			

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	asthma, or hospital admission or ED visit because of asthma, requiring systemic CS.			
O'Byrne PM. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(20):1865–76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149 .	<p>SYGMA I</p> <p>Design/ Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> - double-blind, randomized, parallelgroup, 52-week, Phase-III - 1:1:1-Randomisierung - Fixkombination: Budesonide (200 µg) + Formoterol (6 µg) as needed - Placebo (bid) + Terbutaline (0.5 mg) as needed - Budesonide (200 µg) bid + Terbutaline (0.5 mg) as needed - Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed - Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week but not ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period) - 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) - complete an electronic diary (alert patients to signs of worsening of asthma and prompt them to contact the investigator) <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 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) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systemische CS (12 Wo prior) 	<p>Baseline-Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 3849 randomisiert, 3836 ausgewertet - 12,5% zwischen 12 und <18 J. <p>Nichtunterlegenheits-Grenze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - lower limit of the 95% confidence interval of the relative efficacy is ≥0.8 (OR) <p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>mean percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p>Sekundäre Endpunkte (ausgewählt):</p> <p><u>percentage of electronically recorded weeks with well-controlled asthma per patient:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonide–formoterol (as needed) inferior to budesonide maintenance therapy (34.4% vs. 44.4%; OR 0.64; 95% CI, 0.57 to 0.73). <p><u>annualized exacerbation rate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Budesonide–formoterol (as needed) vs. terbutaline (as needed): 0.07 vs. 0.20; rate ratio, 0.36; 95% CI, 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) <p><u>Adherence and Glucocorticoid Dose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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%). 	<p>Selection bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomisierung: low Allocation concealment: low <p>Performance bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Verblindung von Teilnehmern und Personal: low <p>Detection bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Verblindung der Ergebnisevaluation: low <p>Attrition bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear/high ITT-Analyse: high <p>Reporting bias</p> <ul style="list-style-type: none"> selektive Ergebnisdarstellung: high <p>Andere Biasursachen</p> <ul style="list-style-type: none"> Baseline imbalance: low <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca</p> <p>Einschätzung der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	SYGMA I

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>- asthma worsening requiring change in asthma treatment (30 d prior)</p> <p>- Smoker (current or previous ≥ 10py)</p> <p>- significant disease or disorder</p> <p>Power:</p> <p>- 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.</p> <p>Studienzeitraum: 07/2014 – 08/2017</p> <p>Ort: multicenter</p>	<p>median metered daily dose of ICS:</p> <p>- budesonide–formoterol group (57 µg) was 17% of the dose in the budesonide maintenance group (340 µg)</p> <p>Adverse Events:</p> <p>- terbutaline (545/1277 [42.7%])</p> <p>- budesonide–formoterol (485/1277 [38.0%])</p> <p>- budesonide maintenance (512/1282 [39.9%])</p> <p>no notable differences in adverse-event profile</p>		
<p>Bateman ED. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. N Engl J Med 2018; 378(20):1877–87. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147.</p>	<p>SYGMA II Design/ Intervention:</p> <p>- 52-week, double-blind, multicenter, Phase-III</p> <p>- 1:1 Randomisierung</p> <p>- Fixkombination: Budesonide (200 µg) –Formoterol (6 µg) as needed + Placebo (bid) plus</p> <p>- with twice-daily Budesonide (200 µg) + terbutaline (0.5 mg) as needed</p> <p>- Run-in: 2-4 Wo Terbutalin as needed</p> <p>- Bedingung für Randomisierung: terbutaline on ≥ 3 days /last week but not ≥ 6 inhalations /d for ≥ 2d/14d (or for ≥3 d/15d to 21d or for ≥4d/ ≥22d in run-in period)</p> <p>- use of trial inhalers was electronically recorded with the use of Turbuhaler usage monitors</p> <p>- follow-up telephone contact: 2 wks +/- 3 d after the last investigational product intake</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>- ≥ 12y</p> <p>- mild asthma</p> <p>- needing GINA step 2 treatment</p> <p>- unkontrolliert mit SABA allein</p>	<p>Baseline-Charakteristika:</p> <p>N = 4215, 4176 ausgewertet</p> <p>- 9,9% zwischen 12 und 18J</p> <p>Nichtunterlegenheits-Grenze:</p> <p>- If the upper 95% 1-sided confidence limit of the relative risk ratio is < 1.2 then non-inferiority can be declared</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>annualized rate of severe exacerbations</u></p> <p>- Budesonide–formoterol (as needed) noninferior to budesonide maintenance therapy (0.97; one-sided 95% upper confidence limit, 1.16)</p> <p>- budesonide-formoterol: 0.11 (95% CI 0.10; 0.13)</p> <p>- budesonide maintenance: 0.12 (95% CI 0.10; 0.14)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><u>Exacerbations</u></p> <p>- similar number of patients in each treatment group had severe exacerbations (led to emergency department visit or hospitalization)</p> <p><u>Adherence and Treatment Exposure</u></p>	<p>Selection bias</p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment:</p> <p>Performance bias</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p>Detection bias</p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p> <p>Attrition bias</p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p>ITT-Analyse: high</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: high</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Kommentar: ausgeglichen</p>	SYGMA II

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	<p>- kontrolliert mit niedrig dosierter ICS-Monotherapie oder LTRA-Monotherapie (jeweils + SABA)</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthma worsening (change in treatment or use of systemic CS prior 30 days) - Smoker (current or previous ≥ 10py) - significant disease or disorder <p>Studienzeitraum: 11/2014 – 08/2017 Ort: multicenter</p>	<p>- mean percentage of daily doses was $64.0 \pm 30.0\%$ of placebo doses in the budesonide–formoterol group and $62.8 \pm 29.4\%$ of budesonide maintenance</p> <p>- median daily dose of ICS: 75% lower in budesonide–formoterol (66 μg) than in budesonide maintenance (267 μg)</p> <p><u>Asthmakontrolle</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p><u>Safety and Adverse Events:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Interessenkonflikte/ Sponsoring: AstraZeneca</p>	
<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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17012630.</p>	<p>Objective</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>Methods:</p> <ul style="list-style-type: none"> - double-blind, parallel-group 24-week study. - 92 nonsmoking asthma patients (of 187 screened) - using only an inhaled beta2-agonist as needed - randomised to treatment: <ol style="list-style-type: none"> 1. formoterol (Oxis Turbuhaler) 4.5 microg as needed (n = 47) 2. budesonide/formoterol (Symbicort Turbuhaler) 160/4.5 microg as needed (n = 45) 	<p>Results</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28 males, 64 females - mean age 37 yrs; - mean FEV1 101% predicted, mean reversibility 6.5% pred FeNO ≥ 20 ppb - Baseline FeNO: 60 ppb budesonide/formoterol and 59 ppb in formoterol groups - Mean reductions in FeNO in budesonide/formoterol 18.2 ppb and formoterol 2.8 ppb (95% CI 7.5-23.5 ppb). - reduction in budesonide/formoterol group occurred during first 4 weeks of treatment and remained at this low level. - 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). 	<p>Selection bias</p> <p>Randomisierung: low Allocation concealment: unklar</p> <p>Performance bias</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: unklar</p> <p>Detection bias</p> <p>Verblindung der Ergebnissevaluation: unklar</p> <p>Attrition bias</p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unklar ITT-Analyse: unklar</p> <p>Reporting bias</p>	<p>Primärer EP: FeNO klinisch relevante EP: vorher-Nachher-Vergleich Vergleichsintervention: Formoterol allein (wird nicht mehr empfohlen)</p>

Referenz	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Risk of Bias Tool hohes/unklares/niedriges Risiko	Kommentar
	- primary variable of efficacy: change in FeNO Statistik: nicht für multiples Testen adjustiert	- budesonide/formoterol group: use of ≥ 4 inhalations/day of study medication was seen on 21 treatment days compared with 74 in formoterol group. In conclusion, 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.	selektive Ergebnisdarstellung: unklar Andere Biasursachen Baseline imbalance: low Kommentar: weitestgehend ausgeglichen Interessenkonflikte/ Sponsoring:	

Konsultationsfassung – gültig bis 2.

Anhang 2 Evidenztabelle Bedarfsweise Fixkombination SABA/ICS in Stufe 1 und 2

Cochrane Review (Crossingham 2021)

Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Methodische Qualität	Evidenzqualität	Kommentar
<p>Crossingham I. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. Cochrane Database Syst Rev 2021; 5(5):CD013518. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33945639.</p>	<p>Allgemeine Angaben: Metaanalyse, (RCTs and cross-over trials)</p> <p>Fragestellung: To evaluate the efficacy and safety of single combined (fast-onset beta2-agonist plus an inhaled corticosteroid (ICS)) inhaler only used as needed in people with mild asthma.</p> <p>Suchzeitraum: 03/ 2021</p> <p>Population: adults or children with mild asthma (n=9657)</p> <p>Intervention: single fixed-dose FAB/ICS inhaler used as required</p> <p>Control: 1. No treatment, 2. Placebo, 3. As-required SABA, 4. Regular ICS with as-required SABA, 5. Regular fixed-dose combination ICS/LABA, with or without asrequired SABA, or 6. Regular fixed-dose combination ICS/LABA with as-required ICS/FABA</p> <p>Primary Outcomes: 1. Exacerbations requiring systemic steroids 2. Hospital admissions/emergency department or urgent care visits for asthma 3. Measures of asthma control</p>	<p>As-required FAB/ICS inhalers compared to as-required FAB inhalers for mild asthma >> Kommentar: Poolen sinnvoll? Studien sind NovelSTART und SYGMA1</p> <p>Asthma exacerbation requiring systemic steroid 52/1000 vs. 109/1000; OR 0.45 (95% CI 0.34; 0.60); I² = 0% ; 2 RCTs, n = 2997; GRADE: HIGH</p> <p>Hospital admission, ED and urgent care visits 12/1000 vs. 43/1000; OR 0.35 (95% CI 0.20; 0.60); I² = 0% ; 2 RCTs, n = 2997; GRADE: LOW</p> <p>Asthma control (Lower scores = better control) MD -0.15 (95% CI -0.20; -0.10); I² = 0% ; 2 RCTs, n = 2859; GRADE: MODERATE</p> <p>All Adverse events 437/1000 vs. 486/1000; OR 0.82 (95% CI 0.71; 0.95); I² = 0%; 2 RCTs; n = 3002; GRADE: MODERATE</p> <p>As-required FAB/ICS inhalers compared to regular inhaled steroid for mild asthma >> Kommentar: Poolen sinnvoll? Studien sind NovelSTART und SYGMA1, SYGMA2 und PRACTICAL</p>	<p>AMSTAR2: Qualität des Reviews: moderate</p> <p>AMSTAR-Score kritische Kriterien: 7/7 erfüllt</p>	<p>siehe endpunktspezifische GRADE-Bewertung des Reviews</p>	<p>Fixkombination: Formoterol/ICS (as required) · 4/5 inkludierte Studien = bereits in NVL Asthma. 4. Auflage aufgeführt und diskutiert</p> <p>NovelSTART (4.6.1 Bedarfstherapie (alle Altersgruppen) --> 4.6.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 1</p> <p>SYGMA1, SYGMA2, PRACTICAL (Langzeittherapie: 4.8.1 Stufe 2 (alle Altersgruppen --> 4.8.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 2)</p> <p>5. Studie: Haahtela 2006: <i>Formoterol as needed with or without budesonide</i> --> wurde bereits in systematischer Recherche zur 4. Auflage zurückgestellt (Primärer EP: FeNO; Vergleichsintervention: Formoterol allein (wird nicht mehr empfohlen))</p> <p>Fixkombination: SABA/ICS (as required) SABA wurden mit recherchiert, jedoch keine Studien im Suchzeitraum eingeschlossen</p> <p>Hinweis zu Papi 2007 (Rescue use of</p>

Zitat	Charakteristika desSR	Ergebnisse	Methodische Qualität	Evidenzqualität	Kommentar
	<p>Anzahl eingeschlossener Studien: 5 Studien; 1 Abstract</p>	<p>Asthma exacerbation requiring systemic steroid 65/1000 vs. 81/1000; OR 0.79 (95% CI 0.59; 1.07); I² = 59%, 4 RCTs, n = 8065; GRADE: LOW</p> <p>Hospital admission, ED and urgent care visits 12/1000 vs. 19/1000; OR 0.63 (95% CI 0.44; 0.91); I² = 0%, 4 RCTs, n = 8065; GRADE: LOW</p> <p>Asthma control (Lower scores indicate better asthma control) MD 0.12 points higher (95% CI 0.09; 0.15); I² = 0% , 4 RCTs, n = 7382; GRADE: HIGH</p> <p>All Adverse events 482/1000 vs. 493/1000; OR 0.96 (95% CI 0.82; 1.14); I² = 55%, 4 RCTs, n = 8072; GRADE: MODERATE</p>			<p>beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma.):</p> <p><i>"Our findings are also in accord with data from a 2007 doubleblind RCT which showed beclomethasone-salbutamol 250/100 µg in a single inhaler, administered as-required, was as elective as regular use of inhaled beclomethasone 250 µg twice daily and more elective than as-required salbutamol alone in preventing exacerbations and improving morning peak expiratory flow rate (PEFR) (Papi 2007). We judged this study to be at low risk of bias, but it was excluded from the meta-analysis because the population studied included a proportion with moderate asthma, with 31.6% receiving regular ICS, with a mean dose of 460 µg/day, and we were unable to obtain individual patient data to determine the elects in the subgroup with mild asthma alone."</i></p>

Konsultieren

SABA/ICS: Papi (2007)

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>Papi a. Rescue Use of Beclomethasone and Albuterol in a Single Inhaler for Mild Asthma. N Engl J Med 2007;356:2040-52.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17507703/</p>	<p>Studiendesign: 6 month, double-blind, double-dummy, randomized, parallel-group trial.</p> <p>Population: patients with mild asthma (age: 18-65); n=455</p> <p>4-week run-in period: 250 µg inhaled beclomethasone dipropionate twice daily and albuterol on an as-needed basis.</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> · placebo (2x/d) + 250 µg beclomethasone and 100 µg albuterol in a single inhaler as needed (as-needed combination therapy) <p>Vergleiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> · placebo (2x/d) + 100 µg albuterol as needed (as-needed albuterol therapy) · 250 µg of beclomethasone (2x/d) and 100 µg of albuterol as needed (regular beclomethasone therapy); or · 250 µg beclomethasone and 100 µg albuterol in a single inhaler (2x/d) + 100 µg albuterol as needed (regular combination therapy) <p>Primary outcome: morning peak expiratory flow rate</p> <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) the mean value of evening PEF measured during the last 2 weeks of treatment, (ii) daily variability of PEF measured during the last 2 weeks of treatment; (iii) the percentage of days without the use 	<p>Baseline-Patientencharakteristika: weitestgehend ausgeglichen zwischen allen 4 Gruppen</p> <p>Effektivität sekundärer Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Daytime asthma symptom score · Nighttime asthma symptom score · Nocturnal awakening (no.) · Symptom-free days (%) · Rescue medication (puffs/day) >> siehe Tabelle 2 Publikation · asthma exacerbations >> siehe Tabelle C im Supplement <p>authors conclusion: In patients with mild asthma, the symptom driven use of inhaled beclomethasone (250 µg) and albuterol (100 µg) in a single inhaler is as effective as regular use of inhaled beclomethasone (250 µg twice daily) and is associated with a lower 6-month cumulative dose of the inhaled corticosteroid.</p>	<p>Selection bias</p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p>Detection bias</p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p>Attrition bias</p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p>ITT-Analyse: modifizierte/volle ITT durchgeführt (Resultate gleich)</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: Chiesi Farmaceutici</p>	<p>1) Verzerrungsrisiko (RoB-Bewertung): niedrig</p> <p>2) Präzision (Fallzahl, Eventzahl, KI-Weite): na</p> <p>3) Direktheit/Übertragbarkeit auf Fragestellung: gut, wenn Beclomethason-Dosierung für Standardpartikelgröße gilt (= dann niedrigdosiert)</p> <p>4) Konsistenz: na</p>	<p>Unterscheidung entsprechen ICS-Vergleichstabelle (NVL Asthma, 4. Auflage) zwischen Standardpartikelgröße vs. feiner Partikelgröße für das hier verabreichte Beclomethason anhand Registrierungsdaten (clinicaltrials.gov) oder vorliegender Publikation nicht möglich, daher in Evidenztabelle aufgeführt</p> <p>Im Supplement: Clenil Compositum 250 MDI, Chiesi = vermutlich Standardpartikelgröße?</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
	<p>of albuterol and/or without asthma symptoms during the last 2 weeks of treatment; (iv) the asthma symptom score during the last 2 weeks of treatment; (v) the number of exacerbations; (vi) the time to first exacerbation; (vii) changes from baseline lung function parameters and (viii) changes from baseline asthma clinical/symptoms scores.</p> <p>Studienzeitraum: recruited 08/2002 - 09/2004</p> <p>Statistik: testet superiority or equivalence</p>				

Konsultationsfassung – 9

Anhang 3 Evidenztabelle Dreifach-Fixkombination

TRIMARAN und TRIGGER (Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium)

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
<p>Virchow JC. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): Two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. <i>Lancet</i> 2019; 394(10210):173–49. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582314.</p>		<p>Baseline-Charakteristika: hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht; Krankheitsdauer; Rauchhistorie, Exazerbationen im letzten Jahr; Reversibilitätstestung, ACQ-7-Score zwischen den einzelnen Gruppen in den jeweiligen Studien weitestgehend ausgeglichen</p> <p>Serious adverse events Four patients had treatmentrelated serious adverse events, one in TRIMARAN in the BDP/FF/G group and three in TRIGGER—one in the BDP/FF/G and two in the BDP/FF group. Three patients in the BDP/FF/G group in TRIMARAN and two patients in TRIGGER—one in the BDP/FF/G group and one in the BDP/FF group—had adverse events leading to death. None of the deaths were considered as related to treatment. --> siehe Tabelle 2 (S. 10) in der Publikation</p> <p>Primäre Endpunkte: The coprimary endpoints for both studies were morning predose FEV1 at week 26 and the rate of moderate and severe exacerbations over 52 weeks in each study.</p>	<p>Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias Verblindung von Teilnehmern und Personal: low (high für TRIGGER)</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p>Attrition bias Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p>ITT-Analyse: nein (all randomised patients receiving at least one dose of study drug)</p> <p>Reporting bias selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p>Andere Biasursachen Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Chiesi Farmaceutici <i>The funder of the study had a role in the study design and data analysis, oversaw</i></p>	<p>Registereinträge: TRIMARAN: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000716-18/results</p> <p>TRIGGER: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000717-40/results</p> <p>In der Publikation wurden Daten der beiden Studien gepoolt; in dieser Evidenzdarstellung jedoch jeweils entsprechend der Dosierungen in den Einzelstudien aufgeführt</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
			<i>study conduct, and was responsible for study report preparation.</i>	
	<p>Studienname: TRIGGER Studiendesign: parallel-group, double-blind, randomised, active-controlled, phase 3 trial Population: - adults (aged 18–75 years) with uncontrolled asthma, a history of one or more exacerbations in the previous year, and previously treated with ICS (<u>high dose</u>) plus LABA - Randomisation: 2:2:1</p> <p>Intervention: CHF 5993 - fixed combination: beclometasone/formoterol/glycopyrronium 200/6/12.5 µg pMDI</p> <p>Vergleich: CHF 1535 - fixed combination: beclometasone/formoterol 200/6 µg pMDI oder - open -label: fixed combination: beclometasone/formoterol 200/6 µg pMDI + Tiotropium 2.5 µg</p> <p>- patients were initially treated with 200 µg BDP and 6 µg FF for 2 weeks before randomisation - rescue medication: Salbutamol (not within 6 hours before any visit)</p> <p>Studiendauer: 04/2016 - 05/2018 study locations: international, 17 countries Responsible Party: Chiesi Farmaceutici S.p.A</p>	<p>Exacerbations - reductions in the rate of moderate and severe exacerbations of 12% - rate ratio BDP/FF/GB 200/6/12.5 µg vs BDP/FF 200/6 µg RR 0.88 (95% CI 0.751; 1.03); n=1142</p> <p>- BDP/FF/GB 200/6/12.5 µg vs. BDP/FF 200/6 µg + TIO 2.5µg: RR 1,07 (95%CI 0.88 - 1.3); n=858</p> <p>Ausgewählte sekundäre Endpunkte: <u>BDP/FF/GB 200/6/12.5 µg vs. BDP/FF 200/6 µg</u> Asthma Control Questionnaire© (ACQ)-7 response at Week 52 - OR 1.161 (0.912; 1.478); n=1074</p> <p>Time to first moderate or severe asthma exacerbation - HR 0.799 (0.688; 0.929); n=1142</p> <p>Change from baseline in the percentage of asthma control days in each inter-visit period, over the 52-week treatment period - Adjusted MD: 3.513 (0.379; 6.646); n=1139</p> <p><u>BDP/FF/G vs BDP/FF +TIO</u> Time to first moderate or severe asthma exacerbation - HR 0.97 (0.81–1.18)</p>	<p>Aussagesicherheit der Evidenz: moderat Gute Direktheit (Population der Studie (Pat. > 18 Jahre mit „unkontrolliertem Asthma“) sowie die untersuchten Interventionen entsprechen PICO-Fragestellung RoB-Bewertung: überwiegend geringes Verzerrungsrisiko; aufgrund des open label-Konzepts der Vergleichsintervention ist jedoch die Verblindung von Studienteilnehmenden und Personal mit „hoch“ eingeschätzt worden. Die gewählte Vergleichsintervention aus LAMA/LABA/ICS ist mit Studienintervention gleichberechtigt und vergleichbar</p>	

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
	<p>Studienname: TRIMARAN Studiendesign: parallel-group, double-blind, randomised, active-controlled, phase 3 trial</p> <p>Population: - adults (aged 18–75 years) with uncontrolled asthma, a history of one or more exacerbations in the previous year, and previously treated with ICS (medium dose) plus LABA - Randomisation: 1:1</p> <p>Intervention: CHF 5993 - fixed combination: beclometasone/formoterol/glycopyrronium 100/6/12.5 µg pMDI</p> <p>Vergleich: CHF 1535 - fixed combination: beclometasone/formoterol 100/6 µg pMDI</p> <p>- patients were initially treated with 100 µg BDP and 6 µg FF for 2 weeks before randomisation - rescue medication: Salbutamol (not within 6 hours before any visit)</p> <p>Studiendauer: 02/2016 - 05/2018 study locations: international; 16 countries Responsible Party: Chiesi Farmaceutici S.p.A</p>	<p>Exacerbations - reductions in the rate of moderate and severe exacerbations of 15% - RR 0.85, 95% CI 0.73–0.99; n=1149</p> <p>Ausgewählte sekundäre Endpunkte: <u>BDP/FF/GB 100/6/12.5 µg vs. BDP/FF 100/6 µg</u> Asthma Control Questionnaire®-7 (ACQ-7) response at Week 52 - OR 1.072 (0.843; 1.362); n=1149</p> <p>Time to first moderate or severe asthma exacerbation - HR 0.842 (0.727; 0.975); n=1149</p> <p>Change from baseline in the percentage of asthma control days in each inter-visit period, over the 52-week treatment period - Adjusted MD 1.286 (-1.887; 4.459); n=1148</p>		<p>Kein direkter Vergleich: Dreifach-Fixkombination mit einer open label Dreifach-Kombi → für Einschätzung daher hinten angestellt</p>

ARGON und IRIDIUM (Mometason/Indacaterol/Glycopyrronium)

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
Gessner C. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone fumarate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Respir Med 2020; 170:106021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32843164 .	<p>Studienname: ARGON</p> <p>Studiendesign: randomised, active-controlled Phase IIIb, non-inferiority, 24-week, parallel-group, open-label study</p> <p>Population: Asthma; uncontrolled - aged ≥18 years, with Asthma for ≥ 6 month prior screening - history of ≥1 severe asthma exacerbation (required medical care (physician, ER visit or hospitalisation) and systemic corticosteroid treatment for at least 3 d in the past 12 month - symptomatic (Asthma Control Questionnaire [ACQ]-7 ≥1.5) despite treatment with LABA/ICS medium- or high-dose - randomised 1:1:1</p> <p>Intervention: Indacaterol/glycopyrronium/mometasone (via Breezhaler®) - high dose 150/50/160 µg; 1x/d - medium dose 150/50/80 µg; 1x/d</p> <p>Vergleich: Salmeterol/Fluticasone + Tiotropium (via Acuhaler® / Respimat®) 50/500 µg (2x/d) + 5 µg (1x/d)</p> <p>Run-in period (2 weeks): Open-label SAL/FLU 50/250 µg or 50/500 µg; 2x/d Rescue medication: 100 µg salbutamol MDI or equivalent albuterol MDI</p> <p>Studiendauer: 02/2018 - 07/2019 Study locations: international, 21 countries Responsible Party: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Baseline-Charakteristika: Gruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rauchhistorie, Erkrankungsdauer, Anzahl der Asthmaexazerbationen im letzten Jahr, AQLQ, ACQ-7, prior asthma medication weitestgehend ausgeglichen</p> <p>Change From Baseline in Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) Total Score after 24 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> · IND/GLY/MF medium-dose vs. SAL/FLU high-dose +TIO: - LS Mean (95%CI): -0.038 (-0.139; --); n=871 · IND/GLY/MF high-dose vs. SAL/FLU high-dose +TIO: - LS Mean (95%CI): 0.073 (-0.027; --); n= 888 <p>Adverse events Total subjects affected by serious adverse events: subjects affected / exposed</p> <ul style="list-style-type: none"> · IND/GLY/MF medium-dose: 14 / 474 (2.95%) · IND/GLY/MF high-dose: 18 / 476 (3.78%) · SAL/FLU high-dose +TIO: 19 / 475 (4.00%) <p><u>Ausgewählte sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Change from Baseline in Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) Total Score</p> <p>IND/GLY/MF medium-dose vs. SAL/FLU high-dose +TIO: week 24 - LS Mean (95%CI): -0.032 (-0.125; 0.06), n=894</p> <p>IND/GLY/MF high-dose vs. SAL/FLU high-dose +TIO: week 24 - LS Mean (95%CI): -0.124 (-0.216; -0.032); n=901</p> <p>Change from Baseline in AQLQ Total Score</p>	<p>Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias Verblindung von Teilnehmern und Personal: high</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: low</p> <p>Attrition bias Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p>ITT-Analyse: nein (all randomised patients receiving at least one dose of study drug)</p> <p>Reporting bias selektive Ergebnisdarstellung: unclear</p> <p>Andere Biasursachen Baseline imbalance: low Interessenkonflikte/ Sponsoring: Responsible Party: Novartis Pharmaceuticals</p> <p>weiteres: Follow-Up= 7d</p> <p>Aussagesicherheit der Evidenz: gering Gute Direktheit hinsichtlich Population der Studie (Pat.</p>	<ul style="list-style-type: none"> · non-inferiority study · kurzes Follow-Up-Periode (7 Tage) · keine Angaben bezüglich potentieller Adhärenzverbesserung · es wurden alle in den Registern erwähnten primären und sekundären EP abgebildet; jedoch in der Publikation zusätzlich noch Angaben zu Exazerbationen eingefügt: nicht a priori festgelegtes Outcome <p>Registereinträge: https://trials-arch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000136-34-ES https://clinicaltrials.gov/show/NCT03158311</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
		<p>IND/GLY/MF medium-dose vs. SAL/FLU high-dose +TIO: week 16 - LS Mean (95%CI): 0.018 (-0.079; 0.115); n=864</p> <p>IND/GLY/MF high-dose vs. SAL/FLU high-dose +TIO: week 16 - LS Mean (95%CI): 0.082 (-0.015; 0.179); n=871</p> <p>Annualised rate of exacerbations during Weeks 1–24 <u>moderate or severe asthma exacerbation</u> IND/GLY/MF medium-dose vs. SAL/FLU +TIO: - Rate Ratio (RR) 1,04 (95%CI 0,77; 1,39) IND/GLY/MF high-dose vs. SAL/FLU +TIO: -RR 0,88 (95%CI 0,65; 1,19)</p> <p><u>severe asthma exacerbation</u> IND/GLY/MF medium-dose vs. SAL/FLU +TIO: - RR 1,22 (05%CI 0,85; 1,75) IND/GLY/MF high-dose vs. SAL/FLU +TIO: - RR 1,14 (95%CI 0,79; 1,31)</p>	<p>> 18 Jahre mit „unkontrolliertem Asthma“)</p> <p>Jedoch Studienintervention (neuere Wirkstoffe) unfair überlegen der Vergleichsintervention: Direktheit eingeschränkt</p> <p>RoB-Bewertung: hohes Risiko für Verzerrungen bezüglich der Verblindung von Studienteilnehmenden und Personal - ebenfalls aufgrund open label-Konzepts der Vergleichsintervention.</p>	
<p>Kerstjens HA. Once-daily, single-inhale mometasone-in-dacaterol-glycopyrronium versus mometasone-in-dacaterol or fluticasone-salmeterol in patients with inade-</p>	<p>Studienname: IRIDIUM</p> <p>Studiendesign: randomised,double-blind, parallel-group, controlled phase 3 study; 52-week</p> <p>Population: uncontrolled asthma; n=3092 - aged 18 to 75 years with symptomatic asthma (ACQ-7 score of at least 1,5) despite treatment with medium-dose or high-dose ICS-LABA, at least one exacerbation in the previous year, and a percentage of predicted FEV1 of less than 80% - with a diagnosis of asthma for a period of at least 1 year before screening</p>	<p>Baseline-Charakteristika hinsichtlich Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Exazerbationen im letzten Jahr, Baseline ACQ-7, previous asthma treatment weitestgehend ausgeglichen</p> <p>primärer Endpunkt: change from baseline in trough FEV1 after 26 weeks</p> <p>Adverse events Overall, the incidence of adverse events was balanced across the treatment groups. Seven deaths were reported (one with medium-dose MF-IND-GLY, two with high-dose MF-IND-GLY, and four with high-dose MF-</p>	<p>Selection bias Randomisierung: low Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p>Detection bias Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p>Attrition bias</p>	<p>Registereintrag: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002899-25-LV</p> <p>- full analysis set, which included all patients who were assigned a randomisation number and received at least one dose of study medication: nur für prim. EP</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
<p>quately controlled asthma (IRIDIUM): A randomised, double-blind, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med 2020; 8(10):1000–12. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32653074.</p>	<p>- receiving medium-dose or high-dose ICS–LABA for at least 3 months and at a stable dose for at least 1 month before screening</p> <p>- no asthma exacerbation requiring systemic corticosteroids, hospitalisation, or emergency room visit within 6 weeks of screening</p> <p>- randomisation: 1:1:1:1:1</p> <p>Intervention: medium-dose or high-dose Mometason /Indacaterol/Glycopyrronium single-inhaler</p> <p>- 80 /150 /50 µg; 1x/d (MF/IND/GLY medium-dose)</p> <p>- 160 /150 /50 µg; 1x/d (MF/IND/GLY high-dose)</p> <p>Vergleich:</p> <p>Mometason/Indacaterol single-inhaler</p> <p>- 160 /150 µg; 1x/d (MF/IND medium-dose)</p> <p>- 320 /150 µg; 1x/d (MF/IND high-dose)</p> <p>oder</p> <p>- Fluticasone/ Salmeterol 500/50 µg; 2x/d (FLU/SAL high-dose)</p> <p>- rescue medication: salbutamol or albuterol</p> <p>Studiendauer: 12/2015 - 06/2019</p> <p>study locations: international, 41 countries</p> <p>Responsible Party: Novartis Pharma AG</p>	<p>IND) during the study; none of these deaths was considered by the investigators to be caused by study drugs or other studyrelated factors.</p> <p><u>Ausgewählte sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Annualised rate of exacerbations at week 52 in the full analysis set</p> <p>Auswahl: All (mild, moderate, severe) asthma exacerbation; Unit: exacerbation per year: Mean (95%CI)</p> <p>MF/IND/GLY high-dose vs MF/IND high-dose</p> <p>- 0.74 (0.64 to 0.85) vs. 0.93 (0.82 to 1.06)</p> <p>- rate ratio 0.79 (0.66; 0.96); n=1226</p> <p>MF/IND/GLY high-dose vs FLU/SAL high-dose</p> <p>- 0.74 (0.64 to 0.85) vs. 1.23 (1.08 to 1.39)</p> <p>- rate ratio 0.6 (0.5; 0.72); n=1227</p> <p>MF/IND/GLY medium-dose vs MF/IND medium-dose</p> <p>- 0.86 (0.75 to 0.98) vs. 0.98 (0.86 to 1.11)</p> <p>- rate ratio 0.87 (0.72; 1.06); n=1223</p> <p>MF/IND/GLY medium-dose vs FLU/SAL high-dose</p> <p>- 0.86 (0.75 to 0.98) vs. 1.23 (1.08 to 1.39)</p> <p>- rate ratio 0.7 (0.58; 0.84); n=1228</p> <p>--> Auswertungen nach Schwere der Exazerbation: siehe Abbildung 5 der Publikation</p> <p>Time to first hospitalization for asthma exacerbation (52 weeks)</p>	<p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: unclear</p> <p>ITT-Analyse: nein</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: Novartis Pharma AG: had a role in the study design, data collection, and data analysis, oversaw study conduct, and was responsible for study report preparation. Medical writing support was funded by the study sponsor</p>	<p>+ sek. EP ACQ-7; alle anderen deskriptiv (<i>No multiplicity adjustments were applied for other secondary endpoints and p values described for these are descriptive.</i>)</p> <p>Kein direkter Vergleich: Dreifach-Fixkombination mit einer open label Dreifach-Kombi → für Einschätzung daher hinten angestellt</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
		<p>MF/IND/GLY high-dose vs MF/IND high-dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR 0.66 (0.27; 1.63); n=1226 - 367.0 (2 to 416) vs. 367.0 (1 to 411) days <p>MF/IND/GLY high-dose vs FLU/SAL high-dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR 1 (0.37; 2.66); n= 1227 - 367.0 (2 to 416) vs. 367.0 (1 to 416) days <p>MF/IND/GLY medium-dose vs MF/IND medium-dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR 1.89 (0.8; 4.47); n=1223 - 367.0 (2 to 396) vs. 367.0 (1 to 408) days <p>QMF/IND/GLY medium-dose vs FLU/SAL high-dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR 1.88 (0.8; 4.43) - 367.0 (2 to 396) vs. 367.0 (1 to 416) days <p>--> Auswertungen anderer sekundärer Endpunkte (Auswahl) siehe auch Registerdaten o. Appendix:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) at Week 26 and Week 52 - Change from baseline in percentage of asthma symptom-free days over 52 weeks - Change from baseline in percentage of days with no daytime symptoms - Change from baseline in percentage of nights with no night-time awakenings over 52 weeks - Change from baseline in percentage of days without rescue medication use over 26 and 52 weeks - Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) at Week 52 		

CAPTAIN (Fluticason/Vilanterol/Umeclidinium)

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
<p>Lee LA. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): A double-blind, randomised, phase 3A trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2021; 9(1):69–84. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32918892.</p>	<p>Studienname: CAPTAIN</p> <p>Studiendesign: double-blind, randomised, parallel-group, phase 3A, 24-52 weeks study</p> <p>Population: Subjects With Inadequately Controlled Asthma; n=2436</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥18 years, with inadequately controlled asthma (ACQ-6 score of ≥1.5) despite ICS/LABA for at least 12 weeks before pre-screening, with no changes to therapy in the 6 weeks before pre-screening - a documented health-care contact or a documented temporary change in asthma therapy for treatment of acute asthma symptoms in the year before screening, pre-bronchodilator FEV(1) between 30% and less than 85% of predicted normal value, and reversibility (defined as an increase in FEV(1) of ≥12% and ≥200 mL in the 20-60 min after four inhalations of albuterol or salbutamol) at screening. - randomisation: 1:1:1:1:1 <p>Intervention: Fluticason/Vilanterol/Umeclidinium (single inhaler)</p> <ul style="list-style-type: none"> - FF/UMEC/VI (100/31.25/25) µg; 1x/d - FF/UMEC/VI (100/62.5/25) µg; 1x/d - FF/UMEC/VI (200/31.25/25) µg; 1x/d - FF/UMEC/VI (200/62.5/25) µg; 1x/d <p>Vergleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FF/VI (100/25) µg; 1x/d - FF/VI (200/25) µg; 1x/d - run-in period: open-label FP/SAL 250/50µg 3 weeks + - stabilisation period: open-label FF/VI 100/25 µg for all patients 	<p>Baseline-Charakteristika: hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, pre-study ICS-Dosis, Anzahl und Schwere der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten, Bluteosinophile und FeNO beim Screening, Raucher-Historie weitestgehend ausgeglichen</p> <p>primärer Endpunkt: Mean Change From Baseline in Trough FEV1 at Week 24</p> <p>adverse events</p> <ul style="list-style-type: none"> - was similar across treatment groups (patients with at least one event ranged from 210 [52%] to 258 [63%]), with most commonly reported adverse events being nasopharyngitis (51 [13%]-63 [15%]), headache (19 [5%]-36 [9%]), upper respiratory tract infection (13 [3%]-24 [6%]). <p>SAEs</p> <p>The incidence was similar across all groups (range 18 [4%]-25 [6%]). Three deaths occurred, of which one was considered to be related to study drug (pulmonary embolism in a patient in the FF/UMEC/VI 100/31.25/25 µg group).</p> <p>Ausgewählte sekundäre Endpunkte:</p> <p>Annualized Rate of Moderate and Severe Asthma Exacerbations</p> <p><u>gepoolte Interventionsgruppen + gepoolte Vergleichsgruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · FF/UMEC/VI (UMEC 31.25 µg) vs. FF/VI: - rate ratio 0.97 (0.81; 1.17); n=1622 · FF/UMEC/VI (UMEC 62.5 µg) vs. FF/VI: - rate ratio 0.87 (0.72; 1.05); n=1627 <p><i>By contrast with adding UMEC, the effects of higher dose FF on clinic trough FEV(1) and annualised moderate and/or severe exacerbation rate were increased in patients with higher baseline blood eosinophil count and exhaled nitric oxide.</i></p>	<p>Selection bias</p> <p>Randomisierung: low</p> <p>Allocation concealment: low</p> <p>Performance bias</p> <p>Verblindung von Teilnehmern und Personal: low</p> <p>Detection bias</p> <p>Verblindung der Ergebnisevaluation: unclear</p> <p>Attrition bias</p> <p>Verlust von Studienteilnehmern/ fehlende Daten: low</p> <p>ITT-Analyse: ja</p> <p>Reporting bias</p> <p>selektive Ergebnisdarstellung: low</p> <p>Andere Biasursachen</p> <p>Baseline imbalance: low</p> <p>Interessenkonflikte/ Sponsoring: The funder of the study had a role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, and writing of the report</p>	<p><i>"analysis of non-spirometry endpoints: FF/UMEC/VI for each UMEC dose were pooled and compared with pooled FF/VI data to increase the power and precision of the analysis"</i></p> <p>variable Studiendauer (24 weeks: n= 1097 (45%); 36 weeks: n=547 (22%), 52 weeks: n=550 (23%))</p> <p>gepoolte Analyse: <i>"Because the step-down closed-testing hierachrchy was broken here, all subsequent analyses were considered descriptive and not controlled for multiplicity"</i></p> <p>Registereintrag:</p> <p>https://trials.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001304-37-PL</p> <p>Kein direkter Vergleich: Dreifach-Fixkombination mit einer open label Drei-</p>

Zitat	Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
	<p>Studiendauer: 10/2016 - 02/2019 (in der Publikation: 12/2016 - 08/2018)</p> <p>study locations: international, 15 countries</p> <p>Responsible Party: GlaxoSmithKline</p>	<p><u>ungepoolte Interventions- und Vergleichsgruppen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · FF/UMEC/VI (100/31.25/25) µg vs FF/VI (100/25) µg - rate ratio 0,88 (0,68; 1,13) · FF/UMEC/VI (100/62.5/25) µg vs. FF/VI (100/25) µg -rate ratio 0,78 (0,61; 1,01) <p>· FF/UMEC/VI (200/31.25/25) µg vs. FF/VI (200/25) µg</p> <ul style="list-style-type: none"> - rate ratio 1,08 (0,82; 1,42) · FF/UMEC/VI (200/62.5/25) µg vs. FF/VI (200/25) µg - rate ratio 0,97 (0,73;1,28) <p>Mean Change From Baseline in Asthma Control Questionnaire-7 (ACQ-7) Total Score at Week 24</p> <p><u>gepoolte Interventionsgruppen + gepoolte Vergleichsgruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · FF/UMEC/VI (UMEC 31.25 µg) vs. FF/VI: - OR 1,15 (0,94; 1,42) · FF/UMEC/VI (UMEC 62.5 µg) vs. FF/VI: - OR 1,43 (1,16; 1,76) <p>Mean Change From Baseline in Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Total Score at Week 24</p> <p><u>gepoolte Interventionsgruppen + gepoolte Vergleichsgruppen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · FF/UMEC/VI (UMEC 31.25 µg) vs. FF/VI: - OR 0,86 (0,69; 1,06) · FF/UMEC/VI (UMEC 62.5 µg) vs. FF/VI: - OR 1,14 (0,92; 1,42) 		<p>fach-Kombi → für Einschätzung daher hinten angestellt</p>

Anhang 4 Preisvergleich ICS-LABA-LAMA-Fixkombination vs. lose Kombinationen (Stand 07/2022)

Diese Aufstellung wurde von Vertretenden der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) für die NVL Asthma (Version 5) orientierend erstellt.

Methodik: Zugrunde gelegt wurden die AVP des / der Originatorpräparate (keine Importe) jeweils auf Basis der größten verordnungsfähigen (= preiswertesten) O.P.

Anforderung: Bei loser Kombination ICS nicht mono, sondern als LABA-ICS-Fixkombination.

Bewertet werden die Preise sowie ferner Adhärenz-relevante Aspekte (Anzahl eingesetzter Devices? verschiedene Device-Gruppen?)

Mometasonfuroat + Indacaterol + Glycopyrronium

Dreierfixkombination: Enerzair® Breezhaler (Pulver)

Zusammensetzung	Dosierung	Preis	Tagesverordnungskosten
Mometasonfuroat (160) 136 µg Indacaterol-Acet. (150) 114 µg Glycopyrronium-Br (50) 46 µg	1 x 1 Kapsel tgl.	3 x 30 Kps. = € 268.90	€ 2.99 / Tag

Lose Kombination: ICS-LABA Aectura® 125/127.5 Breezhaler (Pulver) + SAMA Seebri 44 Breezhaler (Pulver) = identischer Pulverinhalator (nur 1 Device-Typ)

Es gibt keine identisch zusammengesetzte Zweierkombination mit derselben Freisetzungsrate!

Zusammensetzung	Dosierung	Preis	Tagesverordnungskosten
Mometasonfuroat (160) 127.5 µg Indacaterol-Acet. (150) 125 µg [Aectura]	1 x 1 Kapsel tgl.	3 x 30 Kps. = € 111,76	€ 1.24 / Tag
Glycopyrronium-Br (50) 44 µg [Seebri]	1 x 1 Kapsel tgl.	3 x 30 Kps. = € 180.51	€ 2.01 / Tag
			€ 3.25 / Tag

Durch die lose Kombination erhöhen sich die Tagestherapiekosten um € 0.26 / Tag (8.7%) Anzahl Tagesdosen 1 (Enerzair®) vs. 2 (lose Kombi)

Beclometason-Dipropionat + Formoterol + Glycopyrronium

Dreierfixkombination: Trimbrow® (Dosieraerosol, Lösung)

Zusammensetzung	Dosierung	Preis	Tagesverordnungskosten
Beclometason-DP (100) 87 µg Formoterol-hemifumarat (6) 5 µg Glycopyrronium-Br (12.5) 9 µg	2 x 2 Hübe tgl.	3 x 120 Hübe = € 268.49	€ 2.98 / Tag

**Lose Kombination: ICS-LABA Foster® / Inuvair 100/6 (Dosieraerosol, Lsg. bzw. Pulverhinahalter Foster® Nexthaler®) + Seebri 44 Breezhaler (Pulver)
= 2 verschiedene Devices (bei Kombination DA und Pulver zwei Device-Gruppen mit abweichendem Inspirationsmuster)**

Zusammensetzung	Dosierung	Preis	Tagesverordnungskosten
Beclometason-DP (100) 100 µg Formoterol-hemifumarat (6) 4.91 µg [Foster]	2 x 1-2 Hübe tgl. Für Preisvergleich 2 x 2 zu- grunde gelegt	2 x 120 Hübe = € 108.54 (Preise von DA / Pulver identisch)	€ 1.81 / Tag
Glycopyrronium-Br (50) 44 µg [Seebri]	1 x 1 Kapsel tgl.	3 x 30 Kps. = € 180.51	€ 2.01 / Tag
			€ 3.82 / Tag

Durch die lose Kombination erhöhen sich die Tagestherapiekosten um € 0.84 / Tag (28.2 %) Anzahl Tagesdosen 4 (Trimbow®) vs. 5 (lose Kombi)

Fluticasonfuroat + Vilanterol + Umeclidinium

Dreierfixkombination: Elebrato® / Trelegy® Ellipta (Pulverinhalator)

Zusammensetzung	Dosierung	Preis	Tagesverordnungskosten
Fluticasonfuorat (100) 92 µg Vilanterol-trifenatat (25) 22 µg Umeclidinium-Br (74.15) 55 µg	1 x 1 Dosis tgl.	3 x 30 Dosen = € 216.23	€ 2.40 / Tag

Lose Kombination: ICS-LABA Revinty® / Relvar® (Pulverinhalator Ellipta) + Incruse® 55 / Roluflta® 55 (Pulverinhalator Ellipta) = identischer Pulverinhalator (nur 1 Devicetyp)

Zusammensetzung	Dosierung	Preis	Tagesverordnungskosten
Fluticasonfuorat (100) 92 µg Vilanterol-trifenatat (25) 22 µg [Relvar®]	1 x 1 Dosis tgl.	3 x 30 Dosen = € 105.29	€ 1.17 / Tag
Umeclidinium-Br (74.15) 55 µg [Roluflta®]	1 x 1 Dosis tgl.	3 x 30 Dosen = € 118.20	€ 1.31 / Tag
			€ 2.48 / Tag

Durch die lose Kombination erhöhen sich die Tagestherapiekosten um € 0.08 / Tag (3.3 %) Anzahl Tagesdosen 1 (Elebrato®/Trelegy®) vs. 2 (lose Kombi)

Anhang 5 Evidenztabelle Dupilumab

VOYAGE

Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. N Engl J Med 2021; 385(24):2230–40. DOI: 10.1056/NEJMoa2106567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34879449>.

- ▶ Daten für Kinder ab 6 Jahren

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>VOYAGE Studiendesign: phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 52 weeks</p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> · children (age 6 - 11) with uncontrolled moderate-to-severe asthma (n=408) · receive a stable dose of standard background therapy (Medium-dose ICS with a second controller medication (i.e., LABA, LTRA, LAMA, or methylxanthines) or High-dose ICS alone or High-dose ICS with a second controller) <p>Intervention: subcutaneous injection of dupilumab (dose of 100 mg for those weighing ≤30 kg; 200 mg for those weighing >30 kg) every 2 weeks</p> <p>Vergleich: matched placebo every 2 weeks</p> <p>Follow up: 12 weeks of post-treatment</p> <p>relevantes Ausschlusskriterium: Patients requiring a third controller medication for their asthma were not considered eligible for this study</p> <p>Definition "primary efficacy populations":</p> <ul style="list-style-type: none"> · either a type 2 inflammatory asthma phenotype (≥150 blood eosinophils per cubic millimeter or a fraction of exhaled nitric oxide of ≥20 ppb at 	<p>Baseline-Patientencharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> · hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht weitestgehend ausgeglichen · (leicht) höhere Baseline-Werte in Dupilumab vs. Placebogruppen (wenn je nach efficacy populations unterteilt) hinsichtlich Blood eosinophil counts; IgE, FeNO --> signifikant? <p><u>Use of high-dose inhaled glucocorticoid — no. (%) at baseline</u></p> <p>Patients with Type 2 Inflammatory Phenotype</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo (N = 114): 50 (43.9%) - Dupilumab (N = 236): 102 (43.2%) <p>Patients with ≥300 Blood Eosinophils per mm³</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo (N = 84): 41 (48.8%) - Dupilumab (N = 175): 74 (42.3%) <p>Primary end point: annualized rate of severe asthma exacerbations population type 2 inflammatory phenotype</p> <ul style="list-style-type: none"> · 0.31 (95% CI 0.22; 0.42) in the dupilumab group and 0.75 (95% CI, 0.54;1.03) in the placebo group · relative risk reduction in the dupilumab group: 59.3% (95% CI 39.5;72.6) <p><u>population with at least 300 eosinophils per cubic millimeter at baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · 0.24 (95% CI, 0.16; 0.35) in the dupilumab group and 0.67 (95% CI, 0.47; 0.95) in the placebo group · relative risk reduction: 64.7% (95% CI, 43.8; 77.8) <p><u>patients with at least 150 eosinophils per cubic millimeter at baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · relative reduction in the risk of severe exacerbations with dupilumab, as compared with placebo: 61.0% (95% CI, 41.7; 73.9) 	<p>1) Verzerrungsrisiko (RoB-Bewertung): moderat</p> <p>2) Direktheit/Übertragbarkeit auf Fragestellung: zu diskutieren: ggf. Abstufung (siehe Nutzenbewertung des G-BA --> zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie- eskalation nicht umgesetzt)</p>	<p>Beachten: Einschätzung zur zweckmäßigen Vergleichsintervention des G-BA (Nutzenbewertung und Beschluss: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5645/2022-10-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-804_BAnz.pdf</p> <p>https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5683/2022-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab-D-804.pdf</p>

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
baseline) or · a blood eosinophil count of at least 300 cells per cubic millimeter at baseline	<p><u>patients with a FeNO of at least 20 ppb at baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · relative reduction in the risk of severe exacerbations 61.6% (95% CI, 35.1;77.3) <p><u>all the patients who had undergone randomization</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · relative reduction in the risk of severe exacerbations 54.2% (95% CI, 32.9; 68.7) among <p>Sicherheit: Adverse events: siehe Tabelle 2 der Publikation</p>		

Konsultationsfassung – gültig bis 2.

TRAVERSE

Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): An open-label extension study. Lancet Respir Med 2022; 10(1):11–25. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34597534>.

- ▶ Kein RCT, Einschluss wegen potentieller Sicherheitshinweise

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>TRAVERSE Studiendesign: open-label, multicentre, <u>single-arm</u>, extension study Population: adults and adolescents (aged 12-84 years) with moderate-to-severe or oral-corticosteroid-dependent severe asthma who had completed a previous dupilumab asthma study (phase 2A EXPEDITION, phase 2B DRI [P2b], phase 3 QUEST, or VENTURE)</p> <p>Intervention inkl. Dosierung und Schema - dupilumab 300 mg every 2 weeks up to 96 weeks</p> <p>Definition der Gruppen: Treatment in patients who received placebo in the parent study and were exposed to dupilumab in TRAVERSE is referred to as placebo-dupilumab, while treatment in patients who received dupilumab in both studies is referred to as dupilumab-dupilumab.</p> <p>Behandlungsdauer: defined as exposure to dupilumab during the TRAVERSE study unless otherwise stated; owing to an amendment during the conduct of the study, this duration could be up to 48 weeks or 96 weeks</p> <p>Studienzeitraum: 08/2014 - 10/2019 - 362 hospitals and clinical centres across 27 countries</p>	<p>safety data are presented for all enrolled patients who were exposed to dupilumab from each of the four parent studies: n = 2282 (78,1%; median age 50 years, 62 ,1% female and 37, 9% male)</p> <p>- 2062 patients with non-OCSdependent moderate-to-severe asthma from P2b (placebo-dupilumab, 111 of 158 included in the parent study; dupilumab-dupilumab, 421 of 611) and QUEST (placebo-dupilumab, 517 of 638; dupilumab-dupilumab, 1013 of 1264); - 33 patients with moderate-to-severe asthma from EXPEDITION (placebo-dupilumab, 19 of 22; dupilumab-dupilumab, 14 of 20); - and 187 patients with OCS-dependent severe asthma from VENTURE (placebo-dupilumab, 97 of 107; dupilumab-dupilumab, 90 of 103)</p> <p>> Overall, 2182 (95,6%) of 2282 patients completed TRAVERSE to week 48 and 1240 (54,3%) patients to week 96</p> <p>primärer Endpunkt: any treatment emergent adverse event up to week 96 (or week 48 for patients enrolled after the protocol amendment). - ranged from 76,3% to 94,7% (similar to that observed in the parent studies) - The most frequently reported treatment-emergent adverse events were nasopharyngitis (17,5-25,9%), injection-site erythema (2,2-23,4%), and bronchitis (9,3-19,0%). - Serious asthma exacerbations (0,5-3,6%) and pneumonia (0,7-2,7%) were the most frequently reported serious adverse events. - There were four treatment-emergent adverse events leading to death.</p>	<p>1) Verzerrungsrisiko (RoB-Bewertung): single-arm; hoch 2) Präzision (Fallzahl, Eventzahl, KI-Weite): ausreichend 3) Direktheit/Übertragbarkeit auf Fragestellung (abweichende Population, abweichende Intervention/Dosierung; Angemessenheit der Kontrollintervention, Angemessenheit des Outcomes (z. B. Surrogatparameter, Erhebungsinstrumente): niedrig wenige Kinder, keine Kontrollintervention (Einschluss wegen Sicherheitshinweise)</p>	<p>TRAVERSE Extension Studie zu Asthma Liberty Venture and Asthma Liberty Quest --> beide Studien in NVL Asthma 4. Aufl. beschrieben</p> <p>>> single-arm-Studie (Dupilumab): für Sicherheitshinweise dennoch eingeschlossen</p>

Anhang 6 Evidenztabelle Tezepelumab

Die Nutzenbewertung des G-BA findet sich unter folgendem Link: www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904/

Die EMA-Dokumente zu Tezspire können Sie hier einsehen: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire

NAVIGATOR

Menzies-Gow A. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med 2021; 384(19):1800–9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33979488.

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar																												
<p>NAVIGATOR: asthma exacerbation study</p> <p>Studiendesign -phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial</p> <p>Population -patients with severe, uncontrolled asthma (12 to 80 years of age); n = 1061</p> <p>Intervention - tezepelumab (210 mg) subcutaneously every 4 weeks for 52 weeks (n = 529)</p> <p>Vergleich - placebo subcutaneously every 4 weeks for 52 weeks (n = 532)</p> <p>Follow-up - at week 52, patients entered a 12-week post-treatment follow-up period or the long-term extension study (DESTINATION)</p> <p>relevante Einschlusskriterien - received medium or high-dose inhaled glucocorticoids (daily dose of ≥ 500 μg of fluticasone propionate or equivalent) for at least 12 months before screening and at least one additional controller medication, with or without oral glucocorticoids, for at least 3 months before the date of informed consent.</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika (relevante) - <i>mean blood eosinophil count</i> höher in der Placebo-Gruppe: Tezepelumab 327 ± 293 cells/μl vs. Placebo 353 ± 488 cells/μl (in randomisierten Gruppen nach Median (range), \geq oder $<$ 300 cells/μl ausgeglichen verteilt) + - <i>mean serum total IgE</i> höher in Placebo-Gruppe: Tezepelumab 515.7 ± 959.8 IU/ml vs. Placebo 614.1 ± 1159.5 IU/ml (in randomisierten Gruppen nach Median (range) ausgeglichen verteilt) - andere Baseline-Charakteristika weitestgehend ausgeglichen</p> <p>Additional maintenance treatments (in addition to ICS) at baseline: no. (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tezepelumab</th> <th>Placebo</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LABA:</td> <td>259 (49.1)</td> <td>267 (50.3)</td> <td>526 (49.7)</td> </tr> <tr> <td>LABA and LTRA:</td> <td>133 (25.2)</td> <td>130 (24.5)</td> <td>263 (24.8)</td> </tr> <tr> <td>LABA, LAMA, and LTRA:</td> <td>73 (13.8)</td> <td>59 (11.1)</td> <td>132 (12.5)</td> </tr> <tr> <td>LABA and LAMA:</td> <td>59 (11.2)</td> <td>66 (12.4)</td> <td>125 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>LAMA:</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.2)</td> <td>2 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>LTRA:</td> <td>0 (0.0)</td> <td>3 (0.6)</td> <td>3 (0.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>primärer Endpunkt: annualized rate of asthma exacerbations - tezepelumab: 0.93 (95% CI, 0.80 to 1.07) - placebo: 2.10 (95% CI, 1.84 to 2.39) - rate ratio, 0.44; 95% CI, 0.37 to 0.53</p> <p>annualized rate of asthma exacerbations in patients with baseline blood eosinophil counts of $<$ 300 cells/μl:</p>		Tezepelumab	Placebo	Total	LABA:	259 (49.1)	267 (50.3)	526 (49.7)	LABA and LTRA:	133 (25.2)	130 (24.5)	263 (24.8)	LABA, LAMA, and LTRA:	73 (13.8)	59 (11.1)	132 (12.5)	LABA and LAMA:	59 (11.2)	66 (12.4)	125 (11.8)	LAMA:	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	LTRA:	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.3)	<p>Erwachsene: niedrig Jugendliche: sehr niedrig</p> <p>1) Verzerrungsrisiko - mittel; insbesondere durch "andere Biasursachen"</p> <p>2) Präzision - Erwachsene: soweit ausreichend; - Fallzahl für Jugendliche gering (n=82/ 1061; 7,7%)</p> <p>3) Direktheit/Übertragbarkeit auf Fragestellung Angemessenheit der Kontrollintervention = eingeschränkt: Es fand keine Anpassung bzw. mögliche Eskalation der vorhandenen medikamentösen Therapie während der gesamten Studiendauer statt. Nach NVL Stufenschema kommen sowohl für Erwachsene, als auch für Ki/Jug. andere Möglichkeiten der Therapieeskalation vorab noch in Betracht</p> <p><i>"During the trial, all the patients continued to receive their previ-</i></p>	
	Tezepelumab	Placebo	Total																												
LABA:	259 (49.1)	267 (50.3)	526 (49.7)																												
LABA and LTRA:	133 (25.2)	130 (24.5)	263 (24.8)																												
LABA, LAMA, and LTRA:	73 (13.8)	59 (11.1)	132 (12.5)																												
LABA and LAMA:	59 (11.2)	66 (12.4)	125 (11.8)																												
LAMA:	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)																												
LTRA:	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.3)																												

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>- morning prebronchodilator FEV1: < 80% of the predicted normal value (<90% for patients 12 to 17 years of age) during the run-in period.</p> <p>- Postbronchodilator (albuterol) FEV1 reversibility of at least 12% and at least 200 ml: documented during the 12 months before screening or during the run-in period.</p> <p>- at least two asthma exacerbations (defined for trial eligibility and end-point measures as a worsening of asthma symptoms that led to hospitalization, an emergency department visit that resulted in the use of systemic glucocorticoids for ≥3 consecutive days, or the use of systemic glucocorticoids for ≥3 consecutive days) in the 12 months before the date of informed consent.</p> <p>Studienzeitraum: 11/ 2017 - 9/2020</p> <p>Ort: at 297 sites in 18 countries</p> <p>Messmethoden</p> <p>- Asthma Control Questionnaire–6 (ACQ-6; range, 0 [no impairment] to 6 [maximum impairment])</p> <p>- Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ; range, 1 [maximum impairment] to 7 [no impairment])</p> <p>- Asthma Symptom Diary (ASD; range, 0 [no symptoms] to 4 [worst possible symptoms]).</p>	<p>- tezepelumab: 1.02 (95% CI, 0.84 to 1.23)</p> <p>- placebo: 1.73 (95% CI, 1.46 to 2.05)</p> <p>- rate ratio, 0.59; 95% CI, 0.46 to 0.75</p> <p>sekundäre Endpunkte (Auswahl)</p> <p>At week 52, improvements were greater with tezepelumab than with placebo</p> <p>- ACQ-6 (-1.55 vs. -1.22; difference, -0.33; 95% CI, -0.46 to -0.20)</p> <p>- AQLQ (1.49 vs. 1.15; difference, 0.34; 95% CI, 0.20 to 0.47)</p> <p>- ASD (-0.71 vs. -0.59; difference, -0.12; 95% CI, -0.19 to -0.04).</p> <p>AEs</p> <p>The frequencies and types of adverse events did not differ meaningfully between the two groups.</p> <p>SAEs</p> <p>Signal bei <i>Cardiac disorders</i>: Tezepelumab n= 5 (0.9%); Placebo n= 1 (0.2%)</p>	<p><i>ously prescribed inhaled glucocorticoids plus additional controller medications, with or without oral glucocorticoids, without change. + SABA as needed"</i></p>	

SOURCE

Wechsler ME. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(7):650–60. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35364018

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>SOURCE: aims to evaluate the oral corticosteroid-sparing potential of tezepelumab</p> <p>Studiendesign: phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study</p> <p>Population: adults with oral corticosteroid-dependent asthma; aged 18-80 years</p> <p>vor Randomisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients who were receiving medium-dose inhaled corticosteroids must have had their dose increased to a high dose for at least 3 months before screening. - After an oral corticosteroid optimisation phase of up to 8 weeks, participants were randomly assigned [...]At the end of the optimisation phase, participants eligible for randomisation must have had a final oral corticosteroid dose of between 7,5 mg and 30 mg. <p>Intervention inkl. Dosierung und Schema Tezepelumab 210 mg subcutaneously every 4 weeks during a 48 week treatment period (4 week induction phase, 36 week oral corticosteroid reduction phase, and 8 week maintenance phase)</p> <p>Vergleich Placebo</p> <p>oral corticosteroid reduction phase As in the optimisation phase, daily oral corticosteroid doses of 10 mg or less were reduced by 2,5 mg, and doses of greater than 10 mg were reduced by 5 mg.</p> <p>relevante Einschlusskriterien - physician-diagnosed asthma, receiving medium-dose</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika (relevante) - alle Teilnehmer*innen: LABA + ICS <u>Additional maintenance treatments (in addition to ICS)</u> LAMA: 34 (46%) tezepelumab group vs. 40 (53%) placebo group LTRA: 30 (41%) tezepelumab group vs. 36 (47%) placebo group</p> <p>- leichte Unterschiede in Verteilung auf verschiedene cuttoffs bei: blood eosinophils, FeNO, perennial allergen-specific IgE status; ansonsten Baseline-Charakteristika weitestgehend ausgeglichen</p> <p>primary endpoint: categorised percentage reduction from baseline in daily oral corticosteroid dose at week 48 without the loss of asthma control</p> <p>The cumulative odds of achieving a category of greater percentage reduction in an oral corticosteroid dose for daily maintenance at week 48 were similar with tezepelumab or placebo in the overall population (OR 1,28 [95% CI 0,69-2,35]; the primary endpoint was not met).</p> <p>- reduction of their daily oral corticosteroid dose by 90-100%: 40/74 (54%) participants in the tezepelumab group vs. 35/76 (46%) participants in the placebo group - reduction 75% - <90%: 5/74 (7%) vs. 4/76 (5%) - reduction 50% - <75%: 10/74 (14%) vs. 14/76 (18%) - reduction 0% - <50%: 5/74 (7%) vs. 9/76 (12%)</p> <p>The cumulative odds were higher with tezepelumab than with placebo in participants with baseline blood eosinophil counts of at least 150 cells per µL (OR 2,58 [1,16-5,75]), but not in participants with counts below 150 cells per µL (OR 0,40 [0,14-1,13]). --> siehe Figure 3 im VT</p> <p>Sicherheit</p>	<p>niedrig</p> <p>1) Verzerrungsrisiko moderat</p> <p>2) Präzision weite Konfidenzintervalle</p> <p>3) Direktheit/Übertragbarkeit auf Fragestellung: Vergleichstherapie: nur jeweils ca 1/3 der Teilnehmer*innen hat noch ein 3. Medikament zur Langzeittherapie eingenommen (LAMA oder LTRA)</p>	

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>(daily dose 250 - 500µg fluticasone propionate or equivalent) or high-dose (daily dose >500µg) inhaled corticosteroids and had at least one asthma exacerbation in the 12 months before screening</p> <ul style="list-style-type: none"> - must have receiving LABA with or without additional medication for at least 3 month before screening - must have receiving oral corticosteroids for the treatment of asthma for at least 6 month before screening and must have been taking a stable dose of prednisone or prednisolone 7,5 - 30 mg daily or daily equivalent for at least 1 month before screening - morning pre-BD FEV1 < 80%predicted - Additional maintenance asthma controller medications were permitted if participants used them according to standard-of-care practice and if use of these medications was documented for at least 3 months before screening. <p>Studienzeitraum: 05/2018 - 09/2019</p> <ul style="list-style-type: none"> - across 60 sites in seven countries 	<p>Tezepelumab was well tolerated, with no safety concerns identified. 53 (72%) of 74 tezepelumab-assigned participants and 65 (86%) of 76 placebo-assigned participants reported an adverse event. Serious adverse events were reported in 12 (16%) participants in the tezepelumab group and 16 (21%) participants in the placebo group.</p> <p>Exacerbations</p> <p>Of participants who completed the planned treatment period, a higher proportion of participants in the tezepelumab group (35 [47%] of 74) had no exacerbations during the planned treatment period than those in the placebo group (26 [34%] of 76). In the time to first exacerbation analysis, there was a delayed separation of the treatment groups starting at approximately day 168 (hazard ratio [HR] 0,74 [95% CI 0,48-1,15]; an HR of less than 1 favours tezepelumab: appendix p 6). The rate of exacerbations associated with an emergency department visit or hospitalisation was 0,16 (95% CI 0,06-0,44) in the tezepelumab group and 0,28 (0,13-0,58) in the placebo group (RR 0,59 [0,19-1,82).</p> <p>authors conclusion: " We did not observe a significant improvement in oral corticosteroid dose reduction with tezepelumab versus placebo in the overall population of this oral corticosteroid-sparing study, although an improvement was observed in participants with baseline blood eosinophil counts of at least 150 cells per µL."</p>		

Konsultations

DESTINATION

Menzies-Gow A. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): A randomised, placebo-controlled extension study. Lancet Respir Med 2023; 11(5):425–38. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36702146.

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>DESTINATION Studiendesign: phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, long-term extension study</p> <p>Population: recruited from NAVIGATOR and SOURCE</p> <p>Intervention inkl. Dosierung und Schema subcutaneous tezepelumab (210 mg every 4 weeks)</p> <p>Vergleich placebo (every 4 weeks)</p> <p>Randomisation: 3:1 (tezepelumab to placebo) Those who were previously randomised to receive tezepelumab in either parent study continued treatment of subcutaneous tezepelumab (210 mg every 4 weeks); those who were previously randomised to receive placebo in either parent study were re-randomised 1:1 to receive either subcutaneous tezepelumab (210 mg every 4 weeks) or placebo (every 4 weeks)</p> <p>Studiendauer: Total treatment duration (including the parent studies) was 104 weeks for all groups</p> <p>Follow-Up: 12 weeks</p> <p>relevante Einschlusskriterien - Participants (aged 12-80 years) were required to have good treatment compliance in the parent study.</p> <p>Studienzeitraum: recruited 01/2019 - 10/2021</p>	<p>Baseline-Patientencharakteristika (relevante): siehe SOURCE und NAVIGATOR</p> <p>primary endpoints: <u>exposure-adjusted incidence of adverse events</u> For individuals who initially received tezepelumab (n=528) in NAVIGATOR, incidence of adverse events over 104 weeks was 49,62 (95% CI 45,16 to 54,39) per 100 patient-years, compared with 62,66 (56,93 to 68,81) for those receiving placebo (n=531; difference -13,04; 95% CI -17,83 to -8,18) In SOURCE, incidence of adverse events was 47,15 (36,06 to 60,56) per 100 patient-years for those who initially received tezepelumab (n=74) and 69,97 (54,54 to 88,40) for those who received placebo (n=76; difference -22,82; -34,77 to -10,01).</p> <p><u>serious adverse events</u> NAVIGATOR: For serious adverse events, incidence was 7,85 (6,14 to 9,89) per 100 patient-years for individuals who initially received tezepelumab and 12,45 (9,97 to 15,35) for those who received placebo (difference -4,59; -7,69 to -1,65) SOURCE: For serious adverse events, incidence was 13,14 (7,65 to 21,04) per 100 patient-years for those who initially received tezepelumab and 17,99 (10,66 to 28,44) for those who received placebo (difference -4,85; -14,88 to 4,53).</p> <p>The incidence per 100 patient-years of respiratory, thoracic, and mediastinal serious adverse events was lower in those receiving tezepelumab than in those receiving placebo, while the incidence of <u>cardiac-serious adverse</u> events was higher in those receiving tezepelumab than those receiving placebo. The incidence of cardiac adverse events, independently adjudicated major adverse cardiovascular events and cardiovascular deaths was similar in tezepelumab and placebo recipients. Serious cardiac events will continue to be assessed in-ongoing and future studies.</p>	<p>moderat (Aussagen zur Sicherheit)</p> <p>1) Verzerrungsrisiko moderat</p> <p>2) Präzision ausreichend</p> <p>3) Direktheit/Übertragbarkeit auf Fragestellung</p> <p>(Angemessenheit der Kontrollintervention: Siehe Einschätzungen der Kontrollintervention bei SOURCE und NAVIGATOR)</p>	<p>The reason for this imbalance in cardiac serious adverse events is not understood. There is no known biological mechanism by which blocking TSLP with tezepelumab would lead to cardiac pathophysiology, and the very low expression of TSLP and TSLP receptor mRNA in cardiac tissue suggests that signalling via the TSLP receptor pathway in these tissues is unlikely.</p>

Studiencharakteristika	Studienergebnisse	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>- across 182 sites (including hospitals, clinics, medical centres, clinical trial centres, and private practices) in 18 countries</p>	<p>secondary endpoint: annualised asthma exacerbation rate Tezepelumab reduced the annualised asthma exacerbation rate over 104 weeks compared with placebo. In participants initially from NAVIGATOR, the annualised asthma exacerbation rate ratio over 104 weeks was 0,42 (95% CI 0,35 to 0,51); in those initially from SOURCE, the ratio over 104 weeks was 0,61 (0,38 to 0,96).</p>		

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli

Anhang 7 Evidenztabelle Apps zur Asthmatherapie

Zitat	Charakteristika des Reviews	Ergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
<p>Chan A. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. Cochrane Database Syst Rev 2022; 6(6):CD013030.</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/35691614.</p>	<p>Allgemeine Angaben: Metaanalyse (RCTs including cluster- and quasi-randomised trials)</p> <p>Fragestellung: To determine the effectiveness of digital interventions for improving adherence to maintenance treatments in asthma.</p> <p>Suchzeitraum: October 2021</p> <p>Population: adults and children with asthma (n = 15207)</p> <p>Intervention: digital adherence intervention</p> <p>Control: non-digital adherence intervention or usual care</p> <p>Outcome (Auswahl):</p> <ul style="list-style-type: none"> · adherence (16 studies) · asthma control (16 studies) · asthma exacerbations (6 studies) · unscheduled healthcare utilisation (4 studies) · lung function (7 studies) · quality of life (10 studies) 	<p>digital interventions including:</p> <ul style="list-style-type: none"> · interactive voice response (IVR) calls (n = 2) · speech recognition (n = 2) · electronic monitoring devices (n = 10) · web-based interventions (n = 10) · mobile applications (n = 7) · SMS-based interventions (n = 12) · videobased (n = 2) · MP3-player (n = 1) · medication dispensing system (n = 1) · audiotape (n = 1) <p>Adherence (% of people adhering to their prescribed medication):</p> <ul style="list-style-type: none"> · digital adherence interventions: MD 14.66 higher (95% KI 7,74; 21,57); I² = 94%, 16 RCTs; n= 8885, GRADE: LOW <p>Asthma control - change from baseline (various scales; higher scores = better asthma control)</p> <ul style="list-style-type: none"> · The mean change from baseline in asthma control in the intervention group compared to the control group was an increase: 0.31 SD higher (95%KI 0,17; 0,44); I² = 35%, 15 RCTs, n= 1638; GRADE: MODERATE <p>Asthma exacerbations - Number of people with one or more exacerbations</p> <ul style="list-style-type: none"> · 105/1000 vs. 198/1000; RR 0,53 (95%KI 0,32; 0,91); I² = 37%, 6 RCTs, n = 678; GRADE: LOW <p>Unscheduled healthcare utilisation - number of hospital or GP/ED visits</p> <ul style="list-style-type: none"> · 147/1000 vs. 199/1000; RR 0,74 (95%KI 0,51; 1,06); I² = 0%; 4 RCTs, n = 446; GRADE: LOW 	<p><u>AMSTAR2</u></p> <p>Qualität des Reviews: high</p>	<p>siehe endpunktspezifische GRADE-Bewertung des Reviews</p>	<p>confidence in the evidence was reduced by risk of bias and inconsistency</p>

Zitat	Charakteristika des Reviews	Ergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
		<p>Quality of life - change from baseline (various scales; higher scores indicate better quality of life)</p> <ul style="list-style-type: none"> The mean change from baseline in quality of life score was an increase: 0.26 SD higher (95%KI 0,07; 0.45), I² = 38%, 10 RCTs, n = 848; GRADE: MODERATE <p>> für detaillierte Auswertungen; u.a. nach einzelnen digitalen Device-Typen: siehe Tabellen <i>Comparison 1. Digital intervention versus usual care</i> (S. 117 ff); <i>Comparison 2. Digital intervention versus usual care - sensitivity analyses</i> (S. 133 ff)</p>			

Konsultationsfassung – gültig

Anhang 8 Evidenztabelle Vitamin D

Ergebnisse der strukturierten Recherche (3./4. Auflage)

Auszug Vitamin D (vollständige Evidenztabelle siehe Leitlinienreport 4. Auflage: www.leitlinien.de/themen/asthma/leitlinienreport/asthma-4aufl-vers1-llr.pdf)

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
2016	Martineau AR. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9(9):CD011511 dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27595415 .	<p>Suchzeitraum: bis 01/2016</p> <p>Fragestellung 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>Population/ Setting - children and adults with a clinical diagnosis of asthma (presence of symptoms (wheeze, shortness of breath, chest tightness, cough) and variable airflow obstruction. - no restrictions regarding disease severity, baseline vitamin D status, or duration of treatment with asthma medication</p> <p>Intervention - any dose of vitamin D3, vitamin D2, 25(OH)D, 1,25(OH)2D</p> <p>Vergleich - nicht näher beschrieben</p> <p>Studientypen: Double-blind, randomised, placebo-controlled trials</p>	<p>Allgemeines: - 9 Studien - 1 trial included baseline vitamin D status as an eligibility criterion - 435 children (7 Studies), 658 adults (2 studies) - majority mild/moderate, minority severe asthma - all studies administered oral vitamin D3 (heterogeneity in dosage)</p> <p>Vitamin D versus placebo exacerbation treated with systemic CS: RR 0.64 (95% CI 0.46; 0.90); I²=0%, n=680, 3 studies; high-quality evidence, zugunsten Vit D >> keine Subgruppenanalyse für Alter exacerbation requiring ED-visit, hospitalisation or both: OR 0.39 (95% CI 0.19; 0.78), I²=0%, n= 963, 7 studies; high-quality evidence, zugunsten Vit D</p> <p>ACT scores: MD-0.08 (95%CI -0.70; 0.54), I²=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; I² = 0%; moderate-quality evidence</p> <p>Fatal asthma exacerbations: in 7 Studien (n=879) keine Ereignisse eingetreten; low quality evidence</p> <p>Adverse reaction to vitamin D 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)</p> <p>Asthma quality of life: - in zwei Studien bei Erwachsenen untersucht</p>	<p>AMSTAR: Qualität des Reviews: - high</p> <p>15/16 erfüllte Kriterien</p>	

Jahr	Zitat	Studiencharakteristika	Ergebnisse	Methodische Qualität	Kommentar
			- verschiedene Erhebungsinstrumente: keine Meta-Analyse erfolgt - Castro: kein Effekt der Intervention - Martineau: mäßige Verbesserung der LQ gemessen mit SGRQ [®]		

Update des Cochrane-Reviews 2023

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
2023	Williamson A. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2023; 2(2):CD011511. 10.1002/14651858.CD011511.pub3 https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/36744416/	<p>Suchzeitraum: 09/2022</p> <p>Fragestellung: To evaluate the effectiveness and safety of administration of vitamin D or its 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>Population: - children and adults with a clinical diagnosis of asthma, based on the presence of characteristic symptoms and signs (i.e. wheeze, shortness of breath, chest tightness, or cough), variable airflow obstruction, or both - no restrictions regarding disease severity, baseline vitamin D status, or duration of treatment with asthma medication</p> <p>Intervention: Vitamin D or its hydroxylated metabolites</p> <p>Vergleich: Placebo</p> <p>Primärer Endpunkt: asthma exacerbations treated with systemic corticosteroids</p>	<p>Allgemeines:</p> <ul style="list-style-type: none"> - majority mild/moderate, minority severe asthma - all but two studies investigated effects of administering cholecalciferol (vitamin D3) - profound vitamin D deficiency (25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) < 25 nmol/L) at baseline was rare <p>Vitamin D vs. Placebo <u>asthma exacerbations treated with systemic corticosteroids</u> Administration of vitamin D or its hydroxylated metabolites did not reduce or increase the proportion of participants experiencing one or more asthma exacerbations treated with systemic corticosteroids - 226/1000 vs. 219/1000; OR 1,04 (95% KI 0,81; 1,34), I² = 0%; 14 RCTs, n = 1778, GRADE: high <u>rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids</u> no effect of vitamin D supplementation on the rate of exacerbations requiring systemic corticosteroids - rate ratio 0,86 (95% KI 0,62; 1,19); I² = 60%, 10 studies, n = 1599; GRADE: high <u>time to first exacerbation</u> no effect of the time to first exacerbation - hazard ratio 0,82 (95% KI 0,59; 1,15); I² = 22%; 3 studies, n = 850; GRADE: high <u>exacerbations requiring emergency department visit or hospitalisation, or both</u> Administration of vitamin D did not reduce or increase the proportion of participants experiencing at least one</p>	AMSTAR2: Qualität des Reviews: - high	siehe GRADE-Bewertungen im Ergebnisteil	Aussage zum Nutzen/zur Wirkung von Vitamin D im Vergleich zur Vorversion (2016) verändert

Jahr	Zitat	Charakteristika des SR	Ergebnisse	Methodische Qualität	Aussagesicherheit der Evidenz	Kommentar
		<p>Body of Evidence: 1155 children (15 Studies), 1070 adults (5 studies); total: 20 RCTs</p>	<p>asthma exacerbation precipitating an emergency department visit or hospital admission, or both - 46/1000 vs. 79/1000; OR 0,56 (95% KI 0,26; 1,21); I² = 33%, 9 RCTs, n = 1070; GRADE: moderate <u>end-study ACT</u> - MD 0,23 higher in vitamin D arm (95% KI -0,26; 0,73); I² = 29%; 7 studies, n = 1271; GRADE: moderate <u>SAEs</u> - 49/1000 vs. 55/1000; OR 0,89 (95% KI 0,56; 1,41); I² = 0%; 12 studies, n = 1556, GRADE: high</p> <p><u>fatal asthma exazerbation</u> - 90/1000 vs. 86/1000; risk difference 0,00 (95% KI -0,01; 0,01); I² = 0%; 16 studies, n = 1976, GRADE: low</p> <p><u>Subgroup analysis</u> did not reveal any evidence of effect modification by baseline vitamin D status, vitamin D dose, frequency of dosing regimen, or age. A single trial investigating administration of calcidiol reported a benefit of the intervention for the primary outcome of asthma control.</p> <p>Forschungs bzw. Evaluationsbedarf: Further research is required to clarify potential effects of calcidiol on risk of asthma exacerbation, and to determine whether vitamin D supplementation may yet have an effect in people with severe asthma or those with the lowest levels of baseline vitamin D (25(OH)D < 25 nmol/L), in whom a significant protective effect cannot currently be excluded.</p>			

Anhang 9 Interpretation Aut-idem-Kreuz

Diese Darstellung wurde entfernt.

Konsultationsfassung – gültig bis 2. Juli 2024

Literaturverzeichnis

1. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5(5):CD013518. DOI: 10.1002/14651858.CD013518.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33945639>.
2. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(20):1865–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1715274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768149>.
3. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29768147>.
4. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451207>.
5. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med* 2019; 380(21):2020–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31112386>.
6. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): Two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet (London, England)* 2019; 394(10210):1737–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582314>.
7. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020; 170:106021. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32843164>.
8. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19):1800–9. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33979488>.
9. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(7):650–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35364018>.
10. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): A randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023; 11(5):425–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36702146>.
11. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023: Registernummer 020-009, Version 2023-03. 2023 [cited: 2023-04-04]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009>.
12. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021; 385(24):2230–40. DOI: 10.1056/NEJMoa2106567. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34879449>.
13. Chan A, Simoni A de, Wileman V, et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 6:CD013030. DOI: 10.1002/14651858.CD013030.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35691614>.
14. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen: Registernummer 020-021, Version 2021-06. 2021 [cited: 2021-06-22]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/III/020-021.html>.
15. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 2(2):CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36744416>.
16. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(9):CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595415>.