

# Nationale VersorgungsLeitlinie

Asthma

Langfassung



Version 5.0

AWMF-Register-Nr. nvl-002

## Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften

© 2024 NVL-Programm



Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002) zugänglich.

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

### Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der pharmazeutischen Unternehmen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall entsprechende Fachleute zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion (bis 31.12.2024 am ÄZQ) mitgeteilt werden.

Die Nutzenden selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

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

Abweichend davon stimmen die Rechteinhaber\*innen der uneingeschränkten Nutzung ihrer für diese Leitlinie erstellten Abbildungen und Tabellen durch Dritte ausdrücklich zu. Insbesondere ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzung gestattet, einschließlich der vollständigen oder teilweisen Aufnahme von Abbildungen und Tabellen in veränderter oder unveränderter Form in amtlichen Werken, wie den Richtlinien und Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses, und deren Veröffentlichung, unter anderem im Bundesanzeiger und im Internet.

## Informationen zur aktuellen Version

Im Rahmen der Aktualisierung der NVL Asthma zur Version 5 wurden die Inhalte aller Kapitel geprüft, bei Bedarf aktualisiert und von der Leitliniengruppe formal bestätigt. Insbesondere im Kapitel Medikamentöse Therapie ergab sich Aktualisierungsbedarf.

Die Version 5 der NVL Asthma beinhaltet die Kapitel:

- Definition und Epidemiologie
- Diagnostik und Monitoring
- Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung
- Medikamentöse Therapie
- Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma
- Nicht-medikamentöse Therapie
- Asthmaanfall bei Erwachsenen
- Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen
- Asthma in der Schwangerschaft
- Asthma mit Arbeitsplatzbezug
- Rehabilitation
- Komplementäre und alternative Therapie
- Versorgungskoordination

## Änderungsprotokoll

- Neue Evidenz aus themenübergreifender systematischer Update-Recherche und aus systematischen Recherchen nach Primärstudien wurde inkludiert.
- Kapitel 4 Medikamentöse Therapie:
  - Die Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (Erwachsene) wurde überarbeitet. Die Prüfung der ICS-Vergleichstabelle für Kinder und Jugendliche ergab keinen Änderungsbedarf.
  - Neue Tabelle: ICS-Schwellendosen und Therapeutische Indizes für die Höchstdosis (Erwachsene).
  - Überarbeitung der Stufenschemata für Erwachsene sowie für Kinder und Jugendliche entsprechend neuer Datenlage (u.a.: Tezepelumab wurde aufgenommen; Dupilumab ist für Kinder ab 6 Jahren zugelassen, Hinweis zum Off-label-Use von Montelukast bei Kindern).
  - Weitere Aktualisierungen im Bereich der Biologika bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (u.a. neue Empfehlung zur ICS-Reduktion bei Biologika Gabe; ergänzende Tabellen wurden erarbeitet; Empfehlungsmodifizierung Biologika bei Kindern und Jugendlichen (4-51)).
- Kapitel 6 Nicht-medikamentöse Therapie: Ergänzender Hinweis auf zur Verfügung stehende Gesundheitsapps.
- Kapitel 7 Asthmaanfall bei Erwachsenen: Anpassung der Sauerstoffzielwerte analog der Ausführungen der S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“.
- Kapitel 9 Asthma in der Schwangerschaft: Anpassung der Sauerstoffzielwerte analog der Ausführungen der S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ (Empfehlungsmodifizierung 9-5).
- Kapitel 12 Komplementäre und alternative Therapie: Die Positiv-Empfehlung zur Vitamin D-Spiegel-Bestimmung und -substitution wurde aufgrund neuer Evidenzlage gestrichen.
- Kapitel 13 Versorgungskoordination: Modifizierung der Aut-idem-Empfehlung (13-8) analog der NVL COPD.

## Impressum

### HERAUSGEBENDE

Bundesärztekammer (BÄK) [www.baek.de](http://www.baek.de)  
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) [www.kbv.de](http://www.kbv.de)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [www.awmf.org](http://www.awmf.org)

### sowie

- Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e. V. (BAG SELBSTHILFE)
- Deutsche Atemwegsliga e. V.
- Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. (DFPP)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)
- Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)
- Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
- Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
- Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)
- Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
- FORUM chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband e. V.
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)
- Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA)
- Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)
- Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

## REDAKTION UND PFLEGE

(bis 31.12.2024)

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



## KORRESPONDENZ

(bis 31.12.2024)

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

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte bis 31.12.2024 nur an diese Adresse –

## GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 14. August 2024 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 14. August 2029 gültig.

## FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma wird mit folgenden Komponenten publiziert:

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

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des AWMF-Leitlinien-Registers [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002).

## BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, Version 5.0. 2024 [cited: YYYY-MM-DD]. [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002).

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

## AUTOR\*INNEN

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. Martin Schulz Dr. Eric Martin	Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)
Prof. Dr. Klaus Dalhoff Prof. Dr. Harald Schäfer	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Elke Alsdorf	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe) / Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB)
Dr. Michael Köhler	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe) und FORUM chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband e. V. / Deutsche PatientenLiga Atemwegserkrankungen e. V. (DPLA)
Prof. Dr. Heinrich Worth Prof. Dr. Carl-Peter Criée	Deutsche Atemwegsliga e. V.
Dr. Andreas Hellmann	Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. (DFPP)

Autor*in	Fachgesellschaft/Organisation
Prof. Dr. habil. Marek Lommatzsch Prof. Dr. Eckard Hamelmann Prof. Dr. Christian Taube (ab Februar 2019)	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)
Prof. Dr. Michael Freitag, MPH	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
Prof. Dr. Dennis Nowak Univ.-Prof. Dr. Thomas Kraus	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)
Prof. Dr. univ. Franz Kainer	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGOG)
PD Dr. Achim Georg Beule Univ.-Prof. Dr. habil. Werner Hosemann Prof. Dr. Ludger Klimek	Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC)
Univ.-Prof. Dr. Roland Buhl	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Prof. Dr. Philipp Lepper Dr. Frederik Seiler	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN)
Prof. Dr. Antje Schuster Prof. Dr. Matthias Kopp	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
Frau Christiane Freitag (ab Januar 2023)	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
Prof. Dr. Andreas Dösch (ab August 2022)	Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)
Prof. Dr. Rembert Koczulla (ab Mai 2022)	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)
Prof. Dr. Johann-Christian Virchow	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)
Dr. Thomas Hering	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
Prof. Dr. Hans-Christian Deter PD Dr. Cora Weber	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM) Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)
Dr. Dora Triché (ab August 2023) Dr. Holger Hein	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)
Jan Kaufmann Dorothea Pfeiffer-Kascha	Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)
Prof. Dr. Karl Reiter	Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)
Prof. Dr. Christian Vogelberg Dr. Thomas Spindler	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA)
Prof. Dr. Monika Gappa Dr. Michael Gerstlauer	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)
Prof. Dr. Jost Langhorst Dr. Petra Klose	Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)

Die Autor\*innen der 4. Auflage der NVL Asthma sind im [Leitlinienreport \(4. Auflage\)](#) gelistet [1].

#### METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

- Dr. Monika Nothacker, MPH  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Sabine Schüler; Peggy Prien; Dr. Juliane König; Svenja Siegert; Dr. Sabine Schwarz; Dr. Christina Brockamp; Katrin Krueger; Corinna Schaefer  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

## Inhaltsverzeichnis

Informationen zur aktuellen Version .....	3
Änderungsprotokoll .....	3
Impressum .....	4
<b>I Einführung .....</b>	<b>11</b>
<b>II Zielsetzung .....</b>	<b>12</b>
<b>III Organisation und methodisches Vorgehen .....</b>	<b>12</b>
<b>1 Definition und Epidemiologie .....</b>	<b>13</b>
1.1 Definition .....	13
1.1.1 Definition schweres Asthma   ERWACHSENE .....	13
1.1.2 Definition schweres Asthma   KINDER UND JUGENDLICHE .....	14
1.2 Epidemiologie .....	14
<b>2 Diagnostik und Monitoring .....</b>	<b>15</b>
2.1 Allgemeines .....	15
2.2 Anamnese und Symptome .....	16
2.3 Körperliche Untersuchung .....	18
2.4 Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose .....	18
2.4.1 Spirometrie .....	19
2.4.2 Reversibilitätstest .....	20
2.4.3 Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität .....	21
2.4.4 Peak-Flow-Messung .....	22
2.4.5 Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) .....	22
2.5 Weiterführende Diagnostik .....	23
2.5.1 Ganzkörperplethysmographie .....	23
2.5.2 Bestimmung des Atemwiderstandes mit Oszillations- oder Okklusionsverfahren .....	23
2.5.3 Blutgase .....	24
2.5.4 Labordiagnostik .....	24
2.5.5 Bildgebung .....	25
2.6 Allergiediagnostik .....	25
2.6.1 Allergologische Stufendiagnostik .....	25
2.6.2 Spezifische Provokationstests .....	26
2.7 Überprüfung der Diagnose .....	26
2.8 Differentialdiagnosen des Asthmas .....	27
2.9 Asthma bei älteren Patient*innen .....	28
2.10 Asthma-COPD-Overlap .....	28
2.11 Klassifikation des Asthmas: Asthmakontrolle .....	29
2.12 Monitoring .....	33
2.12.1 Monitoring der Lungenfunktion .....	34
2.12.2 Frequenz der Untersuchungen .....	36
<b>3 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung .....</b>	<b>37</b>
3.1 Therapieplanung .....	37
3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung .....	37
3.2.1 Prinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung .....	37

3.2.2	Evidenzbasierte Patientenmaterialien.....	37
3.3	Therapieziele.....	38
<b>4</b>	<b>Medikamentöse Therapie.....</b>	<b>39</b>
4.1	Ziele der medikamentösen Therapie .....	39
4.2	Hinweis zum Off-Label-Use .....	39
4.3	Medikamentöse Stufenschemata.....	40
4.4	Allgemeine Therapieprinzipien innerhalb des Stufenschemas .....	42
4.4.1	Inhalative Corticosteroide (ICS) als Basis der Langzeittherapie.....	42
4.4.2	Monotherapie mit inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder Anticholinergika (LAMA).....	43
4.4.3	Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide .....	44
4.5	Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle .....	47
4.5.1	Therapieintensivierung.....	48
4.5.2	Therapiereduktion .....	49
4.6	Bedarfstherapie   ALLE ALTERSGRUPPEN .....	51
4.6.1	Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA).....	52
4.6.2	Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 1 .....	52
4.6.3	Fixkombination aus ICS und Formoterol wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt.....	53
4.6.4	Fixkombination aus kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika und ICS .....	54
4.6.5	Ipratropiumbromid .....	54
4.7	Initiierung der Langzeittherapie.....	55
4.8	Langzeittherapie.....	56
4.8.1	Stufe 2   ALLE ALTERSGRUPPEN.....	56
4.8.2	Stufe 3   ERWACHSENE.....	61
4.8.3	Stufe 3   KINDER UND JUGENDLICHE .....	65
4.8.4	Stufe 4   ERWACHSENE.....	66
4.8.5	Stufe 4   KINDER UND JUGENDLICHE .....	68
4.8.6	Stufe 5   ERWACHSENE.....	70
4.8.7	Stufe 5   KINDER UND JUGENDLICHE .....	80
4.8.8	Stufe 6   KINDER UND JUGENDLICHE .....	82
4.9	Spezifische (Allergen-) Immuntherapie bei allergischem Asthma .....	89
4.10	Nicht-empfohlene Medikamente .....	91
4.11	Inhalationssysteme .....	91
4.11.1	Klimabewusste Verordnung .....	96
4.12	Impfschutz bei Patient*innen mit Asthma .....	96
<b>5</b>	<b>Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma.....</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>Nicht-medikamentöse Therapie .....</b>	<b>100</b>
6.1	Selbsthilfemaßnahmen .....	100
6.2	Schulung .....	101
6.3	Körperliches Training .....	103
6.4	Atemphysiotherapie .....	104
6.5	Tabakentwöhnung.....	105
6.6	Psychosoziale Aspekte .....	107
6.7	Kontrolle des Körpergewichtes .....	108
6.8	Verminderung der Allergenexposition.....	108



6.8.1	Allergenkarenz .....	108
6.8.2	Tierkontakt.....	109
6.8.3	Hausstaubmilben .....	109
6.9	Regulierung des Innenraumklimas .....	110
6.10	Verminderung der Luftschadstoffexposition .....	111
6.11	Telemedizin.....	111
6.12	Digitale Anwendungen .....	112
6.13	Thermoplastie .....	113
<b>7</b>	<b>Asthmaanfall bei Erwachsenen .....</b>	<b>114</b>
7.1	Epidemiologie.....	114
7.2	Selbsthilfemaßnahmen .....	114
7.3	Versorgung des Asthmaanfalls bei Erwachsenen .....	115
7.4	Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme .....	116
7.5	Weitergehende Versorgung des Asthmaanfalls: im Krankenhaus .....	117
7.6	Initiale Diagnostik .....	118
7.7	Initialtherapie .....	118
7.8	Weitergehende Diagnostik .....	118
7.9	Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung .....	118
7.10	Weitergehende Therapiemaßnahmen .....	118
7.11	Evidenzlage Therapie .....	118
7.11.1	Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika .....	118
7.11.2	Inhalatives Ipratropiumbromid.....	119
7.11.3	Inhalative Corticosteroide.....	119
7.11.4	Systemische Corticosteroide.....	120
7.11.5	Intravenöses Magnesiumsulfat .....	121
7.11.6	Parenterale kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika .....	122
7.11.7	Sauerstofftherapie .....	123
7.11.8	Antibiotika.....	123
7.12	Betreuung nach einem Asthmaanfall .....	124
<b>8</b>	<b>Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen .....</b>	<b>125</b>
8.1	Epidemiologie.....	125
8.2	Selbsthilfemaßnahmen .....	125
8.3	Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen .....	125
8.4	Diagnostik .....	128
8.5	Initialtherapie .....	128
8.6	Weitergehende Therapiemaßnahmen .....	129
8.7	Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung .....	129
8.8	Evidenzlage der Therapie .....	130
8.8.1	Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika .....	130
8.8.2	Inhalatives Ipratropiumbromid.....	131
8.8.3	Inhalative Corticosteroide.....	132
8.8.4	Systemische Corticosteroide.....	133
8.8.5	Intravenöses Magnesiumsulfat .....	134
8.8.6	Intravenöse kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika .....	135
8.8.7	Intravenöses Theophyllin .....	135
8.8.8	Sauerstofftherapie .....	136
8.8.9	Antibiotika.....	136
8.9	Betreuung nach einem Asthmaanfall .....	137

<b>9</b>	<b>Asthma in der Schwangerschaft</b> .....	<b>138</b>
9.1	Schwangerschaftsplanung .....	138
9.2	Therapie in der Schwangerschaft .....	138
9.3	Asthma und Geburt .....	140
9.4	Asthma und Stillen .....	140
9.5	Asthmaanfall in der Schwangerschaft .....	140
<b>10</b>	<b>Asthma mit Arbeitsplatzbezug</b> .....	<b>142</b>
10.1	Diagnostik .....	142
10.2	Berufswahl .....	143
10.3	Therapie .....	143
10.4	Rechtliche Aspekte .....	144
<b>11</b>	<b>Rehabilitation</b> .....	<b>145</b>
11.1	Indikation zur pneumologischen Rehabilitation .....	145
11.2	Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma .....	146
<b>12</b>	<b>Komplementäre und alternative Therapie</b> .....	<b>148</b>
12.1	Kommunikation zu alternativen und komplementären Verfahren .....	148
12.2	Maßnahmen .....	148
<b>13</b>	<b>Versorgungskoordination</b> .....	<b>152</b>
13.1	Ambulante Versorgungskoordination .....	152
13.2	Ambulante Überweisungsindikationen .....	153
13.3	Kooperation von Ärzt*innen und Apotheker*innen .....	155
13.4	Einweisung in ein Krankenhaus .....	157
13.5	Patientenselbsthilfe .....	158
	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>159</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>159</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>160</b>
	<b>Asthma-Aktionsplan</b> .....	<b>163</b>
	<b>Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese</b> .....	<b>164</b>
	<b>Patientenblätter</b> .....	<b>166</b>
	Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray .....	166
	Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten .....	166
	Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes .....	167
	Asthma: Warum Rauchstopp hilft .....	167
	Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie .....	167
	Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt .....	167
	<b>Literatur</b> .....	<b>168</b>

## I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen inhaltliche Eckpunkte für die Version 5 der NVL Asthma konsentiert. Die Beteiligung von Patient\*innen wird durch die Kooperation mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG SELBSTHILFE), der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen e. V. (DAG SHG) und dem FORUM chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband e. V. gewährleistet.

### Leitlinien als Entscheidungshilfen

Bei einer NVL handelt es sich um eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss [2,3].

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

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Versorgung von Patient\*innen Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [2].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [3].

### Empfehlungsgrade

Die Graduierung der Empfehlungen folgte dem in Tabelle 1 dargestellten Grundprinzip. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen ergänzen Pfeilsymbole die Empfehlungen.

**Tabelle 1: Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen (modifiziert nach [2])**

Symbol	Formulierung	Beschreibung	Empfehlungsgrad
↑↑↑	soll	Starke Positiv-Empfehlung	A
↑↑	sollte	Positiv-Empfehlung	B
↔	kann erwogen werden/kann verzichtet werden	Offene Empfehlung	0
↓↓	sollte nicht	Negativ-Empfehlung	B
↓↓↓	soll nicht	Starke Negativ-Empfehlung	A

Die in der NVL verwendete Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [5], an dem AWMF-Regelwerk [2].

Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [4].

## II Zielsetzung

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

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

Konkret erhoffen sich die Autor\*innen und die herausgebenden Organisationen der NVL Asthma dazu beizutragen, folgende Ziele zu erreichen:

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

## III Organisation und methodisches Vorgehen

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk [2]. Dazu gehören ein multidisziplinäres Gremium, in dem alle an der Versorgung beteiligten Fachgruppen und -disziplinen vertreten sind, ein transparentes Management von Interessenkonflikten, die systematische Recherche und Bewertung der Evidenz zu allen relevanten Fragestellungen sowie ein strukturierter, formaler Konsensprozess.

Hinter jeder Empfehlungsnummer ist vermerkt, ob die Empfehlung auf der kritischen Bewertung der Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche beruht oder konsensbasiert ausgesprochen wurde (e oder k). Desweiteren ist ersichtlich, ob die Empfehlung neu formuliert („neu“), eine zuvor bestehende Empfehlung geprüft und angepasst („modifiziert“) oder sie nach Prüfung durch die Leitliniengruppe ohne Änderungen aus der vorherigen Auflage bzw. Version übernommen wurde („bestätigt“).

Für detaillierte Informationen zur Methodik (z. B. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Patientenbeteiligung, Auswahl und Bewertung der Evidenz, Konsensprozess, Umgang mit Interessenkonflikten) siehe Leitlinienreport zur Version 5 [6] (aktualisierte Inhalte) sowie Leitlinienreport zur 4. Auflage [1] (abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)).

# 1 Definition und Epidemiologie

## 1.1 Definition

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist [7]. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zeitlich und in ihrer Intensität variierender Symptome, wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, sowie durch eine bronchiale Hyperreagibilität [7].

Bei der Entstehung des Asthmas ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen. Eine genetische Disposition und exogene Faktoren, die durch psychosoziale Faktoren verstärkt werden, können zur Entstehung eines Asthmas führen [7]. Ausgehend von einer Entzündungsreaktion der Atemwege kann eine bronchiale Hyperreagibilität bis hin zu einer bronchialen Obstruktion auftreten [7].

Die Einteilung der Asthmaformen in Phänotypen folgt der Annahme, dass die Erkrankung bestimmter Patientengruppen sowohl durch eine ähnliche Pathophysiologie als auch durch ähnliche klinische Merkmale gekennzeichnet ist [7]:

- Allergisches Asthma ist häufig mit dem Auftreten anderer allergischer Erkrankungen und/oder mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises vergesellschaftet. Im Sputum zeigen sich häufig Zeichen einer eosinophilen Entzündung. [7] Saisonale Verlaufsformen werden von perennialen abgegrenzt.
- Nicht-allergisches Asthma kann durch Infektionen der Atemwege ausgelöst werden. Zudem kann eine Intoleranz gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) bestehen. Es ist unter Umständen möglich, dass eigentlich ein allergisches Asthma vorliegt, aber das Allergen nicht identifiziert wurde.

In den letzten Jahren wurde diese klassische Einteilung (allergisches/nicht-allergisches Asthma) um weitere Phänotypen ergänzt. Diese weitergehende Differenzierung ist sinnvoll, wenn sich die Krankheitsverläufe der Patient\*innen unterscheiden und sich konkrete Konsequenzen für die Auswahl der Therapie ergeben. Erkenntnisse zu eosinophilem Asthma, Type-2-High-Asthma oder cough-variant-Asthma sind in der S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009)) [8] zusammengefasst.

Exazerbationen sind definiert als Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion [...], welche über das für die Patient\*innen übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen. Der Begriff Exazerbation schließt den Begriff „Asthmaanfall“ ein. Die Beschwerden im Rahmen von Exazerbationen können nur gering ausgeprägt oder auch schwergradig sein und ohne adäquate Behandlung bis zum Tode führen.

### 1.1.1 Definition schweres Asthma | ERWACHSENE

Bei Erwachsenen ist ein schweres Asthma eine Untergruppe des schwer zu behandelnden Asthmas. Es liegt vor, wenn bei optimaler Adhärenz und Management relevanter aggravierender Faktoren unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Hochdosis und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum) über 3 - 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:

- Atemwegsobstruktion:  $FEV_1 < 80\%$  des Sollwertes ( $FEV_1/FVC < LLN$ );
- häufige Exazerbationen:  $\geq 2$  corticosteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;
- schwere Exazerbationen:  $\geq 1$  Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;
- teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2).

#### Rationale

Die Autor\*innen formulieren die Definition des schweren Asthmas bei Erwachsenen als Expert\*innenkonsens basierend auf internationalen Leitlinien [9,10]. Es soll sichergestellt werden, dass nur Patient\*innen, bei denen die ICS-Therapie ausgeschöpft wurde, die Definition des schweren Asthmas erfüllen können.

## 1.1.2 Definition schweres Asthma | KINDER UND JUGENDLICHE

Bei Kindern und Jugendlichen liegt ein schweres Asthma vor, wenn bei sachgerechter und adäquat durchgeführter Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle dauerhaft (> 6 Monate) eine Add-on-Therapie mit einem langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) oder einem monoklonalen Antikörper erfolgen und/oder eine hohe ICS-Tagesdosis verabreicht werden muss.

### Rationale

Bei dieser Definition handelt es sich um einen Expert\*innenkonsens. Die Vertretenden der pädiatrischen Fachgesellschaften formulieren die Definition auf Basis ihrer klinischen Erfahrung.

## 1.2 Epidemiologie

Eine gezielte Recherche epidemiologischer Daten im deutschen Versorgungskontext erbrachte folgende Ergebnisse:

Die Querschnittstudie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ 2014/2015-EHIS (GEDA 2014/2015-EHIS) basiert auf Selbstangaben von 24 016 Befragten einer erwachsenen deutschsprachigen Stichprobe und errechnet eine 12-Monatsprävalenz des Asthmas von 6,2% (95% KI 5,8; 6,7) [11]. Frauen waren häufiger betroffen als Männer (7,1% vs. 5,4%) [11]. Die erste Erhebung der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011“ (DEGS1) basiert auf Befragungen, Untersuchungen und Tests [12]. In einem computergestützten ärztlichen Interview gaben 5% der Teilnehmenden an, ein ärztlich diagnostiziertes Asthma zu haben. Betroffen waren auch hier mehr Frauen als Männer (6,3% vs. 3,7%) [12].

Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 4,0% (95% KI 3,5; 4,5) in der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS Welle 2) errechnet [13]. Im Gegensatz zu Erwachsenen waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (5,0% vs. 3,0%) [13].

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland berechnete anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten (Jahr 2016: n = 70 416 019) eine Diagnoseprävalenz der Asthmas von 5,9% (95% KI 5,8; 5,9) bei Erwachsenen und 5,1% (95% KI 5,1; 5,2) bei Kindern und Jugendlichen [14].

Darüber hinaus liegen Auswertungen der ersten Hälfte der Basiserhebung der Gesundheitsstudie „Nationale Kohorte“ von März 2014 bis März 2017 aus 18 Studienzentren und 101 284 Teilnehmern vor [15]. Die Datenbasis bilden Antworten Erwachsener in einem persönlichen Interview. Hier gaben 4,7% (95% KI 4,5, 4,8) der Frauen (n = 2 561) und 3,3% (95% KI 3,1, 3,5) der Männer (n = 1 546) an, in den letzten 12 Monaten aufgrund der Diagnose Asthma ärztlich behandelt worden zu sein [15].

### Hinweis: Einteilung der Altersgruppen in der NVL Asthma

In der vorliegenden NVL werden häufig altersgruppenspezifische Empfehlungen ausgesprochen. Diese sind jeweils in der Überschrift im Empfehlungskasten gekennzeichnet. Ergänzend finden sich Erläuterungen im Hintergrundtext, die durch Zwischenüberschriften („Hinweis“) abgegrenzt sind.

## 2 Diagnostik und Monitoring

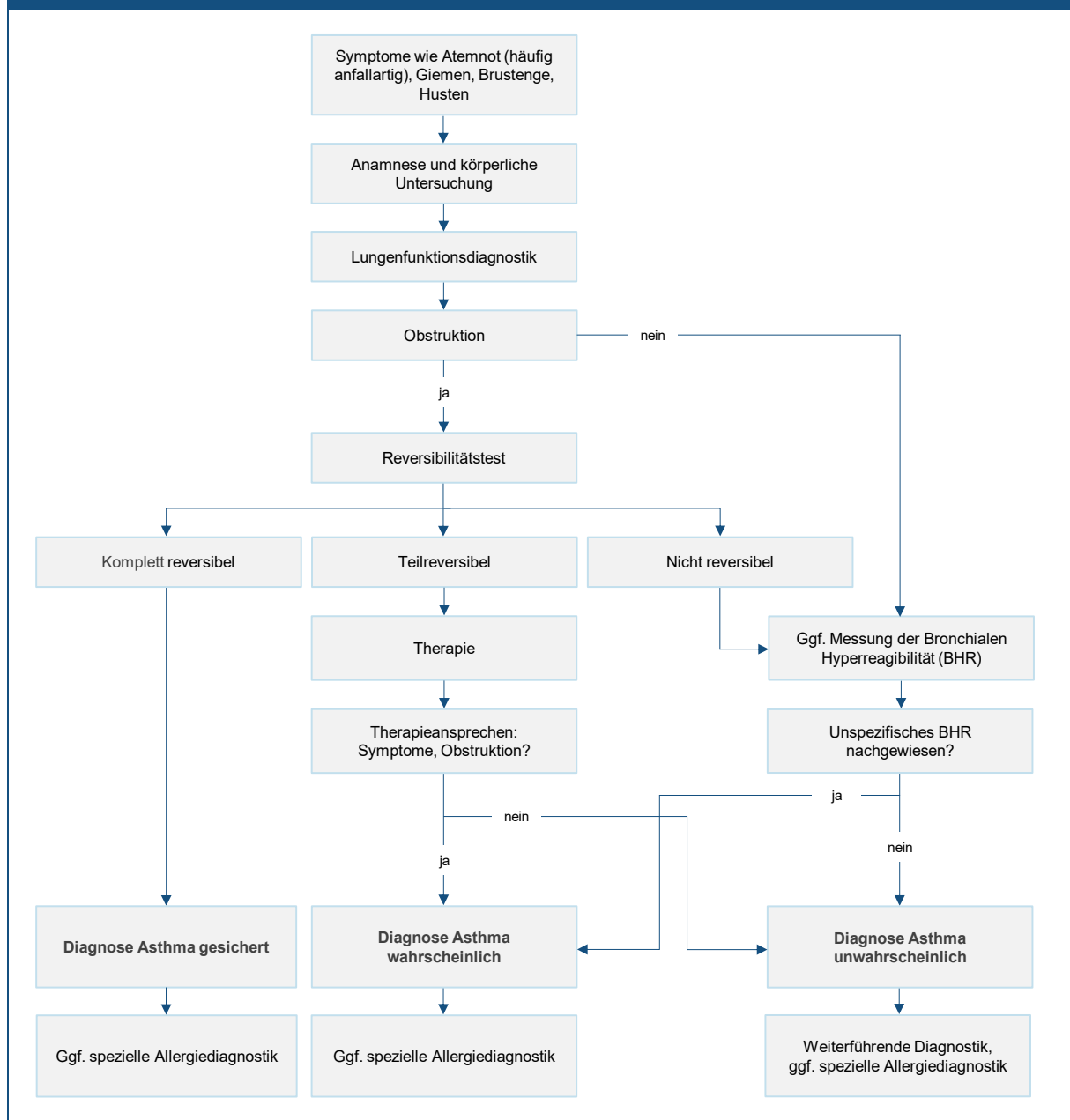
### 2.1 Allgemeines

#### Stellenwert und Hintergrund

Die Diagnose des Asthmas ist vor allem eine klinische [16]. Sie stützt sich auf charakteristische Beschwerden und Symptome und den Nachweis einer variablen, häufig reversiblen Atemwegsobstruktion und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität.

Die Diagnostik beruht auf einer eingehenden Anamnese einschließlich Familienanamnese, charakteristischen körperlichen Befunden sowie Lungenfunktionsprüfungen.

Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnostik des Asthmas




**Hinweis: Besonderheiten des Kindesalters (≤ 5 Jahre)**

Kinder im Vorschulalter leiden häufig unter episodischen Atemwegsobstruktionen. Wenn die Symptome vorübergehend sind, rechtfertigen sie die Asthmadignose nicht. Die Unterscheidung zwischen Kindern mit Asthma und denen mit lediglich temporären Zeichen einer obstruktiven Ventilationsstörung ist eine besondere Schwierigkeit in der Diagnosestellung in dieser Altersgruppe. Für die Risikoeinschätzung sind anamnestische Informationen (atopische Erkrankung beim Kind oder in der Familie, Nachweis einer Sensibilisierung, Asthma-Symptomatik im infektfreien Intervall, z. B. bei körperlicher Belastung) wichtig.

Zwischenüberschriften („Hinweis“) kennzeichnen die spezifischen Maßnahmen für Kinder im Vorschulalter.

**2.2 Anamnese und Symptome**

Empfehlung	
<p><b>2-1   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei Verdacht auf ein Asthma soll eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung der in Tabelle 2 genannten Symptome, auslösenden Faktoren, Komorbiditäten und Risikofaktoren erhoben werden.</p>	

**Rationale**

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung zur asthmaspezifischen Anamnese (siehe Tabelle 2) aus. Sie sieht basierend auf guter klinischer Praxis einen großen Nutzen für die weitere Sicherung der Diagnose und die Therapieplanung und keinen Hinweis auf einen möglichen Schaden.

**Tabelle 2: Asthmaspezifische Anamnese**

<b>Symptome (mit Häufigkeit, Variabilität und Intensität)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiederholtes Auftreten anfallartiger, oftmals nächtlicher Atemnot;</li> <li>▪ pfeifende Atemgeräusche („Giemen“);</li> <li>▪ Brustenge;</li> <li>▪ Husten mit und ohne Auswurf.</li> </ul>
<b>Auslösefaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atemwegsreize (z. B. Exposition gegenüber Allergenen, thermischen und chemischen Reizen, Rauch und Staub, pathologischer gastro-ösophagealer Reflux, rezidivierende und chronische Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich);</li> <li>▪ Tages- und Jahreszeit (z. B. Tag-/Nachtrhythmus, Allergenexposition);</li> <li>▪ Aufenthaltsort und Tätigkeit (z. B. Arbeitsplatz, Hobbys);</li> <li>▪ körperliche Belastung;</li> <li>▪ Atemwegsinfektionen;</li> <li>▪ Medikamente (z. B. NSAR, ASS, Betarezeptorenblocker);</li> <li>▪ emotionale Belastungsfaktoren;</li> <li>▪ aktive und passive Tabakexposition.</li> </ul>
<b>Risikofaktoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vorhandensein anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises (z. B. Ekzem, Rhinitis);</li> <li>▪ positive Familienanamnese (Allergie, Asthma);</li> <li>▪ psychosoziale Faktoren.</li> </ul>
<b>Komorbiditäten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen der oberen Atemwege;</li> <li>▪ pathologischer gastro-ösophagealer Reflux;</li> <li>▪ Adipositas;</li> <li>▪ Rhinitis und Sinusitis;</li> <li>▪ dysfunktionale Atmung;</li> <li>▪ COPD;</li> <li>▪ psychische Erkrankungen.</li> </ul>



## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert primär auf einem Expert\*innenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis. Faktoren, die mit Evidenz unterlegt werden können, werden in den jeweiligen Abschnitten diskutiert.

## Evidenzbeschreibung

Ein Asthma kann unterschiedliche Symptome verursachen, von gering ausgeprägtem Beklemmungsgefühl („Brustenge“) oder Husten bis zu schwerer Atemnot.

### Risikofaktoren

Evidenz zur Assoziation bestimmter Faktoren zu einem erhöhten Asthmarisiko liegt größtenteils aus Beobachtungsstudien vor. Die Leitliniengruppe sieht diese als nicht zuverlässig genug an, um daraus Empfehlungen für die Primärprävention zu formulieren. Sie verweist auf die S3-Leitlinie Allergieprävention ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016)) [17]. Risikofaktoren, die aus Sicht der Leitliniengruppe die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma erhöhen, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

### Komorbiditäten

Die Leitliniengruppe empfiehlt, in der Anamnese neben atopischen Erkrankungen auch komorbide Erkrankungen der oberen Atemwege zu erheben. Die chronische Rhinosinusitis wird in internationalen Leitlinien als Risikofaktor für schwere Verlaufsformen und rezidivierende Exazerbationen bei Erwachsenen mit bestimmten Phänotypen des Asthmas zunehmend anerkannt [9].

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Auswirkungen der Behandlung verschiedener Erkrankungen der oberen Atemwege auf asthmaspezifische Endpunkte untersuchten [18–20]:

Eine Metaanalyse [18] betrachtete unter anderem die Auswirkungen der Behandlung einer allergischen Rhinitis mit intranasalen Corticosteroiden (INCS) auf die Symptome des ebenfalls bestehenden Asthmas. Bei noch nicht bestehender Langzeittherapie des Asthmas mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) besserten sich die Asthmasymptome bei Anwendung von INCS im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo signifikant (MD 0,42 (95% KI 0,03; 0,53);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 178$ , Aussagesicherheit moderat). Bei bereits bestehender Langzeittherapie des Asthmas mit ICS führte eine Behandlung der allergischen Rhinitis mit INCS nicht zu einer zusätzlichen Besserung der Asthmasymptome (SMD 0,24 (95% KI -1,31; 0,82);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs,  $n = 911$ , Aussagesicherheit moderat). [18]

Zwei weitere Arbeiten evaluierten die Auswirkungen verschiedener medikamentöser Therapien der allergischen Rhinitis [20] und der Polyposis nasi [19] auf die Asthmasymptomatik. Die Autor\*innen beider Reviews erachteten die Aussagesicherheit der eingeschlossenen Primärstudien als zu niedrig, um asthmaspezifische Äußerungen zu treffen.

Bei ausbleibendem Therapieerfolg des Asthmas ist ein möglicher Zusammenhang mit dysfunktionaler Atmung in Erwägung zu ziehen. Die dysfunktionale Atmung beschreibt die Leitliniengruppe als Abweichungen des physiologischen Atemmusters mit der Folge von rekurrend oder chronisch auftretenden respiratorischen und nicht respiratorischen Symptomen, z. B. Hyperventilation, Vocal Cord Dysfunction (VCD), habituellem Husten und überwiegend thorakalen Atemexkursionen. Die dysfunktionalen respiratorischen Symptome lassen sich, abgesehen von der VCD, nicht durch strukturelle Besonderheiten der Atemwege erklären und können Symptome somatischer Erkrankungen imitieren. Neben der Anamnese ist die Charakterisierung des Atemmusters (z. B. Erfassen von Atemfrequenz, Atemexkursionen, Atempausen) wichtig, um eine dysfunktionale Atmung zu erkennen.

## Hinweis: Besonderheiten einzelner Altersgruppen

### Besonderheiten des Erwachsenenalters

Ein Beschwerdebeginn im Erwachsenenalter spricht nicht gegen ein Asthma. Das eosinophile Asthma scheint sich im Gegensatz zum allergischen Asthma bevorzugt in der zweiten Lebenshälfte zu manifestieren [8,21]. Zudem gibt es Hinweise, dass sowohl ASS und NSAR als auch Betarezeptorenblocker das Morbiditätsrisiko bei vorhandenem Asthma beeinflussen können [22,23]. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher eine ausführliche Medikamentenanamnese in der Diagnostik.

### Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters

Die Fragen nach Passivrauchbelastung, sowie bei Jugendlichen nach Aktivrauchen und Berufswünschen, spielen eine wichtige Rolle, um präventiv tätig werden zu können und schädlicher Exposition gegebenenfalls gezielt entgegenzuwirken.

### Besonderheiten des Kindesalters ( $\leq 5$ Jahre)

Die oftmals noch fehlende Mitarbeitsfähigkeit jüngerer Kinder ( $\leq 5$  Jahre) in der Lungenfunktionsprüfung schränkt die diagnostischen Möglichkeiten ein. Aus Sicht der Leitliniengruppe sowie gemäß einer internationalen Leitlinie [24] ist es in dieser Altersgruppe daher besonders wichtig, die Anamnese sorgfältig durchzuführen. Dabei sind die Symptome im zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen der Atemwege zu betrachten. Das Vorhandensein von Risikofaktoren in der Eigen- und/oder Familienanamnese erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein Asthma [24].

## 2.3 Körperliche Untersuchung

### Stellenwert und Hintergrund

Die körperliche Untersuchung zielt auf den Nachweis von Zeichen einer Atemwegsobstruktion, die im beschwerdefreien Intervall auch fehlen können, ab. Dies sind:

- trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen) bei der Auskultation, gegebenenfalls durch eine forcierte Expiration zu provozieren;
- verlängertes Expirium;
- bei schwerer Atemnot (v. a. im Kindesalter): thorakale Einziehungen (v. a. jugulär, intercostal, epigastrisch);
- bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch.

### Hinweis: Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters

Kinder und Jugendliche mit nicht ausreichend therapiertem Asthma können aufgrund der vermehrt zu leistenden Atemarbeit minderwüchsig und dystroph sein. Thoraxdeformitäten können infolge hochgradiger Überblähung bei schwerem Asthma auftreten. Allerdings sind bei Auffälligkeiten in der somatischen Entwicklung zunächst andere Diagnosen auszuschließen (z. B. Mukoviszidose, Immundefekt, Ziliendysfunktion etc.). Neben der Erfassung der Längen- und Gewichtsentwicklung ist insbesondere im Hinblick auf die geeignete Therapieform auch die psychomentele Entwicklung zu beurteilen. Atemfrequenz und Atemzyklus sind altersabhängig und können auf eine bestehende Obstruktion hinweisen. Der Auskultationsbefund im symptomfreien Intervall ist oft unauffällig. Nach Aufforderung zu forcierter Expiration lassen sich aber häufig trockene expiratorische Nebengeräusche wahrnehmen.

## 2.4 Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose

### Empfehlung

**2-2 | k | bestätigt 2024**

Um die Diagnose eines Asthmas zu erhärten, soll eine variable, (partiell) reversible Atemwegsobstruktion durch eine Lungenfunktionsprüfung, typischerweise durch Spirometrie, nachgewiesen werden.



### Rationale

Die Lungenfunktionsdiagnostik dient der Sicherung der Diagnose, der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen obstruktiven Atemwegs- und Lungenerkrankungen sowie der Verlaufs- und Therapiekontrolle. Die Messung der Lungenfunktion ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe unverzichtbar, da die körperliche Untersuchung auch bei symptomatischen Patient\*innen oft keine Obstruktionsmerkmale (z. B. Giemen) nachweisen kann. Dies begründet den starken Empfehlungsgrad.

Die lungenfunktionsanalytische Basisdiagnostik umfasst die Messung der Atemwegsobstruktion, ihre Reversibilität und Variabilität. Für den Nachweis der Atemwegsobstruktion sind verschiedene, unterschiedlich aufwändige, Methoden geeignet.

Die einzelnen Methoden haben für die Diagnostik unter Berücksichtigung der Versorgungsebenen (hausärztlich tätige/pneumologisch-allergologisch spezialisierte Ärzt\*innen oder Kinder- und Jugendärzt\*innen) einen unterschiedlichen Stellenwert. Gleichwohl sieht die Leitliniengruppe angesichts der Verfügbarkeit, der Versorgungssituation (überwiegende Betreuung durch Hausärzt\*innen) und des Aufwandes die Spirometrie als primär geeignetes Verfahren an.

### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung entspricht einem Expert\*innenkonsens. Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten konnten zu der Fragestellung nicht identifiziert werden.

#### Hinweis: Besonderheiten des Kindesalters (≤ 5 Jahre)

Eine angemessene Lungenfunktionsdiagnostik ist wegen mangelnder Kooperationsfähigkeit (Säuglinge und Kleinkinder) oder mangelnder Kooperationsbereitschaft (Ängstlichkeit, Verweigerungshaltung) häufig nicht oder nur eingeschränkt möglich.

### 2.4.1 Spirometrie

Empfehlung	
<p><b>2-3   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Die Spirometrie mit Darstellung der vollständigen Fluss-Volumen-(FV)-Kurve soll die Basis der Funktionsdiagnostik sein. Da das Verfahren mitarbeitersabhängig ist, sollen ggf. zusätzlich weniger mitarbeitersabhängige Methoden herangezogen werden (z. B. Bodyplethysmographie).</p>	↑↑
<p><b>2-4   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei der Spirometrie sollen die besten Werte aus mindestens drei reproduzierbaren Fluss-Volumen-Kurven verwendet werden.</p>	↑↑

#### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht die Spirometrie als primär geeignetes diagnostisches Verfahren an, um die Diagnose Asthma zu sichern. Nach ihrer Einschätzung ist die Spirometrie eine breit verfügbare Untersuchung, die diesen Nachweis zuverlässig erlaubt. Daher spricht sie konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Spirometrie als Basis der Funktionsdiagnostik aus. Auch sieht die Leitliniengruppe keinen potenziellen Schaden in der Durchführung der Spirometrie zur Diagnosesicherung.

Für die Empfehlung 2-4 verweist die Leitliniengruppe auch auf die Empfehlungen zur Durchführung und Interpretation der Ergebnisse der spirometrischen Untersuchung, die in der deutschen S2k-Leitlinie Spirometrie gegeben werden [25]. Danach sind obstruktive Ventilationsstörungen durch eine Reduktion des altersabhängigen Quotienten aus FEV1 und FVC (Tiffeneau-Index), der absoluten Einsekundenkapazität und der maximalen endexpiratorischen Atemstromstärke gekennzeichnet [25]. Erst die Durchführung von drei Messungen erlaubt die Beurteilung der Güte der Mitarbeit der Patient\*innen und damit die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse [25]. Dabei wird ein Unterschied von bis zu 5% zwischen dem besten und zweitbesten Ergebnis der Messung von FEV1 und FVC akzeptiert [25]. Das Ziel der Qualitätssicherung und die fehlenden Hinweise auf Schäden durch die beschriebene Durchführung begründen den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die Aussagen zur Testgüte bzw. zu der Durchführung der Spirometrie machen. Die Empfehlungen wurden auf Basis eines Expert\*innenkonsens formuliert, in welchen die Ausführungen der S2k-Leitlinie Spirometrie einbezogen wurden.

#### Hinweis: Besonderheiten des Kindesalters (≤ 5 Jahre)

Die Durchführung der Spirometrie ist nur bei entsprechender Mitarbeit der Kinder möglich. Das bei jüngeren Kindern bestehende Größenverhältnis von Atemwegen zum Lungenvolumen macht die Dokumentation zusätzlicher Lungenfunktionsparameter (FEV0,5 und FEV0,75) erforderlich [25].

Selbst wenn die Ausatemzeit länger als eine Sekunde ist, liegt der FEV1/FVC-Quotient bei gesunden Kindern bis zum sechsten Lebensjahr bei 0,9 [25]. Die Werte können also bei Kindern vor dem Schulalter nicht, wie bei älteren üblich, zur Beurteilung einer Atemwegsobstruktion verwendet werden [25]. Häufig ist die Beurteilung einer obstruktiven Ventilationsstörung bei Kindern erst nach Durchführung eines Reversibilitätstestes möglich. [25]

### 2.4.2 Reversibilitätstest

Empfehlung	
<p><b>2-5   k   bestätigt 2024</b> Bei Patient*innen mit nachgewiesener Atemwegsobstruktion soll zur Bestätigung der Diagnose zunächst ein Reversibilitätstest mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) durchgeführt werden.</p>	↑↑
<p><b>2-6   k   bestätigt 2024</b> Zusätzlich kann ein Reversibilitätstest mit einem rasch wirksamen Anticholinergikum durchgeführt werden.</p>	↔
<p><b>2-7   e   bestätigt 2024</b> Bei Patient*innen mit begründetem Verdacht auf ein Asthma kann zur Sicherung der Diagnose zeitlich begrenzt ein Therapieansprechen auf inhalative Corticosteroide (ICS) oder orale Corticosteroide (OCS) geprüft werden.</p>	↔

#### Rationale

Der Reversibilitätstest dient dazu, die Diagnose Asthma zu bestätigen bzw. eine Abgrenzung zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zu ermöglichen. Nur die vollständige Rückbildung der Obstruktion im Reversibilitätstest spricht für die Diagnose Asthma. Selbst der Nachweis einer höhergradigen Reversibilität der obstruktiven Ventilationsstörung schließt eine COPD bzw. ein gleichzeitiges Vorliegen von Asthma und COPD nicht aus. Entsprechend den Empfehlungen der S2k-Leitlinie Spirometrie sieht es auch die Leitliniengruppe der NVL Asthma als zweckmäßig an, die Reversibilität zunächst unter Einsatz eines SABA zu prüfen. Dies ist lange als Standard etabliert. Sie spricht daher konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Bringt diese Untersuchung keine Ergebnisse, kommt in zweiter Instanz ein rasch wirksames Anticholinergikum infrage. [25] Da in der systematischen Recherche keine Daten mit hoher Aussagesicherheit zur Anwendung rasch wirksamer Anticholinergika im Rahmen des Reversibilitätstestes identifiziert werden konnten, spricht die Leitliniengruppe hier eine offene Empfehlung aus. Sie folgt damit den Ausführungen der S2k-Leitlinie Spirometrie.

Aufgrund ihrer klinischen Erfahrungen empfiehlt die Leitliniengruppe bei Erwachsenen die Anwendung von ICS in einer mittleren Dosierung für vier Wochen, da erfahrungsgemäß nach zwei Wochen noch kein sicherer Effekt zu erwarten ist. Die Anwendung von OCS erscheint bei Erwachsenen in einer Tagesdosis von 20 mg-40 mg Prednisolon für maximal 14 Tage zur Prüfung der Reversibilität einer Obstruktion geeignet. Da auch in den hierfür durchgeführten systematischen Recherchen keine Daten mit hohen Aussagesicherheiten bezüglich der diagnostischen Güte des Reversibilitätstests unter Anwendung von ICS oder OCS identifiziert werden konnten, die Leitliniengruppe deren Anwendung im Sinne eines Therapieversuches aber als plausibel einschätzt, spricht sie hier eine offene Empfehlung 2-7 aus.

#### Empfehlungsgrundlage

Zur Durchführung des Reversibilitätstestes wurden in der themenübergreifenden systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Empfehlungen 2-5 und 2-6 wurden auf Basis eines Expert\*innenkonsens formuliert, in welchen die Ausführungen der S2k-Leitlinie Spirometrie [25] einbezogen wurden.

Für die Empfehlung 2-7 wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es konnten keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die die diagnostische Güte des Reversibilitätstests unter Anwendung von ICS oder OCS, im Sinne eines Therapieversuches, untersuchen. Eine systematische Recherche nach Primärstudien erbrachte ebenfalls keine hochwertigen Studien, um Empfehlungen zu der Dosierung oder der Dauer

der Anwendung der Corticosteroide im Reversibilitätstest zu formulieren. Identifiziert wurden lediglich zwei Primärstudien und ein Letter, die allenfalls indirekte Evidenz zur Dosierung und Anwendungsdauer beitragen könnten [26–28]. Daher beruht die Empfehlung wesentlich auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

#### Weiterführende Informationen: Reversibilität

Eine Zunahme der FEV1 um > 12% bzw. um > 200 ml macht die Diagnose eines Asthmas wahrscheinlich [24,25,29]. Eine fehlende Reversibilität in einem einzigen Reversibilitätstest schließt ein Asthma jedoch nicht aus [25].

#### Hinweis: Besonderheiten des Kindesalters (≤ 5 Jahre)

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit auskultierbarer Obstruktion eignet sich eine auskultatorische Prüfung der Reversibilität nach Gabe eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums.

### 2.4.3 Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität

#### Empfehlung

**2-8 | k | bestätigt 2024**

Sofern die Lungenfunktion nicht eingeschränkt ist, aber die Anamnese für ein Asthma spricht, sollte die Diagnose durch den Nachweis einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität erhärtet werden.



#### Rationale

Die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe zeigt, dass vor allem bei milden Erkrankungen die Zeichen einer Obstruktion in der Spirometrie fehlen können. Daher schätzt sie bei einem begründeten Verdacht bzw. bei persistierenden Symptomen die bronchiale Provokation als geeignet ein, um die Diagnose Asthma mit höherer Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können. Voraussetzung für die Anwendung des Verfahrens sind die Beachtung von Kontraindikationen und Erfahrung der Anwendenden. Die Leitliniengruppe spricht an dieser Stelle konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus, da unter anderem die Aussagekraft der verschiedenen zur Verfügung stehenden Verfahren zur Durchführung des Provokationstestes ihrer Einschätzung nach stark variieren kann. Einen Hinweis auf Schaden sieht die Leitliniengruppe nicht.

#### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung entspricht einem Expert\*innenkonsens. Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten konnten zu der Fragestellung nicht identifiziert werden.

#### Weiterführende Informationen: Provokationstest

Zur Durchführung des Provokationstests stehen unterschiedliche Methoden und Auswerteverfahren zur Verfügung, deren Aussagekraft aus Erfahrung der Leitliniengruppe nicht völlig übereinstimmt:

- unspezifische inhalative Provokation mit Pharmaka (z. B. Methacholin);
- standardisierte Belastung mittels:
  - Laufband,
  - „free-running-test“ besonders bei Kleinkindern,
  - Fahrradergometer (weniger geeignet);
- Kaltluftprovokation.

Eine von den Autor\*innen eingebrachte diagnostische Studie weist auf eine Überlegenheit der Bodyplethysmographie bei der Interpretation der Bronchoprovokation auf der Basis des spezifischen Atemwegswiderstands hin [30]. Da diese in Deutschland flächendeckend in den Praxen der niedergelassenen Pneumolog\*innen verfügbar ist, wird sie in der Regel zur Interpretation der bronchialen Hyperreagibilität verwendet. Bei der Methacholin-Testung wird zwischen Mehr-Konzentrationen-Dosimeter-Protokollen und Ein-Konzentrations-Dosimeter-Protokollen unterschieden. Die Besonderheiten des Nachweises der bronchialen Hyperreagibilität bei Verdacht auf ein Asthma mit Arbeitsplatzbezug sind im Kapitel 10.1 Diagnostik dargestellt.

## 2.4.4 Peak-Flow-Messung

### Empfehlung

**2-9 | k | bestätigt 2024**

Die Diagnose des Asthmas soll nicht ausschließlich durch Anwendung der Peak-Flow-Messung (PEF) gestellt werden.



### Rationale

Einen relevanten Stellenwert für die Peak-Flow-Messung oder die Messung der Peak-Flow-Variabilität in der Primärdiagnostik sieht die Leitliniengruppe nicht mehr. Auch wenn diese Form der Diagnostik von der internationalen Leitlinie GINA aus dem Jahr 2023 weiterhin empfohlen wird [24], [31] stuft die Leitliniengruppe der NVL dieses Verfahren als nachrangig ein, insbesondere weil die Technik der unspezifischen bronchialen Provokation in Deutschland breit verfügbar ist. Sie spricht daher konsensbasiert eine starke Negativ-Empfehlung gegen die ausschließliche Anwendung der Peak-Flow-Messung zur Diagnosestellung eines Asthmas aus.

### Empfehlungsgrundlage

Für die Anwendung der Peak-Flow-Messung in der Diagnostik wurden in der themenübergreifenden systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Empfehlung entspricht einem Expert\*innenkonsens und beschreibt gute klinische Praxis.

## 2.4.5 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)

### Statement

**2-10 | e | modifiziert 2024**

Der diagnostische Zusatznutzen von FeNO in der Primärdiagnostik ist Gegenstand aktueller Forschung. Konfirmatorische Studien liegen noch nicht vor. Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten (> 50 ppb) spricht bei entsprechender Anamnese mit hoher Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma und für das Ansprechen auf ICS. Ein niedriger FeNO-Wert schließt die Diagnose Asthma nicht aus.

**Statement**

### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht keine Empfehlung für oder gegen die diagnostische Nutzung von FeNO in der Primärdiagnostik aus. Sie sieht die Anwendung von FeNO in der Diagnostik auf Basis der identifizierten Daten als nicht ausreichend im Nutzen belegt, da konfirmatorische Studien fehlen, die den diagnostischen Zusatznutzen abschließend klären würden. Unter Umständen können ausgewählte Patientengruppen, z. B. mit Allergien, von einer Zusatzdiagnostik mittels FeNO profitieren. Die Leitliniengruppe sieht jedoch einen möglichen diagnostischen Zusatznutzen, wenn die Lungenfunktionsmessung normale Werte ergibt oder eine Obstruktion ohne Reversibilität vorliegt sowie eine auf Asthma hinweisende und zusätzlich FeNO-Werte von > 50 ppb vorliegen. Die Bestimmung von FeNO als alleinigen Marker für ein Asthma bronchiale wird als unspezifisch angesehen, bringt aber insbesondere zusammen mit anderen diagnostischen Verfahren einen Zugewinn an Sicherheit bei der Diagnose.

### Grundlage

In der systematischen Recherche zur Voraufgabe wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten [32,33] und ein HTA-Bericht [34] zu der Nutzung von FeNO in der Diagnostik gefunden. Da entweder die Suchzeiträume weit zurücklagen oder die methodische Qualität der Übersichtsarbeiten grenzwertig war, wurde die Recherche systematisch aktualisiert. Im Ergebnis wurden zwei weitere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert [35,36]. Diese begründen das Statement.

### Evidenzbeschreibung

Die systematische Übersichtsarbeit von Karrasch et al. [35] hat prospektive Studien betrachtet, in denen bisher nicht diagnostizierte, hauptsächlich steroidnaive Patient\*innen mit Verdacht auf Asthma untersucht wurden. Durch das Pooling von 26 Beobachtungsstudien mit 4 518 Teilnehmenden ergab sich eine Sensitivität von 0,65 (95% KI 0,58; 0,72) und eine Spezifität von 0,82 (95% KI 0,76; 0,86). Die diagnostische Odds Ratio (DOR) lag bei 9,23 ((95% KI 6,55;



13,01);  $I^2 = 75\%$ , Aussagesicherheit niedrig). Erwachsene und Kinder wurden gemeinsam betrachtet, und in einer Metaregression wurde errechnet, dass die diagnostische Genauigkeit des Verfahrens nicht mit dem Alter der Patient\*innen assoziiert war. [35]

Gestützt werden diese Ergebnisse durch einen systematischen Review von Tang et al. [36], der die diagnostische Genauigkeit von FeNO bei Kindern untersuchte. Bei weiter gefassten Einschlusskriterien ergaben sich bei der Betrachtung von 2 933 Kindern in 5 Beobachtungsstudien eine Sensitivität von 0,79 (95% KI 0,64; 0,89);  $I^2 = 93,1\%$  und eine Spezifität von 0,81 (95% KI 0,66; 0,90);  $I^2 = 97,62\%$  [36].

Eine nach dem Rechercheende veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit [37] errechnete, dass bei einem höheren Schwellenwert die Sensitivität ab- und die Spezifität zunahm. Eine darin durchgeführte Sensitivitätsanalyse ergab, dass die diagnostische Genauigkeit bei steroidnaiven Patient\*innen im Vergleich zu allen anderen Patient\*innen bei einem Schwellenwert von  $< 20$  parts per billion (ppb) am höchsten war (Sensitivität: 0,79, Spezifität: 0,77, DOR: 12,25, 6 Studien) [37].

Nach dem Recherchezeitraum veröffentlichte und von den Autor\*innen eingebrachte Primärstudien ergänzen die Evidenzdarstellung [38,39]:

Price et al. [38] untersuchten, ob die Ergebnisse der FeNO-Messung einen Prädiktor für das Ansprechen auf ICS bei bisher nicht diagnostizierten Patient\*innen darstellten. Mit jedem Unterschied von 10 ppb des FeNO-Ausgangswertes verbesserte sich das Ansprechen auf ICS, ermittelt mit dem Asthma Control Questionnaire-7 (Unterschied zwischen den Gruppen 0,071 (95% KI 0,002; 0,139)) [38]. Das Risiko für Attrition-Bias wird als hoch und für Detektions-Bias als unklar eingeschätzt.

Murray et al. [39] werteten Daten einer populationsbezogenen Kohortenstudie aus und untersuchten unter anderem die diagnostische Genauigkeit von FeNO bei Kindern mit Symptomen eines Asthmas. Die initialen FeNO-Werte waren bei 115 von 485 Kindern (24%) auf  $\geq 35$  ppb erhöht. Von diesen hatten 29 (25%) ein Asthma. Von 89 Patient\*innen mit Symptomen eines Asthmas ohne ICS-Therapie hatten 21 Patient\*innen einen FeNO-Wert  $\geq 35$  ppb – 13 Patient\*innen von diesen hatten ein Asthma. Der Referenztest bestand aus einem von den Eltern beantworteten Fragebogen, der die drei Kriterien erfüllt haben muss: ärztlich diagnostiziertes Asthma, aktuell Symptome (Wheezing), aktuell Asthmatherapie. [39] Es besteht ein unklares Verzerrungsrisiko in der Domäne 2 und ein hohes Verzerrungsrisiko in der Domäne 3 des Bewertungsinstrumentes QUADAS-2.

## 2.5 Weiterführende Diagnostik

In der systematischen Literaturrecherche zur Voraufgabe konnten nur zu wenigen der in diesem Kapitel adressierten diagnostischen Verfahren hochwertige systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Die Kapitel beruhen daher hauptsächlich auf einer Adaptation der 2. Auflage der NVL Asthma und klinischer Erfahrung.

### 2.5.1 Ganzkörperplethysmographie

#### Stellenwert und Hintergrund

Die Ganzkörperplethysmographie gilt für Patient\*innen mit fraglicher spirometrischer Obstruktion als wichtiges zusätzliches Verfahren, um das Vorliegen von Atemwegsobstruktion und Überblähung zu prüfen. Auch bei mangelhafter Mitarbeit bei den spirometrischen Untersuchungen, wie z. B. bei schwerem Asthma oder bei Kindern ist sie erfahrungsgemäß hilfreich.

### 2.5.2 Bestimmung des Atemwiderstandes mit Oszillations- oder Okklusionsverfahren

#### Stellenwert und Hintergrund

Die gerätetechnischen Anforderungen sind bei der Oszillations- und der Okklusionsmethode (ROSZ und ROCC) niedriger als bei der Ganzkörperplethysmographie.

Vorteile der mit diesen Verfahren bestimmten Atemwiderstände gegenüber der Spirometrie sind die weitgehende Unabhängigkeit der Ergebnisse von der Mitarbeit der Patient\*innen sowie die Messung bei Ruheatmung. Die Methoden der Bestimmung des Atemwiderstandes werden daher als eine wertvolle Ergänzung angesehen, wenn eine Ganzkörperplethysmographie nicht zur Verfügung steht. Die Methode bedarf geschulter und kritischer Anwendender.

### 2.5.3 Blutgase

#### Stellenwert und Hintergrund

Die Bestimmung der Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid ist zur Diagnosestellung eines Asthmas aus Sicht der Leitliniengruppe nicht hilfreich, jedoch in der Differentialdiagnostik bei akuter und chronischer Dyspnoe sowie zur Überwachung im schweren Asthmaanfall notwendig.

#### Hinweis: Besonderheiten bei Kindern ( $\leq 5$ Jahre)

Für die Beurteilung der Auswirkungen einer schweren Obstruktion bei Säuglingen und Kleinkindern hat die Bestimmung der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung eine besondere Bedeutung.

### 2.5.4 Labordiagnostik

#### Empfehlung

##### 2-11 | e | bestätigt 2024

Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie, häufigen Bronchialinfekten, Lungeninfiltraten oder bei schwerem Asthma sollte aus differentialdiagnostischen Gründen eine ergänzende Labordiagnostik erfolgen.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur primärdiagnostischen Nutzung von Eosinophilenzahl und IgE als niedrig ein, sieht jedoch einen möglichen Nutzen bei differentialdiagnostischen Fragestellungen. Sie spricht aus diesem Grund und auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen eine abgeschwächte Empfehlung zugunsten einer ergänzenden Labordiagnostik aus.

Eine In-vitro-Labordiagnostik ist bei Asthma nach Einschätzung der Leitliniengruppe im Regelfall nicht notwendig, unter den in Empfehlung 2-11 aufgezählten Umständen wird diese jedoch zur Differentialdiagnostik empfohlen. Geeignete Laborparameter sind C-reaktives Protein, Blutbild, Eosinophilenzahl im Differentialblutbild, Gesamt-IgE, spezifisches IgE und die Sputumbakteriologie. Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe für die Asthmadignose nicht beweisend, kann aber bei Werten über 100 kU/l auf eine allergische Genese des Asthmas und bei Werten  $> 1\,000$  kU/l und kompliziertem Verlauf auf eine andere Genese der Probleme, wie das Churg-Strauss-Syndrom oder die allergische bronchopulmonale Aspergillose, hinweisen.

#### Empfehlungsgrundlage

Für die Voraufgabe wurde eine systematische Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten durchgeführt.

#### Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche zur Voraufgabe wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit der Messung von Eosinophilen und IgE im Blut als Surrogatparameter für die eosinophile Atemwegsentzündung untersuchte [40]. Die gepoolte Schätzung von Sensitivität bzw. Spezifität zur Detektion von Sputumeosinophilen  $> 3\%$  ergab für die Eosinophilenzahl im Blut aus 14 Studien mit 2 405 erwachsenen Patient\*innen 0,71 (95% KI 0,65; 0,76) bzw. 0,77 (95% KI 0,70; 0,83). Für die Bestimmung des IgE im Blut wurden durch das Poolen von 7 Studien mit 942 Erwachsenen eine Sensitivität von 0,64 (95% KI 0,42; 0,81) und eine Spezifität von 0,71 (95% KI 0,42; 0,89) errechnet [40]. Die  $I^2$ -Werte sind aufgrund von Differenzen zwischen den Primärstudien sowohl für die Metaanalysen zur Eosinophilenzahl als auch für die IgE-Bestimmung im Blut moderat bis beträchtlich, zudem überschneiden sich die Konfidenzintervalle einzelner Studien in manchen Analysen nur minimal bzw. überhaupt nicht. Auch berichten die Autor\*innen des Reviews von substantieller Heterogenität in fast allen durchgeführten Analysen. Unter anderem aus diesen Gründen wird die Aussagesicherheit herabgestuft (Inkonsistenz).

Eine von den Autor\*innen ergänzend eingebrachte retrospektive Kohortenstudie (Sekundärdatenanalyse) von Price et al. [41] errechnet eine Assoziation zwischen einer erhöhten Eosinophilenzahl ( $> 400/\mu\text{l}$ ) und der Anzahl an Exazerbationen, einer verminderten Asthmakontrolle und dem Risiko für akute respiratorische Ereignisse, auch nach Adjustierung für Alter, BMI und Rauchstatus. Zu beachten ist jedoch, dass das Setzen eines niedrigeren Schwellenwertes die Assoziation in der Studie abgeschwächt hat [41].



## 2.5.5 Bildgebung

### Stellenwert und Hintergrund

Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten wurden in der Recherche zu dieser Fragestellung nicht gefunden. Eine Indikation für den routinemäßigen Einsatz sieht die Leitliniengruppe nicht. Eine bildgebende Diagnostik kann zur Differentialdiagnose bei Symptomen wie Husten, Auswurf und/oder Atemnot, bei atypischen Symptomen und bei diskrepanten Untersuchungsbefunden hilfreich sein.

## 2.6 Allergiediagnostik

### 2.6.1 Allergologische Stufendiagnostik

#### Empfehlung

**2-12 | k | modifiziert 2024**

Bei Patient\*innen mit Asthma (siehe Empfehlung 2-1) soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden.

Diese besteht aus:

1. vertiefender Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese (ggf. Fragebogen);
2. Nachweis der allergenspezifischen, Immunglobulin E (IgE) vermittelten Sensibilisierung mittels:
  - Prick-Hauttest und/oder
  - Bestimmung des spezifischen IgE;
  - ggf. allergenspezifischen Organprovokationstests.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus. Nach ihrer Einschätzung wird mit der Empfehlung gute klinische Praxis beschrieben, von der Erkrankte profitieren, da sich an einen positiven Befund eine spezifische, kausale Therapie anschließen kann. Einen Hinweis auf nicht beherrschbare Schäden durch die Durchführung einer allergologischen Stufendiagnostik bei Asthma sieht die Leitliniengruppe nicht.

#### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung stellt einen Expert\*innenkonsens dar. Die systematische Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten erbrachte keine verwendbaren Suchergebnisse.

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Allergieanamnese ist ein wichtiger Bestandteil der Asthmaanamnese in allen Altersgruppen. Oft genügen wenige Fragen, um die Möglichkeit einer allergischen Verursachung des Asthmas zu erkennen. Neben dem Erfassen der Familienanamnese gehören hierzu Fragen nach einem Zusammenhang der Symptome mit:

- Jahreszeit;
- Ort;
- Tag-/Nachtrhythmus;
- Sport und körperliche Belastung;
- Allergenexposition (z. B. Haustiere, Hausstaub);
- Arzneimitteln;
- Beruf.

Neben Karenzversuchen eignet sich eine Allergietestung altersunabhängig, wenn sich der Verdacht auf eine allergische Ursache der Beschwerden ergibt.

## 2.6.2 Spezifische Provokationstests

### Stellenwert und Hintergrund

Eine spezifische bronchiale Provokation ist zur Diagnose eines Asthmas erfahrungsgemäß im Allgemeinen nicht notwendig und nur bei besonderen Fragestellungen indiziert.

Spezifische bronchiale Provokationstests setzen allergologische Kenntnisse und wegen – insbesondere bei fehlerhafter Methodik – möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen Erfahrungen in der Notfallbehandlung zwingend voraus. Alternativ sind nasale Provokationstests möglich.

### Hinweis: Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

Im Kindes- und Jugendalter werden nasale Provokationen von Kinder- und Jugendärzt\*innen mit kinderpneumologischem oder allergologischem Schwerpunkt bzw. Zusatzweiterbildung oder von Fachärzt\*innen für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde durchgeführt. Bronchiale Provokationen mit Allergenen sind aus Sicht der Leitliniengruppe bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

## 2.7 Überprüfung der Diagnose

### Empfehlung

2-13 | e | bestätigt 2024

Im Zweifel soll die Diagnose Asthma überprüft bzw. in Frage gestellt werden, insbesondere:

- bei unzureichender Kontrolle trotz leitliniengerechter Therapie oder
- nach einem mehrmonatigen Auslassversuch unter Berücksichtigung saisonaler Triggerfaktoren.



### Rationale

Basierend auf guter klinischer Praxis ist die kritische Überprüfung der Diagnose vor allem in den in Empfehlung 2-13 genannten Situationen wichtig, weil sich daraus Hinweise ergeben, dass Asthma bronchiale nicht die Ursache der Beschwerden sein könnte, beziehungsweise, dass auch ohne Asthma-spezifische Therapie keine Beschwerden mehr bestehen. Beobachtungsdaten liefern Hinweise, dass etliche Betroffene in diesen Situationen trotzdem weiterhin eine Asthma-Therapie erhalten. Ziel der Empfehlung ist die Vermeidung von Fehldiagnosen und einer Über- bzw. Fehlvorsorgung. Die Leitliniengruppe nimmt hier ein Versorgungsproblem wahr. Insbesondere das Nicht-Schadens-Prinzip sowie der starke Effekt (hoher Anteil an Betroffenen mit einer nicht korrekten Asthma-Diagnose) in der Beobachtungsstudie begründen den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Zu dieser Empfehlung wurden in der themenübergreifenden systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Formulierung basiert auf einer Beobachtungsstudie und beschreibt gute klinische Praxis.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

In einer von den Autor\*innen ergänzend eingebrachten Kohortenstudie [42], die nach dem Abschluss der systematischen Recherche erschienen ist, wurde die Diagnose bei 701 zufällig ausgewählten Patient\*innen mit Asthma reevaluiert. Bei 33,1% der Studienteilnehmenden konnte die Diagnose nicht bestätigt werden. Als Erklärungsansätze diskutieren die Autor\*innen der Studie einerseits ein Ausheilen der Erkrankung andererseits das Vorkommen von Fehldiagnosen. [42]

## 2.8 Differentialdiagnosen des Asthmas

**Tabelle 3: Differentialdiagnosen | ERWACHSENE (modifiziert nach [16])**

Klinischer Hinweis	Mögliche Diagnose
<b>Ohne Atemwegsobstruktion</b>	
Vorherrschend Husten ohne pathologische Veränderung der Lungenfunktion	Chronischer Husten, Pertussis, chronische Bronchitis, rezidivierende Lungenembolie, passagere postinfektiöse bronchiale Hyperreagibilität, Sarkoidose, Lungenstauung, habitueller Husten
Schwindel, Benommenheit, periphere Parästhesien	Dysfunktionale Atmung, z. B. Seufzerdyspnoe, überwiegend thorakale Exkursionen, Hyperventilationssyndrom
Vorherrschend nasale Symptome ohne pathologische Veränderung der Lungenfunktion	Rhinitis, akut rezidivierende/chronische Sinusitis, Postnasal-Drip-Syndrom
Haltungs- oder Nahrungsmittelabhängige Symptome, vorherrschend Husten	Gastro-ösophagealer Reflux (GÖR)
Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, periphere Ödeme, bestehende kardiale Erkrankung	Herzinsuffizienz
Knisterrasseln (Sklerosiphonie) in der Auskultation	Lungenfibrose
<b>Mit Atemwegsobstruktion</b>	
Wesentliche Tabakrauchanamnese (d. h. > 30 Pack-years), Alter bei Einsetzen > 35 Jahre	COPD
Chronischer, produktiver Husten bei Fehlen von Giemen oder Kurzatmigkeit	Bronchiektasen, Fremdkörperaspiration, Bronchiolitis obliterans, Stenose der zentralen Atemwege, Lungenstauung mit Obstruktion, Mukoviszidose
Neubeginn bei Rauchenden, systemische Symptome, Gewichtsverlust, Hämoptyse	Lungenkarzinom, Sarkoidose

**Tabelle 4: Differentialdiagnosen | KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [16])**

Klinischer Hinweis	Mögliche Diagnose
<b>Anamnese</b>	
Symptome seit der Geburt, peripartal respiratorische Probleme	Cystische Fibrose (CF), Chronische Lungenerkrankung nach Frühgeburtlichkeit/Bronchopulmonale Dysplasie, Primäre ziliäre Dysfunktion (PCD), Angeborene Lungenfehlbildung
Familienanamnese mit pulmonalen Erkrankungen	CF, Neuromuskuläre Erkrankungen, Immundefekt, PCD
Akutes Auftreten ohne vorherige Probleme	Akute Fremdkörperaspiration
<b>Symptome</b>	
Fieber, obere Atemwegssymptom	Akuter respiratorischer Infekt (Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchopneumonie)
Produktiver Husten	CF, PCD, Bronchiektasen, Protrahierte bakterielle Bronchitis, rezidivierende Aspirationen, Immundefekt, chronische Fremdkörperaspiration
Nächtliche Symptome, verstärkte Spuckneigung	Obere Atemwegsprobleme, pathologischer gastro-ösophagealer Reflux (GÖR) mit rezidivierenden Aspirationen

Klinischer Hinweis	Mögliche Diagnose
Anfallartiger Husten	Pertussis/postinfektiöse Hyperreagibilität, Dysphagie, Schluckstörung, habitueller Husten
Kurzatmigkeit mit Schwindel, Kribbelparaesthesien	Dysfunktionale Atmung, z. B. überwiegend thorakale Atemexkursionen, Hyperventilation
In- und/oder expiratorischer Stridor	Angeborene Fehlbildung (Stenose oder Malazie im Bereich der großen Atemwege), Laryngitis, Tracheitis, laryngeale Obstruktion, VCD
Abnorme Stimme, Heiserkeit	Laryngeales Problem, pathologischer GÖR
Lokalisierte thorakale Befunde	Angeborene Fehlbildung, Postinfektiöse Veränderungen, Tuberkulose
Trommelschlegelfinger	CF, Interstitielle Lungenerkrankung, Bronchiolitis obliterans
Gedeihstörung	CF, Immundefekt, pathologischer GÖR, Interstitielle Lungenerkrankung
Untersuchungsbefunde	
Lokalisierte radiologische Veränderungen	Angeborene Fehlbildung, CF, post-infektiöse Veränderungen, Fremdkörperaspiration, rezidivierende Aspirationen bei Schluckstörung oder GÖR, Bronchiektasen, Tuberkulose

## 2.9 Asthma bei älteren Patient\*innen

### Stellenwert und Hintergrund

Zu den Besonderheiten in der Diagnostik des Asthmas bei älteren Patient\*innen wurden in der systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten gefunden.

Die Leitliniengruppe betont, dass sowohl die Diagnostik als auch die Therapie des Asthmas bei älteren Menschen besonderer Aufmerksamkeit bedürfen. Die Diagnose kann unter anderem durch die Existenz von Komorbiditäten, die verminderte Symptomwahrnehmung oder die Akzeptanz der Atemnot als Alterserscheinung erschwert sein [24]. Die geltenden Referenzwerte spirometrischer Untersuchungen können der S2k-Leitlinie Spirometrie entnommen werden [25]. In der Behandlung des Asthmas sind vor allem Komorbiditäten aber auch Wechselwirkungen der empfohlenen Medikamente von besonderer Bedeutung. Zu beachten ist die S3-Leitlinie „Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation“ ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-043](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-043)) [43].

## 2.10 Asthma-COPD-Overlap

### Stellenwert und Hintergrund

Die Abgrenzung des Asthmas von der COPD und die Überlappung beider Erkrankungen stellen ein versorgungsrelevantes Problem dar. Es bedarf einer differenzierten Diagnosestellung und Therapieoptimierung, um eine Fehlversorgung der betroffenen Patient\*innen zu vermeiden.

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurde eine systematische Übersichtsarbeit [44] identifiziert, die die Prävalenz des Asthma-COPD-Overlap (ACO) bei COPD-Patient\*innen auf Basis von 13 Beobachtungsstudien auf 27% (95% KI 0,16; 0,38) schätzt. Patient\*innen mit ACO waren im Vergleich zu Patient\*innen mit COPD jünger [44].

Die Autor\*innen der GINA 2024 [7] sind der Auffassung, dass es sich bei Asthma-COPD-Overlap (ACO) nicht um eine eigene Krankheitsentität, sondern um eine Vielzahl verschiedener Phänotypen handelt. Die Verwendung des Begriffes Syndrom wird daher nicht mehr empfohlen [31]. Charakteristisch sei eine Atemwegsobstruktion, die sowohl mit Merkmalen des Asthmas als auch der COPD assoziiert sei. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie formuliert die GINA 2024 auf Basis eines Expert\*innenkonsens [7].

**Tabelle 5: Abgrenzung von Asthma und COPD (modifiziert nach [8,21])**

Typische Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	häufig: Kindheit, Jugend	meist nicht vor der 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauch möglich	typisch
Hauptbeschwerden	anfallartig auftretende Atemnot	Atemnot bei Belastung
Verlauf	variabel, episodisch	meist progredient
Allergie	häufig	kein direkter Kausalzusammenhang
Atemwegsobstruktion	variabel, reversibel, oft aktuell nicht vorhanden	immer nachweisbar
FeNO	oft erhöht	normal bis niedrig
Bluteosinophilie	häufig erhöht	meist normal
Reversibilität der Obstruktion	oft voll reversibel	nie voll reversibel
Bronchiale Hyperreagibilität	meist vorhanden	selten
Ansprechen der Obstruktion auf Corticosteroide	regelmäßig vorhanden	selten

## 2.11 Klassifikation des Asthmas: Asthmakontrolle

Empfehlung/Statement	
<p><b>2-14   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Als Grundlage der Therapie(-anpassung) ist die Beurteilung der Asthmakontrolle maßgeblich. Sie beruht auf klinisch leicht zu erfassenden Parametern.</p> <p>Es werden drei Grade der Asthmakontrolle definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ kontrolliertes Asthma;</li> <li>■ teilweise kontrolliertes Asthma;</li> <li>■ unkontrolliertes Asthma.</li> </ul> <p>(siehe Abbildung 2 und Abbildung 3)</p>	<b>Statement</b>
<p><b>2-15   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Der Grad der Asthmakontrolle soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um festzustellen, ob die Therapieziele erreicht werden und eine Anpassung der Therapie (Intensivierung/Reduktion) indiziert ist.</p>	↑↑

### Rationale

Die Klassifikation des Asthmas wird durch die Graduierung der Asthmakontrolle abgebildet. Sie eignet sich zur Therapieinitiierung (siehe Kapitel 4.7 Initiierung der Langzeittherapie) und zu deren Anpassung (Kapitel 4.5 Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle). Alle Studien, aus denen sich mit hoher bis moderater Aussagesicherheit ein Vorteil der unterschiedlichen medikamentösen Optionen ergibt, basieren auf dem Prinzip der Therapiesteuerung nach Asthmakontrolle. Zudem sind die Parameter, welche die Asthmakontrolle bestimmen, die Endpunkte, welche durch medikamentöse Therapie verbessert wurden. Daraus extrapoliert die Leitliniengruppe, dass die Erhebung der Asthmakontrolle das wichtigste Instrument zur Therapiesteuerung ist. Ein Schadenspotenzial sieht sie nicht.

Die Leitliniengruppe spricht in Zusammenschau dieser Überlegungen eine starke Empfehlung für die regelmäßige Prüfung der Asthmakontrolle aus. Sie sieht hier einen großen Nutzen im Bereich der Therapiesteuerung. Nach

einer Therapieintensivierung können so die Effekte der Therapieanpassung beurteilt und gegebenenfalls weiter optimiert werden. Und auch um eine Übertherapie zu vermeiden, ist es wichtig, die Asthmakontrolle in regelmäßigen Abständen zu überprüfen und die Therapie gegebenenfalls zu reduzieren. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe hier nicht.

Die Häufigkeit der Überprüfung des Grades der Asthmakontrolle richtet sich dabei nach dem individuellen Krankheitsverlauf der Patient\*innen (siehe auch Empfehlungen 4-11 zur Therapieintensivierung und 4-12 zur Therapiereduktion).

### Empfehlungsgrundlage

Grundlage des überarbeiteten Konzeptes der Asthmakontrolle sind die Aussagen der GINA [24,31] sowie die Einschätzung und klinische Erfahrung der Leitliniengruppe. Gestützt wird die Einteilung durch die Überlegung, dass in vielen der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten die Asthmakontrolle als Ausgangspunkt für eine Veränderung der Therapie genutzt oder als Endpunkt für die Wirksamkeit einer Intervention betrachtet wird (wie z. B. [45–48]).

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Schweregradeinteilung des Asthmas hat keinen Stellenwert mehr in der Diagnostik. Auch für die initiale Festlegung der Therapiestufe gemäß Stufenschema sind das Therapieansprechen und damit die Asthmakontrolle führend. Es besteht zudem die Gefahr, dass das flexiblere und an die jeweilige Situation angepasste Konzept der Asthmakontrolle durch die Schweregradeinteilung überlagert wird und Patient\*innen mit gut kontrollierbarem Asthma über den Schweregrad stigmatisiert werden. Auch in der internationalen Leitlinie GINA aus dem Jahr 2023 [24] wird nun vorgeschlagen, zumindest den Begriff des „milden Asthmas“ in der klinischen Praxis zu vermeiden. Sie begründen dies damit, dass Patient\*innen und Ärzt\*innen möglicherweise häufig davon ausgehen, dass diese Einteilung mit einem geringen Risiko gleichzusetzen ist. Die Autor\*innen der GINA sprechen sich nun auch für die bevorzugte Nutzung der Asthmakontrolle aus. Zudem werden Multimorbidität und die Ziele und Präferenzen der Patient\*innen bei einer Therapieanpassung mit einbezogen.

Abbildung 2: Grade der Asthmakontrolle | ERWACHSENE (modifiziert nach [24,31] und [21])



### Symptomkontrolle:

#### Hatte der Patient / die Patientin in den letzten 4 Wochen:

- Häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome.
- Nächtliches Erwachen durch Asthma.
- Gebrauch von Bedarfsmedikation für Symptome<sup>1,2</sup> häufiger als zweimal in der Woche.
- Aktivitätseinschränkung durch Asthma.

Kein Kriterium erfüllt

1–2 Kriterien erfüllt

3–4 Kriterien erfüllt

**Gut kontrolliert**

**Teilweise kontrolliert**

**Unkontrolliert**



### Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas:

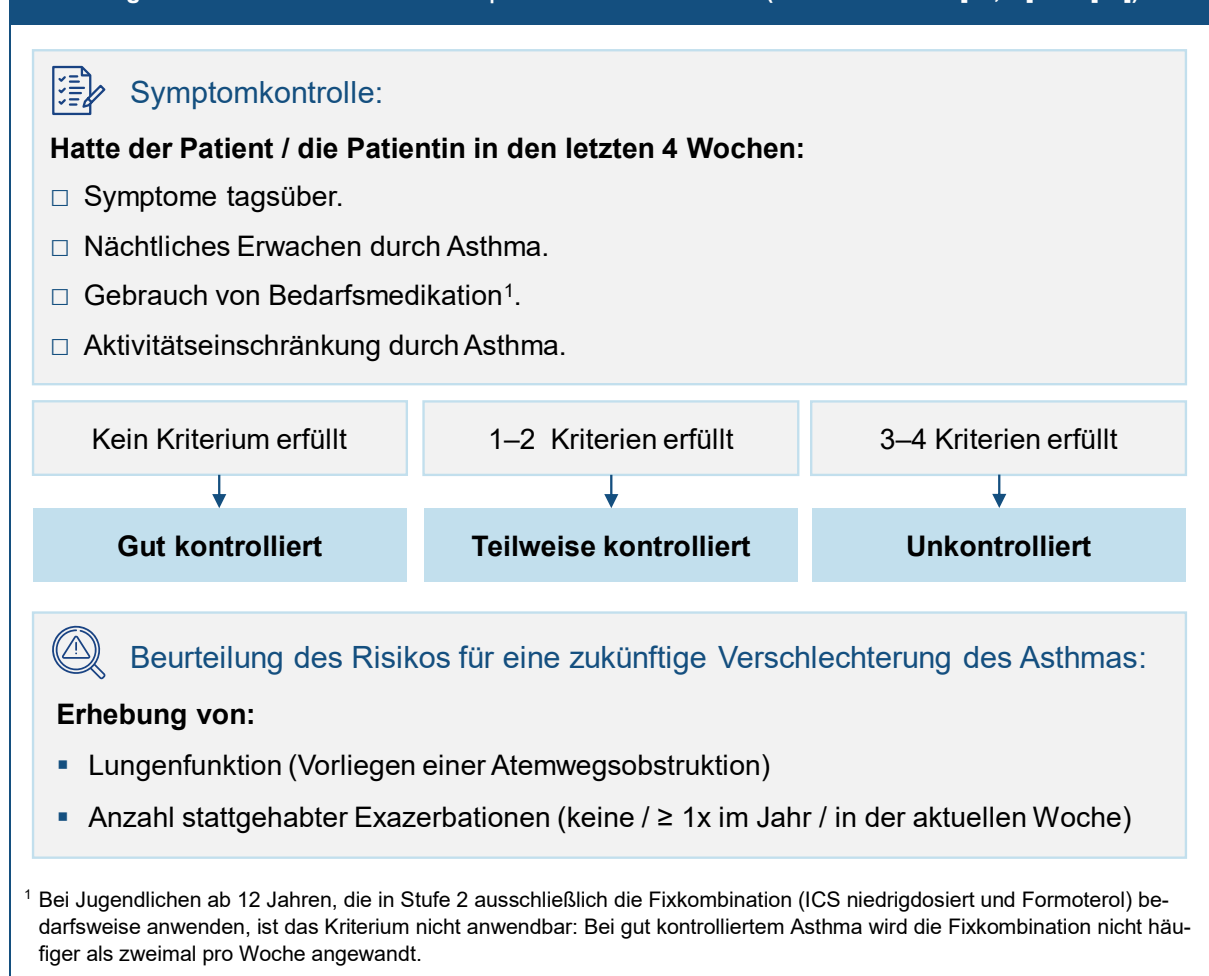
#### Erhebung von:

- Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion)
- Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine /  $\geq 1x$  im Jahr / in der aktuellen Woche)

<sup>1</sup> Ausgeschlossen ist Bedarfsmedikation, die vor sportlicher Aktivität angewandt wurde (siehe Empfehlung 5-3)

<sup>2</sup> Dieses Kriterium ist nicht bei Erwachsenen in Stufe 2 anwendbar, die ausschließlich die Fixkombination (ICS niedrigdosierte + Formoterol) bedarfsorientiert anwenden: Es gilt als erfüllt, wenn die Fixkombination häufiger als viermal pro Woche angewandt wird oder die empfohlene Tageshöchst-dosis des Formoterol überschritten wird.

Abbildung 3: Grade der Asthmakontrolle | KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [24,31] und [21])



#### Weiterführende Informationen: Abbildung 2 und Abbildung 3 – Grade der Asthmakontrolle

Als Unterstützung zur Erfassung der Grade der Asthmakontrolle dienen die Abbildung 2 und die Abbildung 3. Sie wurden auf Basis der Aussagen der internationalen Leitlinie GINA und der S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Patient\*innen mit Asthma modifiziert [21,24,31]

Die GINA 2024 [7] unterscheidet zwei Domänen der Asthmakontrolle – die Symptomkontrolle und das Risiko für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas. Die Erfassung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas ist sehr ausführlich dargestellt [7].

Die Leitliniengruppe der NVL Asthma sieht in der Symptomkontrolle ein zentrales Kriterium zur Erfassung der Asthmakontrolle. Darüber hinaus ist aber auch die Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas wichtig. So wird der Überlegung Rechnung getragen, dass Patient\*innen trotz kontrollierter Symptome unter Umständen ein erhöhtes Risiko für zukünftige Exazerbationen aufweisen können.

Im Versorgungsalltag erachtet die Leitliniengruppe die Anwendung der vielen Kriterien der GINA 2024 [7] jedoch als schwer umsetzbar. Daher wird empfohlen, sich für die Erfassung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas auf die Erhebung der Lungenfunktion und die Anzahl stattgehabter Exazerbationen zu fokussieren. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse mit der Symptomkontrolle ermöglicht die Beurteilung des Grades der Asthmakontrolle.

Weitere potenziell beeinflussbare Risikofaktoren für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas, die zusätzlich im Assessment der GINA erfasst werden [7], werden in den verschiedenen Kapiteln der NVL Asthma adressiert (siehe Kapitel 6.5 Tabakentwöhnung, 6.6 Psychosoziale Aspekte und 6.7 Kontrolle des Körpergewichtes).

Bei der Einschätzung der Asthmakontrolle anhand der Häufigkeit der Bedarfsmedikation stellen Patient\*innen eine Besonderheit dar, die in Stufe 2 ausschließlich bedarfsorientiert die Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und



Formoterol als neue Form der Langzeittherapie erhalten (siehe auch Kapitel 4.8.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert). Bei Erwachsenen schätzt die Leitliniengruppe auf Basis ihrer klinischen Erfahrung und der Subgruppenauswertungen der eingeschlossenen Primärstudien [49,50] das Kriterium als problematisch ein, wenn die Fixkombination häufiger als viermal pro Woche angewandt wird. Bei Jugendlichen schätzen sie es in Stufe 2 als kontrolliert ein, solange die Fixkombination nicht häufiger als zweimal pro Woche inhaliert wird.

Der Asthma-Kontroll-Test (ACT) und der Asthma-Kontroll-Fragbogen (ACQ) bieten z. B. ebenfalls die Möglichkeit, die Asthmakontrolle im klinischen Alltag zu prüfen. Eine in der systematischen Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit untersucht die diagnostische Genauigkeit des ACT und des ACQ [51]. Die Autor\*innen des systematischen Reviews schlussfolgerten anhand der Berechnung der Sensitivität, Spezifität und der diagnostischen Odds Ratio, dass der ACT dem ACQ in der klinischen Praxis überlegen war. Beide Instrumente seien jedoch nicht geeignet, um unkontrolliertes Asthma zu identifizieren [51]. Die Leitliniengruppe weist zudem darauf hin, dass die Interpretation der Ergebnisse bei höherem Alter oder Vorhandensein von Komorbiditäten eingeschränkt sein kann.


**Hinweis: Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen**

Eine Besonderheit der Graduierung der Asthmakontrolle in der NVL Asthma ist die von der GINA 2024 abweichende Alterseinteilung [7]. Bei Kindern und Jugendlichen wird jegliches Vorhandensein von Symptomen tagsüber bzw. jeglicher Einsatz einer Bedarfsmedikation in einer beliebigen Woche von der Leitliniengruppe der NVL Asthma bereits als Hinweis für eine Verminderung der Symptomkontrolle angesehen.

In der GINA 2024 werden Kinder ab einem Alter von 6 Jahren, Jugendliche und Erwachsene gemeinsam betrachtet. Asthmasymptome dürfen bis zu zweimal in der Woche auftreten bzw. die Bedarfsmedikation bis zu zweimal in der Woche angewandt werden, bevor eine Einschränkung der Symptomkontrolle gesehen wird [7].

Diese leichte Abwandlung trägt dem Umstand Rechnung, dass die GINA einen internationalen Geltungsbereich mit teilweise anderen sozioökonomischen Verhältnissen und Versorgungsstandards als Deutschland aufweist.

**2.12 Monitoring**

Empfehlung	
<p><b>2-16   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei jeder Verlaufskontrolle sollen folgende Parameter erhoben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Asthmasymptome tagsüber;</li> <li>■ Asthmasymptome bei körperlicher Belastung;</li> <li>■ nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen;</li> <li>■ Häufigkeit des Einsatzes von Bedarfsmedikation;</li> <li>■ Einschränkungen der Aktivitäten des Alltags;</li> <li>■ Therapieadhärenz;</li> <li>■ Inhalationstechnik;</li> <li>■ Häufigkeit des Auftretens und Auslöser von Exazerbationen;</li> <li>■ Wirksamkeit und Verträglichkeit der medikamentösen Therapie.</li> </ul>	

**Rationale**

Auf Basis der Interpretation extrapolierter Daten aus systematisch identifizierter Evidenz zur Evaluation von Symptomen, Exazerbationen und unerwünschten Wirkungen und auch aufgrund ihrer klinischen Erfahrung sieht die Leitliniengruppe einen großen Nutzen für die Erfassung der formulierten Parameter; insbesondere in Bezug auf eine potenzielle Optimierung der Therapie. Sie sieht keine Hinweise auf Schäden für das empfohlene Vorgehen und spricht eine starke Empfehlung aus.

Unter der Annahme, dass die detaillierte Erinnerung der Patient\*innen an ihre Symptome mit der Zeit abnimmt, erachtet die Leitliniengruppe es als sinnvoll, die Angaben auf eine beliebige Woche innerhalb der letzten vier Wochen zu beziehen.

Neben der Häufigkeit von Exazerbationen dient das Erfragen von Geschwindigkeit des Auftretens, der Schwere und der Auslöser von Exazerbationen dazu, letztere gezielt zu vermeiden bzw. zu behandeln (siehe Empfehlung 2-1).

Der Evaluation der Therapieadhärenz und Inhalationstechnik (siehe Kapitel 4.11 Inhalationssysteme) kommt besondere Bedeutung zu, um einerseits Handhabungsfehler und andererseits Hürden in der Umsetzung von Therapievereinbarungen zu identifizieren und so andere, therapierelevante Ursachen des fehlenden Therapieansprechens auszuschließen.

Das Erfragen von unerwünschten Medikamentenwirkungen ist ebenfalls wichtig, um die Therapie entsprechend anzupassen. Gleichwohl gilt es abzuwägen, ob dies die Adhärenz der Patient\*innen, die sehr ängstlich in Bezug auf Nebenwirkungen sind, beeinträchtigt – hier können im Einzelfall auch längere Zeitintervalle angebracht sein.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung 2-16 basiert auf einer Extrapolation systematischer Übersichtsarbeiten, die den Step-down der Asthmatherapie untersuchten. In diesen wurden hauptsächlich die Symptome (tagsüber und nachts), die Exazerbationen und die unerwünschten Wirkungen evaluiert [48,52–54]. Weitere Parameter wurden gemäß guter klinischer Praxis ergänzt.

## 2.12.1 Monitoring der Lungenfunktion

### 2.12.1.1 Spirometrie

#### Stellenwert und Hintergrund

Die Leitliniengruppe wertet die Spirometrie als geeignetes Verfahren zur Verlaufsbeurteilung des Asthmas und verweist zur Durchführung auf die S2k-Leitlinie Spirometrie [25]. Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten zur Anwendung der Spirometrie in der Therapiebeurteilung wurden in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

### 2.12.1.2 Peak-Flow-Messung

#### Empfehlung

**2-17 | k | bestätigt 2024**

Bei Patient\*innen mit Asthma, die eine Unterweisung in ein geeignetes Gerät erhalten haben, kann die PEF-Messung für das Monitoring und zur Verbesserung der Selbsteinschätzung empfohlen werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht auf Basis ihrer klinischen Einschätzung eine konsensbasierte Empfehlung für die Peak-Flow-Messung aus. Erfahrungsgemäß können insbesondere Patient\*innen, die eine herabgesetzte Empfindung der Asthmasymptome oder eine mangelnde Selbsteinschätzung hinsichtlich des Exazerbationsrisikos aufweisen, von der regelmäßigen PEF-Messung profitieren. Darin sieht die Leitliniengruppe einen möglichen Nutzen. Die formulierte offene Empfehlungsstärke soll dabei ausdrücken, dass die behandelnden Fachpersonen individuell einschätzen können, ob ihre Patient\*innen von dieser Methode profitieren würden oder nicht. Einen potenziellen Schaden sieht die Leitliniengruppe nicht.

Voraussetzung für die sachgemäße Durchführung und Interpretation ist eine vorherige Schulungsmaßnahme (siehe Kapitel 6.2 Schulung).

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung identifiziert werden.

### 2.12.1.3 Tests zur bronchialen Hyperreagibilität

#### Stellenwert und Hintergrund

Auf Basis der klinischen Erfahrung kann die Messung der bronchialen Hyperreagibilität auch in der Verlaufsbeobachtung sinnvoll sein (z.B. Verlaufsuntersuchung bei infektassoziierter Hyperreagibilität).

#### 2.12.1.4 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)

##### Empfehlung

**2-18 | e | bestätigt 2024**

Das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messung kann bei Patient\*innen mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden, um durch Therapieanpassung weitere Exazerbationen zu reduzieren.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheiten für die Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen durch eine FeNO-gesteuerte Therapieanpassung als moderat, für Symptome und Lebensqualität als niedrig ein. Da das Monitoring mittels FeNO in den vorliegenden Studien nur einige Endpunkte positiv beeinflussen konnte und unklar ist, welche Patientengruppen besonders von der FeNO-Messung profitieren, spricht sie eine offene Empfehlung aus. Die Leitliniengruppe schätzt, dass vor allem Patient\*innen mit wiederholten Exazerbationen von einem Monitoring mittels FeNO profitieren können und empfiehlt die FeNO-Bestimmung bei Erwachsenen vor der Initiierung der Therapie mit Dupilumab (siehe Empfehlung 4-40). Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe kann das Monitoring mittels FeNO dazu beitragen, die Adhärenz der Patient\*innen zu fördern.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche wurden ein HTA-Bericht [34] und ein Cochrane-Review [55] identifiziert, deren Suchzeiträume weit zurücklagen. Eine Aktualisierung der Recherche für die Vorversion der NVL erbrachte zwei weitere Cochrane-Reviews, die hauptsächlich für die Formulierung der Empfehlung herangezogen wurden [56,57].

#### Evidenzbeschreibung

Der Cochrane-Review von Petsky et al. [56] aus dem Jahr 2016 betrachtete erwachsene Patient\*innen. In der Interventionsgruppe erfolgte das Asthmamanagement FeNO-gesteuert. In der Kontrollgruppe waren ein symptom- und/oder leitlinienbasiertes Management möglich. Die Auswertung ergab, dass die Anzahl der Patient\*innen mit einer oder mehr Exazerbationen in der Interventionsgruppe (FeNO-gesteuert) geringer war, als in der Kontrollgruppe (21% vs. 28%, NNTB über 52 Wochen 12 (95% KI 8; 32); OR 0,60 (95% KI 0,43; 0,84);  $I^2 = 13\%$ , 5 RCTs,  $n = 1\,005$ , Aussagesicherheit moderat). Weder die Lebensqualität noch die Symptome wiesen eine signifikante Verbesserung auf (Aussagesicherheiten niedrig). [56]

Ein weiterer Cochrane-Review zur Wirksamkeit des Therapiemanagements mittels FeNO bei Kindern und Jugendlichen [57] berechnete in der Interventionsgruppe eine signifikant niedrigere Anzahl von Patient\*innen mit einer oder mehr Exazerbationen (28% vs. 40%, NNTB über 52 Wochen 9 (95% KI 6; 15); OR 0,58 (95% KI 0,45; 0,75);  $I^2 = 7\%$ , 8 RCTs,  $n = 1\,279$ , Aussagesicherheit moderat) sowie ein geringeres Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS benötigen (OR 0,63 (95% KI 0,48; 0,83);  $I^2 = 0\%$ , 7 RCTs,  $n = 1\,169$ , Aussagesicherheit moderat). Exazerbationen, die Hospitalisierungen erforderten (Aussagesicherheit moderat), und Symptome (Aussagesicherheit niedrig) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. [57]

Ein nach dem Rechercheende veröffentlichter systematischer Review [37] untersuchte die klinische Anwendbarkeit von FeNO hinsichtlich des Monitorings der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf die antiasthmatische Therapie. Bei Kindern und Erwachsenen sind die FeNO-Werte nur schwach mit der Asthmakontrolle und dem Risiko für stattgehabte oder zukünftige Exazerbationen assoziiert. Die FeNO-Werte waren reduziert, wenn Patient\*innen ICS, Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder Omalizumab erhielten, nicht jedoch bei der Anwendung von langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA). Die Auswertungen erfolgten narrativ, da die Ergebnisse aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien nicht gepoolt werden konnten. [37]

## 2.12.2 Frequenz der Untersuchungen

### Stellenwert und Hintergrund

Auf eine Festlegung genauer Frequenzen für durchzuführende Untersuchungen verzichtet die Leitliniengruppe bewusst. Sie ergeben sich aus dem Krankheitsverlauf und der Einschätzung der Notwendigkeit durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin. Die Anpassung der Therapie an die Asthmakontrolle wird in den Kapiteln 2.11 Klassifikation des Asthmas: Asthmakontrolle und 4.5 Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle thematisiert.

## 3 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung

### 3.1 Therapieplanung

Zur Behandlung des Asthmas stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung, die sich in Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil und Einfluss auf den Alltag der Patient\*innen unterscheiden. Meist handelt es sich um Langzeittherapien, die der aktiven Mitarbeit der Erkrankten bedürfen. Ob sie jeweils in Frage kommen, hängt neben der korrekten Indikation und den verfügbaren Therapiealternativen auch von den individuellen Zielen, Lebensumständen und Wertvorstellungen der Patient\*innen ab. Diese im gemeinsamen Gespräch zu ermitteln, die unterschiedlichen Therapieoptionen mit Nutzen- und Schadenspotenzial zu vermitteln sowie einen entsprechenden Therapievorschlag daraus abzuleiten, ist eine wichtige Aufgabe ärztlicher Gesprächsführung.

Alle empfohlenen Therapieoptionen verstehen sich als Angebote zur Unterstützung einer individuellen Therapieentscheidung. Sie ersetzen nicht das individuelle Gespräch mit den Patient\*innen und die gemeinsame Entscheidungsfindung.

### 3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung

Die gemeinsame Therapieentscheidung im Sinne eines Shared-Decision-Making ist wichtig zur Sicherung der Selbstbestimmung der Patient\*innen, die zur Stärkung der Therapieadhärenz dient. Das Konzept begründet sich hauptsächlich auf ethischen Prinzipien der Autonomie und Fürsorge.

#### Evidenzbeschreibung

Ein systematischer Review [58] untersucht die Assoziation zwischen mangelnder Adhärenz und der Häufigkeit schwerer Exazerbationen. Erfasst wurde die Adhärenz unterschiedlich, z. B. mit Hilfe der „refill data“ oder der „medication possession rate“ (MPR). In den identifizierten Beobachtungsstudien ergaben sich Hinweise, dass die Adhärenz sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen als gering einzuschätzen ist. Eine bessere Adhärenz war in beiden Altersgruppen mit einem geringeren Risiko für schwere Exazerbationen assoziiert. [58]

Ein weiterer systematischer Review [59] thematisiert die Wirksamkeit der gemeinsamen Entscheidungsfindung bei Patient\*innen mit Asthma. In der Synthese von vier Primärstudien ergaben sich erste Hinweise, dass die Lebensqualität, die Patientenzufriedenheit, die Adhärenz zur Medikamenteneinnahme und die Asthmakontrolle durch eine gemeinsame Entscheidungsfindung gebessert werden konnten. Die eingeschlossenen Studien waren in ihrem Design jedoch sehr heterogen. Limitierend war zudem, dass keine der eingeschlossenen Studien unerwünschte Wirkungen erfasste. [59]

#### 3.2.1 Prinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung

Zu den Kernprinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung gehören unter anderem [60,61]:

- der Hinweis, dass eine Therapieentscheidung ansteht sowie das Angebot, die Entscheidung gemeinsam zu treffen;
- die verständliche Aufklärung über die indizierten Behandlungsmöglichkeiten mit Nutzen und Schaden;
- das aktive Erfragen des Verständnisses;
- die Erfassung von Erwartungen, Zielen und Entscheidungspräferenzen der Patient\*innen.

Die gemeinsame Entscheidungsfindung eignet sich vor allem, wenn mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen oder wenn die Konsequenzen der Entscheidung bedeutsam für Patient\*innen sind [62]. Das Vorgehen bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung erfordert die Bereitschaft und Einwilligung von Patient\*innen.

#### 3.2.2 Evidenzbasierte Patientenmaterialien

Geeignete Informationsmaterialien können die Therapieentscheidung unterstützen. Die NVL Asthma stellt für spezifische therapeutische Situationen mit hohem Gesprächsbedarf gezielt Informationsmaterialien bereit, einige davon stehen auch in Fremdsprachen und leichter Sprache zur Verfügung (siehe Patientenblätter oder [www.patienten-information.de/uebersicht/asthma](http://www.patienten-information.de/uebersicht/asthma)). Daneben stehen im Internet mehrere Informationsangebote zur Verfügung, deren Anbieter sich auf die Einhaltung definierter, strenger Qualitätskriterien für verlässliche Gesundheitsinformationen verpflichtet haben [63]. Diese können zur Vor- und Nachbereitung des Arztbesuchs hilfreich sein. Dazu zählen unter anderem:

- [www.patienten-information.de](http://www.patienten-information.de);
- [www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de).

Praxisorientierte Informationsangebote speziell für Patient\*innen mit Asthma bietet außerdem die Atemwegsliga:

- [www.atemwegsliga.de](http://www.atemwegsliga.de).

### 3.3 Therapieziele

Wichtig für die gemeinsame Entscheidungsfindung ist das Festlegen gemeinsamer Therapieziele – in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen der Patient\*innen. Dazu zählen:

- Vermeiden von akuten und chronischen Krankheitserscheinungen (z. B. Symptome, Asthmaanfälle);
- Vermeiden einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der physischen, psychischen und kognitiven Entwicklung;
- Vermeiden einer krankheitsbedingten Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Aktivitäten im Alltag;
- Vermeiden von Komplikationen und physischen, psychischen und sozialen Folgeschäden;
- Vermeiden von unerwünschten Wirkungen der Therapie;
- Normalisierung bzw. Anstreben der bestmöglichen Lungenfunktion und Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität;
- Verbesserung der gesundheits- und asthmabezogenen Lebensqualität und der sozialen Teilhabe;
- Reduktion der asthmabedingten Letalität.

## 4 Medikamentöse Therapie

### 4.1 Ziele der medikamentösen Therapie

#### Stellenwert und Hintergrund

Die Ziele der medikamentösen Therapie sind die Suppression der asthmatischen Entzündung, eine Verminderung der bronchialen Hyperreagibilität, eine Beseitigung bzw. Reduktion der Atemwegsobstruktion sowie das Erreichen einer bestmöglichen Asthmakontrolle.

#### Empfehlung

##### 4-1 | k | bestätigt 2024

Die gebräuchlichsten Antiasthmatica sind zur inhalativen Applikation verfügbar. Bei Vorliegen mehrerer Darreichungsformen eines Wirkstoffes soll die inhalative Applikation bevorzugt werden.



#### Rationale

Durch die inhalative Applikation können in aller Regel ausreichende topische Konzentrationen im Bronchialsystem erzielt und gleichzeitig systemische (Neben-)Wirkungen weitgehend vermieden werden. Orale Medikamente sind nur bei unzureichender Wirkung inhalativer Präparate indiziert bzw. dann, wenn ein Patient oder eine Patientin ein Inhalationsmanöver nicht durchführen kann. Schwierigkeiten in der Handhabung von Inhalationssystemen stellen keinen Anlass für eine orale Applikation dar, sondern erfordern eine erneute Instruktion in das Inhalationssystem (siehe Kapitel 4.11 Inhalationssysteme). Insbesondere das Nichtschadensprinzip begründet den starken Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung entspricht guter klinischer Praxis und stellt einen Expert\*innenkonsens dar.

### 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use

Die in der NVL Asthma empfohlenen Therapieoptionen sind nicht für alle adressierten Patientengruppen oder Indikationen zugelassen. Auch weichen Dosisangaben in der NVL teilweise von Fachinformationen und damit von der Zulassung ab. Empfehlungen oder Angaben, die möglicherweise Off-Label-Use beinhalten, sind in der NVL nicht gesondert gekennzeichnet. Für den jeweils aktuellen Zulassungsstatus verweist die Leitliniengruppe auf die Fachinformationen der Hersteller.

Unter „Off-Label-Use“ wird der zulassungsüberschreitende Einsatz eines Arzneimittels verstanden, insbesondere bei der Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete [64].

Um die Wirkstoffe als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- nachgewiesene Wirksamkeit;
- günstiges Nutzen-Risikoprofil;
- fehlende Alternativen – Heilversuch.

Weiterhin haben die Behandelnden eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung) im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung.

Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt.

### 4.3 Medikamentöse Stufenschemata

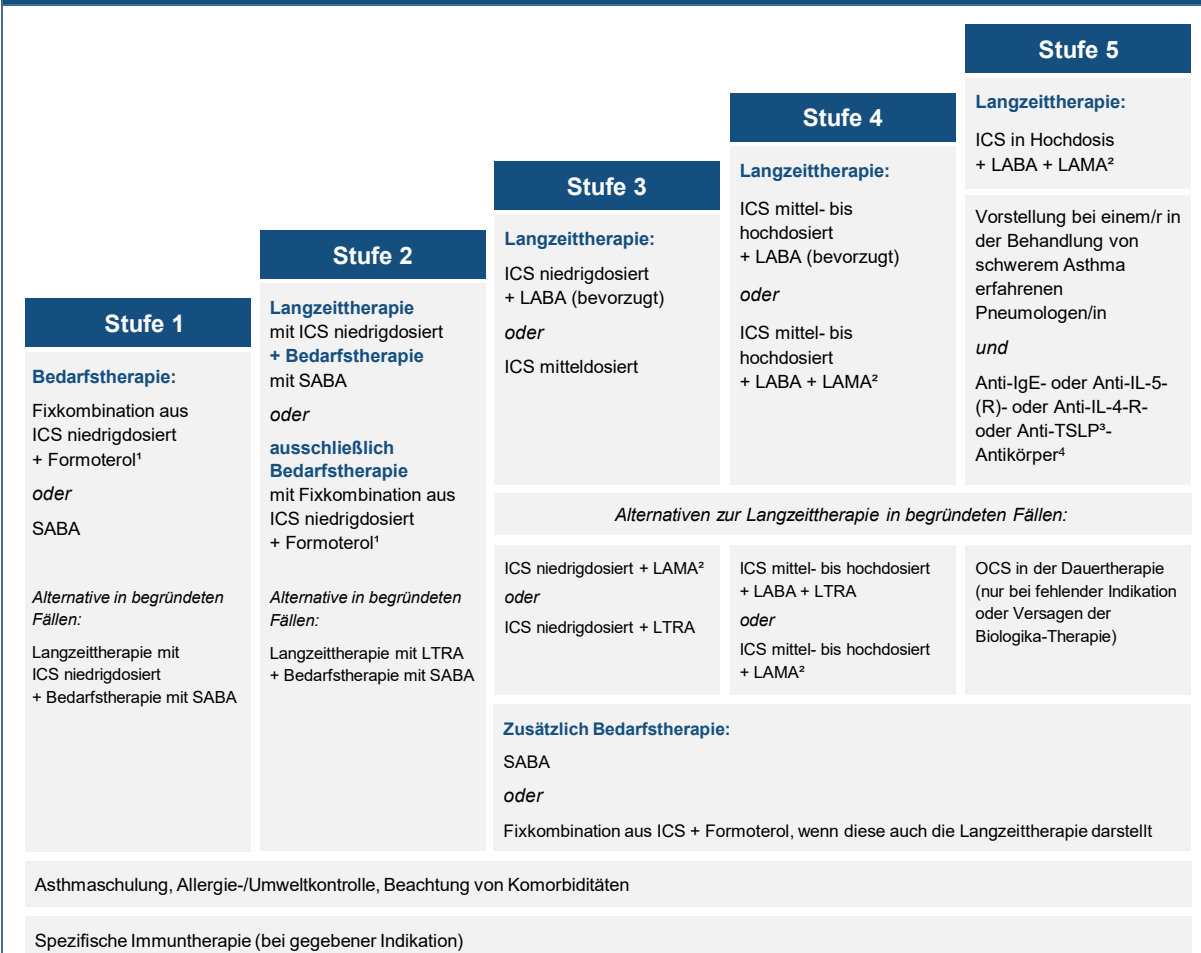
#### Empfehlung

4-2 | e | modifiziert 2023

Patient\*innen mit diagnostiziertem Asthma sollen gemäß Stufenschema (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) behandelt werden.



Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE



Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweise zum Off-Label-Use)

<sup>1</sup> Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: Juli 2024)

<sup>2</sup> aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium als Monopräparat für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: Juli 2024)

<sup>3</sup> Tezepelumab (Biologika-Klasse: Anti-TSLP) als weiterer Antikörper zugelassen; Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus (Stand: Juli 2024)

<sup>4</sup> Siehe Empfehlung 4-34 bzw. wenn ein entsprechender frustraner Therapieversuch dokumentiert ist.

ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika



Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema | KINDER UND JUGENDLICHE

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
<b>Langzeittherapie</b>	ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA	ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>	ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA  <i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA <sup>3</sup>	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA <sup>2</sup> oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA <sup>2</sup> oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA <sup>3</sup> oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA <sup>2</sup> + LAMA <sup>3</sup>	<i>zusätzlich zu Stufe 5</i> Anti-IgE-Antikörper <sup>3</sup> bzw. Anti-IL-4-R-Antikörper <sup>3+4</sup> oder Anti-IL-5-Antikörper <sup>3</sup> oder Anti-TSLP-Antikörper <sup>5</sup>  <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)
<b>Bedarfstherapie</b>	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol <sup>1</sup>	SABA (wenn Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol bedarfsorientiert als Langzeittherapie: keine weitere Bedarfstherapie mit SABA notwendig)	SABA	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
	<i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid					
	Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten					
	Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)					
	<b>Überweisungsindikationen:</b> Stufe 4: Überweisung zum/r pädiatrischen Pneumologen/in (††) Stufe 5: Überweisung zum/r pädiatrischen Pneumologen/in (†††), Vorstellung in einem kinderpneumologischen Zentrum (††) Stufe 6: Vorstellung bei einem/r in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen/r pädiatrischen Pneumologen/in (†††), Vorstellung in einem kinderpneumologischen Zentrum (†††)					
	Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use)					
	<sup>1</sup> Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: Juli 2024) <sup>2</sup> Montelukast (aus der Gruppe der LTRA) als Add-on-Therapie für schweres persistierendes Asthma in allen Altersstufen (Stufe 5) nicht zugelassen (Stand: Juli 2024) <sup>3</sup> aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: Juli 2023). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist Dupilumab ab 6 Jahren und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: Juli 2024) <sup>4</sup> Dupilumab ist für Kinder von 6-11 Jahren in begründeten Fällen auch als Add-on-Therapie bereits in Stufe 4 (ICS mitteldosiert) möglich (Stand Juli 2024) <sup>5</sup> Tezepelumab (Biologika-Klasse: Anti-TSLP) ist als weiterer Antikörper für die Behandlung des Asthmas ab 12 Jahren zugelassen; Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus (Stand: Juli 2024) ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL: Interleukin, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, R: Rezeptor, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika					

## Rationale

Die Stufenschemata fassen die Empfehlungen für die medikamentöse Therapie des Asthmas zusammen. Die Rationale für die einzelnen Therapiestufen werden jeweils im zugehörigen Textabschnitt beschrieben.

### Empfehlungsgrundlage

Die Inhalte der medikamentösen Stufenschemata beruhen auf mehreren systematischen Recherchen. Für die Vorauflage wurde zunächst systematisch und themenübergreifend nach aggregierter Evidenz gesucht. Zudem wurden weitere systematische Recherchen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zu folgenden Fragestellungen durchgeführt: der bedarfsweisen Anwendung der Fixkombination aus ICS und Formoterol in Stufe 1 und 2, von Anti-IL-5-Antikörpern, von Benralizumab, von Dupilumab, von langwirkenden Anticholinergika bei Kindern und Jugendlichen, sowie von Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken. Ebenso wurde systematisch zu folgenden Themen recherchiert: Instruktionen in Inhalationssysteme, Einbeziehen von Apotheker\*innen in die Versorgung von Patient\*innen mit Asthma, sowie unerwünschte Effekte des Wechsels eines Inhalationssystems ohne erneute Instruktion.

Für Version 5 dieser NVL wurde die themenübergreifende Recherche, sowie die systematischen Recherchen zu den Themen Fixkombinationen als Bedarfstherapie in Stufe 1 und 2 und Dupilumab aktualisiert. Zusätzlich wurde ebenfalls systematisch zu Dreifach-Fixkombinationen (LAMA/LABA/ICS) und Tezepelumab recherchiert.

### Evidenzbeschreibung

Die Evidenz für die einzelnen Therapiestufen wird jeweils im zugehörigen Abschnitt beschrieben.

## 4.4 Allgemeine Therapieprinzipien innerhalb des Stufenschemas

### 4.4.1 Inhalative Corticosteroide (ICS) als Basis der Langzeittherapie

Empfehlung	
<p><b>4-3   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Ein geringer Bedarf an kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) ist ein wichtiges Ziel und ein Kriterium für den Erfolg der Therapie.</p>	<b>Statement</b>
<p><b>4-4   ERWACHSENE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Erwachsenen die Basis der Langzeittherapie sein.</p>	↑↑
<p><b>4-5   KINDER UND JUGENDLICHE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Die Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) soll bei Kindern und Jugendlichen in den Therapiestufen 2 bis 6 die Basis der Langzeittherapie sein.</p>	↑↑

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zu inhalativen Corticosteroiden (ICS) als Basis der Langzeittherapie hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche als niedrig bis moderat ein. Ein geringer Gebrauch der Bedarfsmedikation stellt einen Indikator für die Güte der Langzeittherapie dar (Asthmakontrolle). Inhalative Corticosteroide bilden die Basis der Langzeittherapie, weil sie die der Erkrankung zugrundeliegende Entzündung behandeln. Insbesondere das Auftreten von Exazerbationen wird dadurch reduziert. Eine Langzeittherapie ist eine auf Dauer angelegte Therapie. Auch die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol ist als eine Form der Langzeittherapie anzusehen. Aufgrund der als klinisch relevant eingeschätzten Effekte auf klinische Endpunkte und im Vergleich zu verfügbaren Alternativen schätzt die Leitliniengruppe das Nutzen-Schaden-Verhältnis als positiv ein und spricht starke Empfehlungen aus. Detaillierte Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von ICS sowie zur Aussagesicherheit der identifizierten Evidenzen in den einzelnen Therapiestufen siehe Kapitel 4.8 Langzeittherapie.

### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlungen beruhen auf den in der systematischen Recherche zur Vorversion identifizierten systematischen Reviews zur Wirksamkeit von ICS.

### Evidenzbeschreibung

Ein geringer Gebrauch der Bedarfsmedikation wurde in vielen systematischen Übersichtsarbeiten (wie z. B. [65–67]) als Endpunkt für die Wirksamkeit der untersuchten Intervention verwendet. Die Wirksamkeit verschiedener Kombinationen mit ICS wurde in zahlreichen systematischen Übersichtsarbeiten (wie z. B. [45–47,65,66,68]) geprüft. Details der identifizierten Übersichtsarbeiten werden bei den jeweiligen Stufen beschrieben (siehe Kapitel 4.8.1 Stufe 2 | ALLE ALTERSGRUPPEN, Kapitel 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE, Kapitel 4.8.3 Stufe 3 | KINDER UND JUGENDLICHE, Kapitel 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE und Kapitel 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE).

### Patienteninformation

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patient\*innen über die Wichtigkeit der Langzeittherapie mit ICS wurde das Patientenblatt „Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)).

#### 4.4.2 Monotherapie mit inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder Anticholinergika (LAMA)

Empfehlung	
<b>4-6   e   bestätigt 2024</b> Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) durchgeführt werden.	↓↓↓
<b>4-7   k   bestätigt 2024</b> Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) durchgeführt werden.	↓↓↓

### Rationale

Monotherapie bezeichnet hier die Anwendung von LABA (oder LAMA) ohne ICS. Im Gegensatz zu ICS haben LABA keine entzündungshemmenden Eigenschaften. Bei einer LABA-Monotherapie besteht durch die langanhaltende bronchodilatative Wirkung die Gefahr, dass die Asthmasymptome bei erhaltener Entzündung kaschiert werden. Wegen des damit verbundenen erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos spricht die Leitliniengruppe eine starke Negativempfehlung aus und folgt damit der Empfehlung der FDA. Mögliche Vorbehalte der Patient\*innen gegenüber einer ICS-Dauertherapie müssen in diesem Zusammenhang nach Ansicht der Leitliniengruppe aktiv angesprochen werden. Das Schadensvermeidungsprinzip sowie die Evidenz zum Schaden in Bezug auf als relevant eingeschätzte Endpunkte durch eine LABA-Monotherapie begründen den starken Empfehlungsgrad. Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) direkt aus dem deutschen Versorgungskontext weisen auf ein Versorgungsproblem hin und unterstützen die Formulierung einer starken Empfehlung gegen eine Monotherapie mit LABA.

Da keine Daten zur Sicherheit von LAMA in der Langzeitmonotherapie identifiziert wurden und diese aus Sicht der Leitliniengruppe derzeit nicht vorliegen, spricht sie auch für diese konsensbasiert eine starke Negativempfehlung aus.

### Empfehlungsgrundlage

Die Grundlage für die Formulierung der Empfehlung 4-6 bildet die im Jahr 2008 von Levenson veröffentlichte [69] und 2010 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) [70] bewertete Metaanalyse zur Sicherheit von LABA. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) analysierte die Häufigkeit einer Monotherapie mit LABA mit Hilfe von Routinedaten [71].

Für die Anwendung von LAMA als Monotherapie wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert. Nach Kenntnis der Autor\*innen stehen derzeit noch keine Langzeitdaten zur Verfügung.

### Evidenzbeschreibung

Die Metaanalyse von Levenson et al. [69] schloss 110 Studien mit insgesamt 60 954 Patient\*innen ein. Die Gesamtriskodifferenz für den zusammengesetzten Endpunkt (bestehend aus asthmabedingtem Tod, asthmabedingter Intubation und asthmabedingtem Krankenhausaufenthalt) zwischen einer Behandlung mit einem LABA als Bestandteil und anderen medikamentösen Therapieoptionen ohne LABA ergab 2,80 (95% KI 1,11; 4,49) pro 1 000

Probanden. Je jünger die Altersgruppen, desto höher war die geschätzte Risikodifferenz pro 1000 Probanden (4-11 Jahre; 14,83 (95% KI 3,24; 26,43); 12-17 Jahre: 5,57 (95% KI 0,21; 10,92)). Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Therapie mit LABA das Risiko für schwere Exazerbationen der Asthmasymptome, die zu Hospitalisierungen oder Todesfällen führen, erhöhte. In der Folge riet die FDA von der Monotherapie mit LABA ab [69,70]. Limitierend war unter anderem, dass die hier einbezogenen Studien im Allgemeinen nicht zur Erfassung der in der Metaanalyse berücksichtigten Endpunkte konzipiert waren [69].

Für die Analyse des Zi [71] wurden u. a. Patient\*innen ausgeschlossen, für die im Analysejahr zusätzlich die Diagnose COPD kodiert wurde. 28,2% dieser verbleibenden Patient\*innen mit der Diagnose Asthma erhielten zumindest zeitweise eine Monotherapie mit einem LABA [71]. Dieser eher hohe Wert lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Patient\*innen eine ICS-Verordnung zwar erhielten, aber nicht einlösten.

**Patienteninformation**

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patient\*innen über die Wichtigkeit der Langzeittherapie mit ICS wurde das Patientenblatt „Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)).

**4.4.3 Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide**

**Stellenwert und Hintergrund**

Zur Dosierung der ICS werden in der NVL die Kategorien „niedrigdosiert“, „mitteldosiert“ und „hochdosiert“ verwendet. Die Tabelle 6 und die Tabelle 7 basieren auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe, der GINA 2024 [7] sowie auf der S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023 [8].

Die Vergleichstabellen der Dosierungen inhalativer Corticosteroide – im Folgenden ICS-Vergleichstabellen genannt – bieten eine Orientierung für die Anwendenden und sollen dabei helfen, von einem Wirkstoff auf den anderen zu wechseln. Sie entbinden die Ärzt\*innen nicht aus ihrer Sorgfalts- und Prüfpflicht, sich an den Herstellerangaben und der Zulassung zu orientieren.

**Tabelle 6: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide | ERWACHSENE**

<b>Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [7] und [8])   ERWACHSENE</b>			
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 Präparatewechsel zu berücksichtigen sind.			
<b>Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm</b>	<b>niedrige Dosis</b>	<b>mittlere Dosis</b>	<b>hohe Dosis</b>
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200-500	> 500-1 000	> 1 000
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100-200	> 200-400	> 400
Budesonid	200-400	> 400-800	> 800
Ciclesonid	80	≥ 160	320
Fluticasonfuroat	100	≥ 100	200
Fluticasonpropionat	100-250	> 250-500	> 500
Mometasonfuroat (Monopräparat)	200	400	> 400

**Hinweis: Höchstdosis Mometasonfuorat**

In der aktuellen NVL Asthma wird Mometasonfuorat in Tabelle 6 weiterhin als Monopräparat dargestellt. Die Hersteller der für Mometasonfuorat zur Verfügung stehenden Zweier- (LABA/ICS) bzw. Dreierfixkombinationen (LABA/LAMA/ICS) weisen teilweise niedrigere Dosierungen (in diesem Fall 320 µg) aus. Diese sind jedoch different zu den in der Tabelle 6 dargestellten Höchstdosierungen der Einzelpräparate. Die Leitliniengruppe weist an dieser Stelle gesondert auf die entsprechenden Fachinformationen für diese Kombinationspräparate hin.

**Tabelle 7: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide | KINDER UND JUGENDLICHE**

**Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [7] und [8]) | KINDER UND JUGENDLICHE**

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.

**Hinweise zu den Wirkstoffen:**

- 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 Präparatewechsel zu berücksichtigen sind.
- Ciclesonid, Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat sind nur für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.
- Für alle ICS sind unterschiedliche Dosierungen abhängig vom Alter der Kinder und Jugendlichen zugelassen.

**Dosisangaben für Jugendliche:**

Jugendliche mit Asthma sind eine sehr heterogene Patientengruppe. Es muss jeweils individuell beurteilt werden, ob Jugendliche Dosierungen gemäß der Kinder- oder Erwachsenen-Tabelle erhalten sollen. Dabei ist es wichtig, Sicherheitsbedenken gegen eine mögliche Unterdosierung abzuwägen. Die Dosisangaben umfassen daher die Spanne zwischen Kindern und Erwachsenen.

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm	niedrige Dosis		mittlere Dosis		hohe Dosis	
	Kinder < 12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre	Kinder < 12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre	Kinder < 12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	≤ 200	≤ 200*	> 200-400	> 200-400*	–*	–*
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	≤ 100	≤ 100*	> 100-200	> 100-200*	–*	–*
Budesonid	≤ 200	≤ 200*	> 200-400	> 200-400*	–*	–*
Ciclesonid	–	80	–	160	–	> 160
Fluticasonfuroat	–	–	–	100	–	> 100
Fluticasonpropionat	≤ 100	≤ 100	> 100-200	> 100-250	> 200	> 250
Mometasonfuroat	–	200	–	400	–	> 400

\* Bei BDP und Budesonid bestehen aus Sicht der Autor\*innen Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Plasmaspiegel. Daher gleichen die Dosisangaben der Jugendlichen denen der Kinder jeweils für den niedrigen und mittleren Dosisbereich. Im hohen Dosisbereich werden die genannten Wirkstoffe von der Leitliniengruppe eher nicht empfohlen (deshalb dort auch keine Dosisangaben).

**Spezielle Sicherheitsaspekte**

ICS unterscheiden sich hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils. In der Tabelle 7 werden 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.

Auch bei den Erwachsenen sind die Substanzen – obwohl wirkäquivalent - in ihrer Individualität für Nebenwirkungen (z. B. ulzerogene, diabetogene, kutane) zu beachten. Zur Veranschaulichung wurde als ein weiterer Gradmesser für das Risiko systemischer Störeffekte der therapeutische Index für die jeweiligen ICS-Höchstdosen bei den Erwachsenen dargestellt (Tabelle 8).

In einer selektiv eingebrachten Publikation [72] ist die Grundlage für die Berechnung des therapeutischen Index die entsprechende ICS-Schwellendosis für eine 20%ige Hemmung der endogenen Cortisolsekretion in der Nebennierenrinde. Umso höher der resultierende Zahlenwert, umso besser lassen sich die antientzündlichen Effekte von den systemischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) trennen. Zahlenwerte unter eins können nach diesem Rechenmodell ein höheres UAW-Risiko signalisieren. [72]

Die Leitliniengruppe weist an dieser Stelle darauf hin, dass es sich bei den therapeutischen Indices um pharmakologische Modellrechnungen handelt bzw. diese auf pharmazeutischen in-vitro-Untersuchungen beruhen. [72] Den Autor\*innen sind aktuell keine ausreichend kontrollierten Studien bekannt, die ICS hinsichtlich möglicher unerwünschter Nebenwirkungen direkt an Patient\*innen vergleichen und aus denen man die klinische Bedeutung der gefundenen Differenzen abschätzen könnte.

Das Risiko systemischer ICS-Nebenwirkungen und deren Konsequenzen bei Erwachsenen ist immer gegen die Risiken einer unzureichenden Kontrolle einer höhergradigen Asthma-Erkrankung und die potenziellen Folgen eines Asthma-Anfalls abzuwiegen. Weitere Informationen zum möglichen Exazerbationsrisiko bzw. zur veränderten Asthmakontrolle nach ICS-Reduktion oder -absetzen finden sich im Kapitel 4.5.2 Therapiereduktion.

**Tabelle 8: ICS-Schwellendosen und Therapeutische Indizes für die Höchstdosis | ERWACHSENE (modifiziert nach [72])**

Wirkstoff	ICS-Dosis für 20%ige NNR-Suppression/Tag	Höchstdosis   ERWACHSENE/Tag	Therapeutischer Index*
Beclometason-Dipropionat (Standardpartikelgröße)	390 µg** (Dosieraerosol)	2 000	0,195
Beclometason-Dipropionat (feine Partikelgröße)	390 µg** (Dosieraerosol)	800	0,488
Budesonid	600 µg (Pulverinhalator)	1 600	0,375
Ciclesonid	1200 µg (Dosieraerosol)	640	1,875
Fluticason-Furoat	580 µg (Pulverinhalator)	200	2,9
Fluticason-Propionat	900 µg (Pulverinhalator)	1 000	0,9
Mometason-Furoat	660 µg (Pulverinhalator)	800	0,825

\* Therapeutischer Index: ICS-Dosis für 20%ige Nebennierenrinden-Suppression/ICS-Tagesdosis

\*\* In der zitierten Arbeit [72] wird die Partikelgröße des untersuchten Dosieraerosols nicht präzisiert. Die Zuordnung der in dieser Arbeit für Beclometason-Dipropionat ermittelten Schwellendosis zu den beiden in der NVL Asthma dargestellten Partikelgrößen-Gruppen (Standardgröße vs. feine Partikel) beruht daher auf einer Expert\*innenmeinung.

ICS: Inhalative Corticosteroide, NNR: Nebennierenrinde

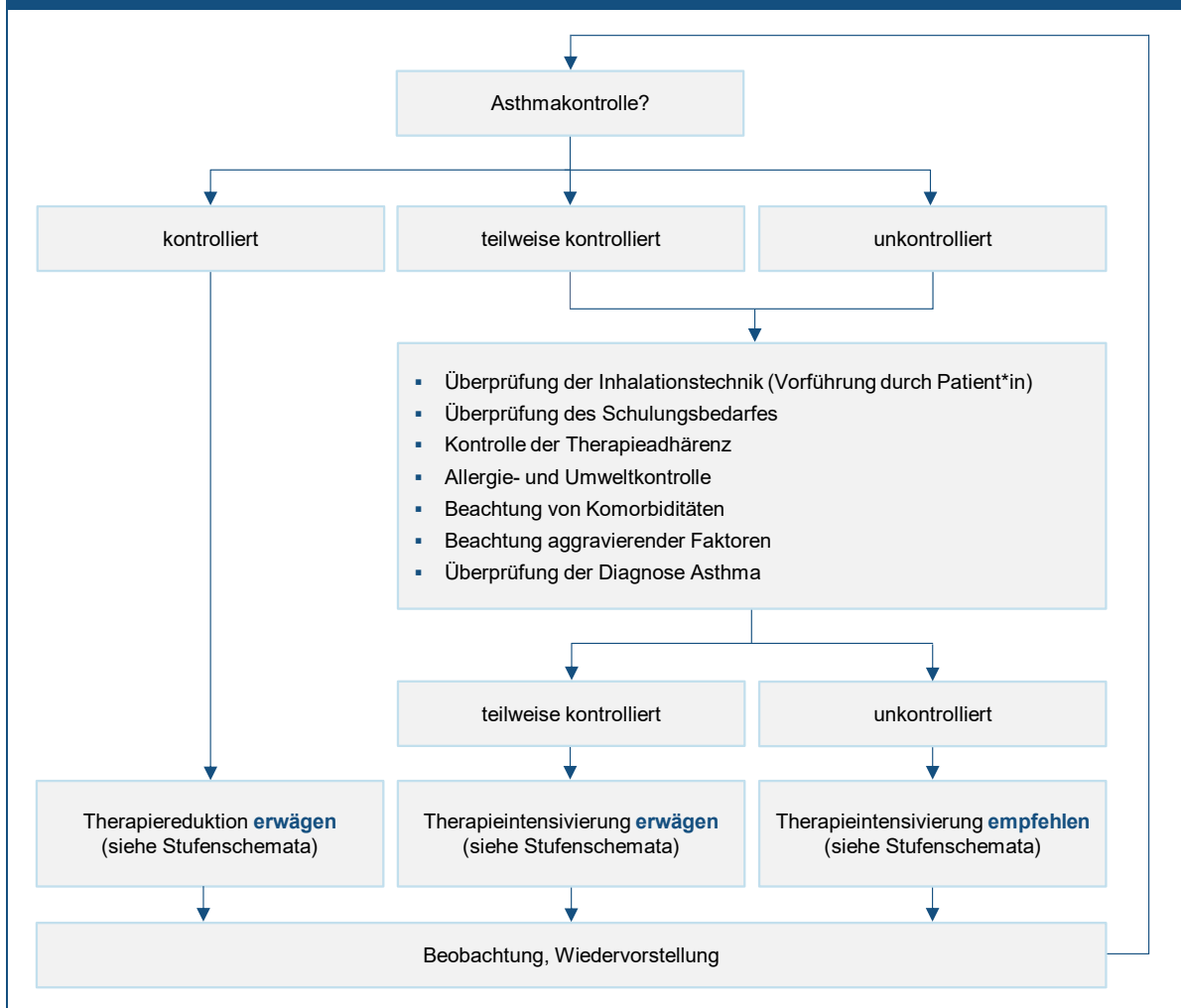
## 4.5 Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle

### Stellenwert und Hintergrund

Die Asthmakontrolle bildet die Grundlage für eine Entscheidung zur Therapieanpassung (siehe Empfehlung 2-15). Wichtig für den behandelnden Arzt oder die Ärztin ist, diese wiederholt zu beurteilen und geeignete Strategien zu wählen, die das erzielte gute Therapieergebnis im Verlauf erhalten.

Die medikamentöse Asthmatherapie zielt darauf ab, den Status eines kontrollierten Asthmas (siehe Statement 2-14, Abbildung 2 und Abbildung 3) nach dem Prinzip "so viel wie nötig, jedoch so wenig wie möglich" zu erreichen und diesen aufrechtzuerhalten. Dies entspricht guter klinischer Praxis und beruht auf Expert\*innenmeinung.

Abbildung 6: Therapieanpassung orientiert an der Asthmakontrolle





### 4.5.1 Therapieintensivierung

Empfehlung	
<p><b>4-8   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Falls keine Asthmakontrolle mit der Therapie erzielt wird, sollen zunächst verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, bevor die Therapie intensiviert wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Überprüfung der Inhalationstechnik (Vorführung durch Patient*innen);</li> <li>■ Überprüfung des Schulungsbedarfes;</li> <li>■ Kontrolle der Therapieadhärenz;</li> <li>■ Allergie- und Umweltkontrolle;</li> <li>■ Beachtung von Komorbiditäten;</li> <li>■ Beachtung aggravierender Faktoren;</li> <li>■ Überprüfung der Diagnose Asthma.</li> </ul> <p>(siehe Abbildung 6)</p>	
<p><b>4-9   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.</p>	
<p><b>4-10   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.</p>	
<p><b>4-11   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschemata soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.</p>	

#### Rationale

Vor einer Therapieintensivierung empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert, beeinflussbare Ursachen für eine unzureichende Asthmakontrolle zu prüfen, um eine gegebenenfalls unnötige Erhöhung der Wirkstoffexposition zu vermeiden. Wichtig ist dabei auch die Beachtung möglicher Auslösefaktoren und Komorbiditäten, die sich aggravierend auf den Krankheitsverlauf auswirken können (siehe Empfehlung 2-1). Schadenspotenzial im Erfassen der genannten Faktoren sieht die Leitliniengruppe nicht. Das Prinzip der Schadensvermeidung durch vermeidbar hohe Dosierungen begründet den starken Empfehlungsgrad.

Bei Patient\*innen mit unkontrolliertem Asthma empfiehlt die Leitliniengruppe mit starkem Empfehlungsgrad eine Therapieintensivierung. Der starke Empfehlungsgrad gründet auf der Evidenz zur Wirksamkeit der intensivierten Therapie sowie auf der Dringlichkeit zu handeln. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass insbesondere bei unkontrolliertem Asthma Schadensendpunkte häufig eintreten und daher bei den Patient\*innen der Nutzen den Schaden durch erhöhtes Nebenwirkungspotenzial eindeutig überwiegt. Bei teilweise kontrolliertem Asthma spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus. Diese begründet sich einerseits mit der Wirksamkeit der Therapiereskalation, andererseits mit der erfahrungsgemäß etwas geringeren Eintrittswahrscheinlichkeit von Schadensendpunkten. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass bei der Mehrzahl der Betroffenen der Nutzen überwiegt, sieht aber mehr Spielraum, insbesondere vor dem Hintergrund, dass bei teilweise kontrolliertem Asthma die Symptomatik geringer ist. Die Adhärenz und damit die Bereitschaft der Patient\*innen, den zusätzlichen therapeutischen Aufwand auch tatsächlich zu erbringen, ist dabei ausschlaggebend in der Entscheidungsfindung (siehe Kapitel 3 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung).

Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie wird konsensbasiert empfohlen, die Asthmakontrolle nach drei Monaten erneut zu überprüfen. Die Rationale für diese Empfehlung ist, dass der maximal erreichbare Effekt der Therapieanpassung unter Umständen erfahrungsgemäß erst nach diesem Zeitraum beurteilbar ist. Eine Ausnahme bildet die Initiierung der Therapie mit monoklonalen Antikörpern (siehe Empfehlung 4-36). Die Leitliniengruppe sieht



kein Schadenspotenzial, aber die Chance, die Therapiesteuerung bei Bedarf anzupassen und damit bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen. Dies begründet den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen 4-8 und 4-11 entsprechen guter klinischer Praxis. Die Formulierungen wurden auf Basis der 2. Auflage der NVL Asthma modifiziert. Sie spiegeln die klinische Einschätzung der Leitliniengruppe wider und wurden 2023 von dieser bestätigt. Die Empfehlungen 4-9 und 4-10 beruhen auf der Evidenz zur Wirksamkeit der Therapieeskalation (siehe jeweilige Evidenzdarstellung in Kapitel 4.8.1 Stufe 2 | ALLE ALTERSGRUPPEN, Kapitel 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE, Kapitel 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE, Kapitel 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE, Kapitel 4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE, Kapitel 4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE und Kapitel 4.8.8 Stufe 6 | KINDER UND JUGENDLICHE).

### 4.5.2 Therapiereduktion

Empfehlung	
<p><b>4-12   e   bestätigt 2024</b> Vor einer möglichen Reduktion der Therapie soll das Asthma für mindestens drei Monate kontrolliert sein.</p>	↑↑
<p><b>4-13   k   bestätigt 2024</b> Bei Patient*innen mit saisonalem Asthma sollte die Therapie an die saisonale Pollenexposition angepasst werden.</p>	↑
<p><b>4-14   k   bestätigt 2024</b> Patient*innen mit Asthma sollen darauf hingewiesen werden, dass jede Beendigung einer Langzeittherapie mit entweder oralen oder inhalativen Corticosteroiden eine mögliche Gefährdungssituation darstellt.</p>	↑↑
<p><b>4-15   k   bestätigt 2024</b> Wird eine Therapie mit Corticosteroiden oder monoklonalen Antikörpern abgesetzt, sollen Patient*innen engmaschig überwacht werden.</p>	↑↑
<p><b>4-16   k   neu 2024</b> Bei guter Asthmakontrolle unter Therapie mit einem Biologikum sollte zunächst eine hochdosierte ICS-Therapie, wenn möglich, reduziert werden.</p>	↑

### Rationale

Um eine Übertherapie zu vermeiden, ist es wichtig, die Asthmakontrolle in regelmäßigen Abständen zu überprüfen und die Therapie gegebenenfalls zu reduzieren. Die in der systematischen Recherche identifizierten Studien verwenden einen vierwöchigen Zeitraum ohne Exazerbationen bzw. mit stabiler ICS-Therapie als Voraussetzung für die Therapiereduktion. Das scheint der Leitliniengruppe unter Sicherheitsaspekten eher zu kurz, daher zieht sie diese Studien zwar als Evidenz für die Machbarkeit einer Therapiereduktion heran, formuliert aber konsensbasiert andere Zeitintervalle. Auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen empfehlen die Autor\*innen die Reduktion der Therapie erst nach einem mindestens dreimonatigen Zeitraum stabiler Asthmakontrolle (Empfehlung 4-12). Davon ausgenommen sind Patient\*innen mit saisonalem Asthma (Empfehlung 4-13). Hier orientiert sich die Therapie an der saisonalen Pollenexposition, sodass erfahrungsgemäß eine Reduktion bereits nach kürzeren Zeiträumen möglich wird. Da die Vermeidung einer Übertherapie im Kindesalter besonders relevant ist, kann gegebenenfalls versucht werden, die Therapie bereits nach zwei Monaten mit stabiler Asthmakontrolle zu reduzieren. Die Leitliniengruppe spricht auch hier konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

Setzen Patient\*innen Corticosteroide eigenmächtig ab, kann dies zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle und zu Exazerbationen führen.

Die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zum Absetzen von ICS ist von der Leitliniengruppe für diese Endpunkte als niedrig eingestuft worden. Da in den Studien jedoch keine Details zu entsprechenden Überwachungsintervallen berichtet wurden, und da auch keine Daten zum Absetzen von OCS identifiziert werden konnten, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert die Empfehlungen 4-14 und 4-15 aus. Um möglichen Schaden zu vermeiden, ist die Formulierung starker Empfehlungen hier gerechtfertigt. Das Absetzen von Corticosteroiden und monoklonalen Antikörpern erfordert eine engmaschige Überwachung durch die behandelnden Ärzt\*innen, um bei sich verschlechternder Asthmakontrolle die Therapie entsprechend anzupassen. Der Einsatz von OCS im Rahmen einer Exazerbation wird nicht als Langzeittherapie gewertet. Für die Reduktion von LABA oder anderen Langzeittherapeutika erachtet die Leitliniengruppe ein situatives und individualisiertes Vorgehen für sinnvoll.

Die neu formulierte konsensbasierte Empfehlung 4-16 zur Reduktion bezieht sich ausschließlich auf die in Stufe 4 (Erwachsene; siehe Abbildung 4) bzw. 5 (Kinder und Jugendliche; siehe Abbildung 5) empfohlenen Wirkstoffgruppen. Die Leitliniengruppe nimmt als Versorgungsproblem wahr, dass unter Biologika mit stabil guter Asthmakontrolle insbesondere ICS in hoher Dosis weitergegeben werden und spricht deshalb diese Empfehlung aus. Die Formulierung betont zudem die Notwendigkeit, von allen Bausteinen der medikamentösen Therapie prioritäreine hochdosierte ICS-Therapie zu reduzieren, bevor andere Medikationen angepasst werden. Dies bedeutet jedoch nicht, ICS komplett abzusetzen. Grundlage für die Empfehlungsformulierung sind die Schadensabwägungen im Hinblick auf die Plasmaspiegel (siehe Kapitel 4.4.3 Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide). Die Leitliniengruppe spricht eine Sollte-Empfehlung 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 aus. Zusätzlich weist sie darauf hin, dass falls noch eine OCS-Therapie besteht, die Reduktion der ICS nachrangig zu einer Reduktion bzw. dem Absetzen der OCS zu sehen ist. Eine weitere ICS-Reduktion auf die nächstniedrigere Dosierung kommt nach Einschätzung der Leitliniengruppe erst und nur dann infrage, wenn die Asthmakontrolle unter der bereits reduzierten ICS-Therapie nach weiteren 3 Monaten unverändert gut bleibt (siehe auch Empfehlung 4-13).

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und drei, in der systematischen Recherche zur Voraufgabe identifizierten, systematischen Übersichtsarbeiten zur Therapiereduktion von ICS [52–54], sowie auf ihren Ausführungen bezüglich der Sicherheitsaspekte zu ICS (siehe Kapitel 4.4.3 Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide).

### Evidenzbeschreibung

Gionfriddo et al. [52] untersuchten den Effekt der Reduktion einer kontinuierlichen ICS-Therapie zu einer intermittierenden im Vergleich zur Beibehaltung der ICS-Therapie bei Patient\*innen, die zuvor mindestens vier Wochen keine Exazerbationen aufwiesen. Hier errechnete sich ein relatives Risiko für Exazerbationen in einem Beobachtungszeitraum von sechs bis zehn Monaten von 1,32 ((95% KI 0,81; 2,16);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs,  $n = 377$ , Aussagesicherheit niedrig). Patient\*innen mit gleichbleibender ICS-Dosis berichteten von mehr Tagen mit adäquater Asthmakontrolle als Patient\*innen mit reduzierter Dosis (SMD 0,26 (95% KI 0,02; 0,49);  $I^2 = 22\%$ , 2 RCTs,  $n = 377$ , Aussagesicherheit niedrig), wobei die klinische Relevanz des Unterschiedes unklar ist. [52]

Hagan et al. [53] analysierten Exazerbationen nach ICS-Reduktion bei Patient\*innen nach vierwöchiger stabiler Dosierung. Im Gegensatz zu Gionfriddo et al. waren Exazerbationen in den vier Wochen vor der Intervention kein Ausschlusskriterium [52,53]. Innerhalb einer durchschnittlichen Studiendauer von 22 Wochen erlitten Patient\*innen mit beibehaltener ICS-Dosis 0,17 Exazerbationen und Patient\*innen mit reduzierter Dosis 0,21. Die gepoolte absolute Risikodifferenz war 0,02 ((95% KI 0,02; 0,07);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 884$ , Aussagesicherheit sehr niedrig). Asthmasymptome und asthmabezogene Lebensqualität unterschieden sich nicht bedeutsam zwischen den Gruppen. Die standardisierte mittlere Zunahme der Asthmasymptomatik bei denjenigen, die ICS reduzierten, betrug 0,01 ((95% KI -0,26; 0,28);  $I^2 = 70\%$ , 5 RCTs,  $n = 837$ , Aussagesicherheit sehr niedrig). Der mittlere Unterschied in der asthmaspezifischen Lebensqualität betrug -0,05 ((95% KI -0,30; 0,21);  $I^2 = 38\%$ ; Aussagesicherheit n.a.). Limitierend ist unter anderem anzumerken, dass unklar ist, wie die Asthmasymptome in den Studien erhoben wurden. Die Einschätzung der Aussagesicherheit für den Endpunkt Lebensqualität war nicht möglich, da nicht ersichtlich war, welche Studien in die Metaanalyse einbezogen wurden. [53]

Rank et al. [54] fokussierten auf das Risiko für Exazerbationen nach Absetzen eines niedrig dosierten ICS bei zuvor vierwöchiger stabiler ICS-Therapie. Nach dem Absetzen von ICS waren Exazerbationen etwas häufiger als bei unveränderter Therapie (0,16 vs. 0,38; absolute RD 0,23 (95% KI 0,16; 0,30);  $I^2 = 44\%$ , 7 RCTs,  $n = 1\,040$ , Aussagesicherheit niedrig). Auch die Asthmasymptome waren bei Patient\*innen, die die Therapie absetzten, verstärkt.

Der mittlere standardisierte Asthmasymptom-Score erhöhte sich um 0,43 ((95% KI 0,28; 0,58); I<sup>2</sup> = 0%, 5 RCTs, n = 718; Aussagesicherheit niedrig). [54]

## 4.6 Bedarfstherapie | ALLE ALTERSGRUPPEN

Empfehlung	
<p><b>4-17   ERWACHSENE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei erwachsenen Patient*innen soll in jeder Therapiestufe ein Bedarfsmedikament (SABA oder Fixkombination aus ICS und Formoterol) eingesetzt werden, um akut auftretende Symptome zu behandeln.</p>	↑↑
<p><b>4-18   KINDER UND JUGENDLICHE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen soll in jeder Therapiestufe ein Bedarfsmedikament eingesetzt werden, um akut auftretende Symptome zu behandeln.</p> <p>Anstelle der gebräuchlichen Bedarfstherapie mit einem SABA, ergibt sich für Jugendliche ab 12 Jahren unter speziellen Voraussetzungen (siehe Abbildung 5) auch die Möglichkeit der Anwendung einer Fixkombination aus ICS und Formoterol.</p>	↑↑

### Rationale

Für den Einsatz von kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika als Bedarfsmedikament konnte in der systematischen Recherche keine hochwertige Evidenz identifiziert werden. Die Anwendung von SABA ist breit implementiert, sodass von der Leitliniengruppe zu dieser Fragestellung keine neueren RCTs bzw. Metaanalysen erwartet werden. Gestützt wird die Formulierung einer starken Empfehlung auch dadurch, dass in vielen systematischen Übersichtsarbeiten SABA als Bedarfsmedikation Einschlusskriterium war.

Auch wenn die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz als moderat bis niedrig eingeschätzt wird (hohes Verzerrungsrisiko bei jedoch zumeist ausreichender Präzision sowie guter Übertragbarkeit der Ergebnisse auf erwachsene Menschen mit Asthma (Direktheit)) schließt die Leitliniengruppe die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 als Alternative zu SABA in die Empfehlung ein. Insbesondere für Patient\*innen, die mit SABA allein nicht ausreichend kontrolliert, aber für eine ICS-Langzeittherapie nicht adhärent genug sind, wird hier ein Nutzen gesehen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass es häufig Patient\*innen gibt, die das SABA mehr als zweimal pro Woche inhalieren, ohne dies zu kommunizieren. Anhand der Häufigkeit der Verschreibungen könnte dies auffallen und die Langzeittherapie mit ICS initiiert werden. Hier berichtet die Leitliniengruppe jedoch von Problemen in der Versorgung: Die Initiierung der ICS-Langzeittherapie sei teilweise deshalb problematisch, weil bei einigen Patient\*innen eine geringe Adhärenz zur regelmäßigen Anwendung von ICS bestehe. Daher sieht die Leitliniengruppe in Stufe 1 den Vorteil für die Fixkombination, diese Patient\*innen direkt mit ICS zu versorgen. Auch kann vermieden werden, dass durch den unkontrollierten und nicht ausreichend berichteten Gebrauch von SABA als Bedarfstherapie in Stufe 1 die eigentlich notwendige Therapieintensivierung (Initiierung einer Dauertherapie mit ICS) verschleiert wird.

Da Patient\*innen unter 18 Jahren in den Daten kaum abgebildet werden (Indirektheit), wird die Aussagesicherheit der Evidenz für diese Gruppe als niedrig eingeschätzt. Dennoch entscheidet sich die Leitliniengruppe, die Ergebnisse indirekt zu nutzen und auch für Jugendliche ab 12 Jahren die Fixkombination als Option zu empfehlen. Aus ihrer Erfahrung ist die Adhärenz zur regelmäßigen Inhalation von ICS bei Jugendlichen besonders schwach. Da der häufige Gebrauch von SABA die Symptome des Asthmas kaschiert, ohne die Entzündung zu behandeln, erhöht sich das Risiko für Exazerbationen. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 unter bestimmten Voraussetzungen auch bei Jugendlichen (siehe Abbildung 5).

Wenn sichergestellt werden kann, dass Patient\*innen mit SABA allein gut kontrolliert sind und sie dies nicht häufiger als zweimal pro Woche anwenden (siehe Empfehlung 4-19), ist die Anwendung der Fixkombination aus Sicht der Leitliniengruppe nicht vorteilhaft. Darüber hinaus weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 nicht notwendig ist, wenn Patient\*innen bereits

hier als Ausnahme in begründeten Fällen eine Langzeittherapie mit einem niedrig dosierten ICS erhalten (siehe Abbildung 4).

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 und 2, sowie der themenübergreifenden systematischen Recherche. Die Recherchen wurden für die vorliegende Version der NVL Asthma aktualisiert.

### Evidenzbeschreibung

Die Evidenzbeschreibungen zu den einzelnen Wirkstoffen bzw. zu den Fixkombinationen finden sich in den folgenden Abschnitten.

#### 4.6.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

##### Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten zur Anwendung von SABA identifiziert. Eine selektiv eingebrachte Kohortenstudie [73] stützt die Aussage der Leitliniengruppe, dass ein häufiger Gebrauch von SABA das Risiko für Exazerbationen erhöhen kann.

In der SABINA Junior-Studie [73] wurden Daten von insgesamt 219 561 Kindern und Jugendlichen ausgewertet. Die Nutzung von  $\geq 3$  Dosis-Behältern eines SABA-Sprays (hoher Gebrauch) während des Follow-Up-Zeitraumes von einem Jahr war mit einem erhöhten Auftreten von Exazerbationen, welche einen Krankenhausaufenthalt, einen Besuch in der Notaufnahme oder eine OCS-Therapie zur Folge hatten, assoziiert. Die Inzidenz Rate Ratio betrug hier in der Altersgruppe der 0- bis 5-Jährigen 1,35 (95% KI 1,29; 1,42), bei den 6-11-Jährigen 1,22 (95% KI 1,15; 1,29) und bei den Jugendlichen ab 12 Jahren 1,26 (95% KI 1,19; 1,34). Zudem war diese Assoziation stärker bei Patient\*innen ohne atopische Erkrankungen ausgeprägt (32%-44% erhöhtes Risiko gegenüber 14%-21% bei Patient\*innen mit atopischen Erkrankungen in allen Gruppen). Die methodische Qualität dieser Studie wurde als gut bewertet; zu beachten ist jedoch der potenzielle Einfluss des pharmazeutischen Sponsors auf die gesamte Durchführung. Die große Fallzahl und enge Konfidenzintervalle deuten eine gute Präzision an, auch die Direktheit ist als ausreichend bewertet. [73]

#### 4.6.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 1

##### Evidenzbeschreibung

Nach Beendigung der systematischen Recherche für die Vorversion zur Wirksamkeit und Sicherheit der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 und 2 wurde eine randomisiert kontrollierte, jedoch nicht verblindete Studie veröffentlicht [74]. In der aktuell durchgeführten Update-Recherche konnte diese ebenfalls identifiziert werden. Eingeschlossen wurden Patient\*innen mit mildem Asthma ab 18 Jahren, deren einzige Therapie der vorherigen drei Monate aus SABA bestand. Diese sollte in den letzten 4 Wochen durchschnittlich nicht häufiger als zweimal pro Tag angewandt worden sein. Die Randomisierung erfolgte zu den drei Gruppen Albuterol (= Salbutamol) bedarfsorientiert, freie Kombination aus Budesonid als Langzeittherapie plus Albuterol bei Bedarf sowie der ausschließlich bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus Budesonid und Formoterol. Die relative Rate der Exazerbationen pro Patient\*in pro Jahr war bei Anwendung der Fixkombination geringer als unter Albuterol allein (absolute Rate 0,195 vs. 0,400; relative Rate 0,49 (95% KI 0,33; 0,72)). Im Vergleich zwischen der Fixkombination und der freien Kombination errechnete sich kein signifikanter Unterschied für die relative Rate von Exazerbationen pro Patient\*in pro Jahr (absolute Rate 0,195 vs. 0,175; relative Rate 1,12 (95% KI 0,70; 1,79)). Patient\*innen mit mindestens einer unerwünschten Wirkung waren in der Gruppe der freien Kombination am häufigsten, (n = 190 (83,7%); Albuterol allein: n = 185 (81,9%), Fixkombination n = 174 (78,4%)). Patient\*innen mit mindestens einer schweren unerwünschten Wirkung wurden am häufigsten in der Gruppe der Fixkombination identifiziert (n = 13 (5,9%), freie Kombination: n = 7 (3,1%), Albuterol allein: n = 6 (2,7%)). [74] In der methodischen Bewertung wird ein hohes Risiko für Performance Bias und ein unklares Risiko in den Kategorien Detection, Attrition und Reporting Bias gesehen.

Die Evidenzlage zur bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol als neues Konzept der Langzeittherapie wird im Kapitel 4.8.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 2 erläutert.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Das nicht verblindete Studiendesign der Novel START-Studie [74] erscheint der Leitliniengruppe hilfreich, um die Population abzubilden, für die das in der Rationale beschriebene Versorgungsproblem vorliegt. Da diese Patientengruppe nicht immer eindeutig identifiziert werden kann, empfiehlt die Leitliniengruppe die Anwendung der Fixkombination in Stufe 1. Die unter Umständen entstehende Übertherapie derer, die auch mit SABA allein kontrolliert gewesen wären, nimmt sie in Kauf.

### Hinweis zum Off-Label-Use

Empfehlungen oder Angaben, die möglicherweise Off-Label-Use beinhalten, sind in der NVL nicht gesondert gekennzeichnet. Da es sich bei der ausschließlich bedarfsorientierten Anwendung von ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 jedoch um ein neues Therapiekonzept handelt, weist die Leitliniengruppe an dieser Stelle als Ausnahme darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Aktualisierung der NVL Asthma (Version 5) keine Zulassungserweiterung für diese Indikation in Deutschland oder im EU-Ausland identifiziert wurde (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use).

Bei der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination in Stufe 1 ist es wichtig, die jeweilige Tageshöchstdosis des ICS bzw. des Formoterols nicht zu überschreiten.

## 4.6.3 Fixkombination aus ICS und Formoterol wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur Fixkombination aus ICS und Formoterol auf den Endpunkt Exazerbation als moderat bis hoch ein. Basierend auf diesen Daten, sowie nach Analyse der Routedaten und der klinischen Erfahrung spricht die Leitliniengruppe in den medikamentösen Stufenschemata eine Empfehlung für die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS und Formoterol aus, wenn diese gleichzeitig die Langzeittherapie der Patient\*innen darstellt (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Die Fixkombination hat den Vorteil, dass eine versehentliche Monotherapie mit Formoterol und Verwechslungen der Inhalationssysteme verhindert werden. Die Leitliniengruppe gibt dabei jedoch zu bedenken, dass Patient\*innen durch die Anwendung einer Fixkombination als Bedarfsmedikation in den Stufen 3 bis 5 bei Erwachsenen bzw. 4 bis 6 bei Jugendlichen unter Umständen höheren ICS-Dosen pro Tag ausgesetzt sind, als wenn sie ein SABA als Bedarfsmedikament nutzen. Darüber hinaus ist bei höher dosierten Kombinationspräparaten aus ICS und Formoterol die Tageshöchstdosis von Formoterol zu beachten und der Patient oder die Patientin bei der bedarfsorientierten Anwendung darauf hinzuweisen.

### Evidenzbeschreibung

Zum Einsatz der Fixkombination aus ICS plus Formoterol als Bedarfsmedikation, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt, wurden in der systematischen Recherche zur Vorversion mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse teilweise nur indirekt als Empfehlungsbegründung herangezogen werden können, da Interventions- und Kontrollgruppen unterschiedliche Langzeittherapien erhielten. Deshalb können die in den Interventionsgruppen beobachteten Effekte nicht sicher nur auf die Verwendung der Fixkombination als Bedarfstherapie zurückgeführt werden.

Kew et al. [75] verglichen die Fixkombination Formoterol und Budesonid als Langzeit- und Bedarfstherapie (Interventionsgruppe) mit einer Fixkombination aus einem höher dosierten ICS plus LABA bei zusätzlicher Bedarfstherapie mit einem SABA. Untersucht wurden Jugendliche und Erwachsene. Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten, traten in der Interventionsgruppe seltener auf (8/100 vs. 10/100; OR 0,75 (95% KI 0,65; 0,87);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs,  $n = 9\,096$ , Aussagesicherheit hoch). Auch die Anzahl der Patient\*innen mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder das Aufsuchen einer Notaufnahme nach sich zog, war in der Interventionsgruppe seltener (4/100 vs. 5/100; OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,90);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 7\,768$ , 3 RCTs, Aussagesicherheit hoch). Die Lebensqualität verbesserte sich in der Interventionsgruppe signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. In den Gruppen traten ähnlich viele schwere unerwünschte Wirkungen auf. [75]

Cates et al. [76] verglichen die Fixkombination Formoterol und Budesonid, die als Langzeit- und Bedarfstherapie fungiert (Interventionsgruppe) mit einer ICS-Monotherapie und separater Bedarfsmedikation. Das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten, war bei Jugendlichen und Erwachsenen in der Interventionsgruppe geringer (107/1000 vs. 181/1000; OR 0,54 (95% KI 0,45; 0,64);  $I^2 = 7\%$ , 4 RCTs, Aussagesicherheit hoch). Schwere unerwünschte Wirkungen unterschieden sich nicht signifikant. [76]



In einem weiteren Cochrane-Review von Cates et al. [77] wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Fixkombination aus Formoterol und Budesonid als Bedarfsmedikation (Interventionsgruppe) mit einer Bedarfsmedikation aus Terbutalin verglichen. Die Langzeittherapie bestand in beiden Gruppen aus einer Kombination von ICS und LABA. Erwachsene wiesen in der Interventionsgruppe ein geringeres Risiko für Exazerbationen auf, die eine Behandlung mit OCS benötigen (OR 0,54 (95% KI 0,44; 0,65);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs,  $n = 3\,838$ , Aussagesicherheit moderat). Die Anzahl schwerer unerwünschter Wirkungen und Todesfälle unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Kinder hatten ein geringeres Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen, wenn sie die Fixkombination als Bedarfsmedikation erhielten (OR 0,11 (95% KI 0,02; 0,48); 1 RCT,  $n = 235$ , Aussagesicherheit niedrig). [77]

Formoterol besitzt bei raschem Wirkungseintritt eine lange Wirksamkeit. Die Leitliniengruppe empfiehlt diesen Wirkstoff jedoch nicht mehr als Mono-Bedarfsmedikament. Grundlage für diese Entscheidung sind die Ergebnisse der Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [69], seit deren Bewertung durch die FDA von der Monotherapie mit langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika abgeraten wird [70] (siehe Empfehlung 4-6).

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) zeigen, dass etwas weniger als die Hälfte (43%) der Patient\*innen, die eine Fixkombination aus einem ICS und Formoterol erhielten, zusätzlich ein SABA erhielten [71]. Bei den anderen Patient\*innen wird vermutet, dass sie die Fixkombination auch als Bedarfsmedikation verwenden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Patient\*innen vor und/oder nach dem betrachteten Analysezeitraum ein SABA erhalten haben.

### 4.6.4 Fixkombination aus kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika und ICS

#### Grundlage und Evidenzbeschreibung

Für die bedarfsorientierte Anwendung einer Fixkombination aus einem SABA und ICS in Stufe 1 konnten in der systematischen Update-Recherche keine RCT identifiziert werden. Diese werden daher in den medikamentösen Stufenschemata der aktuellen Version der NVL nicht als weitere medikamentöse Therapieoption aufgeführt.

### 4.6.5 Ipratropiumbromid

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt zwar die Aussagesicherheit der Evidenz zu Ipratropium als moderat, die Stärke des Effektes jedoch als nicht ausreichend ein, um eine Kombinationstherapie aus SABA und einer kurzwirkenden anticholinergen Substanz bei Erwachsenen zu empfehlen. Auch das vermehrte Auftreten unerwünschter Wirkungen unter der Kombinationstherapie spricht nach Einschätzung der Leitliniengruppe gegen eine Empfehlungsformulierung.

Basierend auf der eher schwachen Evidenz mit stark variierender allgemeiner Aussagesicherheit sieht die Leitliniengruppe eine Indikation für Ipratropiumbromid als Zusatz oder Alternative zu SABA als Bedarfsmedikation für Kinder und Jugendliche nur, wenn Kontraindikationen gegen SABA vorliegen bzw. relevante unerwünschte Wirkungen während der Therapie auftreten (siehe Abbildung 5).

#### Grundlage und Evidenzbeschreibung

In einer strukturierten Suche wurde ein Cochrane-Review [78] identifiziert, der die Anwendung von SABA mit der Kombinationstherapie aus SABA und anticholinergen Substanzen bei Erwachsenen verglich. Einschlusskriterium waren stattgehabte Exazerbationen, die eine Vorstellung in einer Notaufnahme erforderlich machten. Unter der Kombinationstherapie war das Risiko für Hospitalisierungen geringer (65/1 000 vs. 231/1 000; RR 0,72 (95% KI 0,59; 0,87);  $I^2 = 12\%$ , 16 Studien,  $n = 2\,120$ , Aussagesicherheit moderat), jedoch das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöht (OR 2,03 (95% KI 1,28; 3,20);  $I^2 = 14\%$ , 11 Studien,  $n = 1\,392$ , Aussagesicherheit moderat). [78]

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die ausschließlich Kinder und Jugendliche betrachteten [79–81]. Eine untersuchte nur Patient\*innen im Krankenhaussetting [79].

Eine systematische Übersichtsarbeit [80] evaluierte die Wirksamkeit von Anticholinergika in Kombination mit SABA im Vergleich zu SABA allein in der Initialtherapie des akuten Asthmas bei Kindern ab einem Alter von 18 Monaten. In 19 der 20 eingeschlossenen Studien war Ipratropiumbromid das verwendete Anticholinergikum. In einer Studie mit 44 Teilnehmenden wurde Atropin-Sulfat untersucht. Krankenhausaufnahmen aufgrund akuter Exazerbationen waren bei Anwendung der Kombinationstherapie seltener als mit SABA allein (17% vs. 23%, RR 0,73 (95% KI 0,63; 0,85);  $I^2 = 0\%$ , 19 RCTs,  $n = 2\,497$ , Aussagesicherheit hoch). Für ein erneutes Aufsuchen einer Notaufnahme sowie

die Nebenwirkung Erbrechen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert. Tremor und Übelkeit waren in der Gruppe seltener, die die Kombinationstherapie erhielt. [80]

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit [81] verglich bei Kindern mit akutem Asthma ab zwei Jahren drei Therapien: Anticholinergika allein, SABA allein oder SABA kombiniert mit einem Anticholinergikum. Vier der sechs identifizierten Primärstudien verwendeten Ipratropiumbromid, eine Oxitropiumbromid und eine Atropin. Ein Pooling konnte nur für die Endpunkte Hospitalisierung und Behandlungsversagen erfolgen, da die identifizierten Primärstudien heterogen in der Methodik waren. Im Vergleich der Therapieverfahren trat ein Behandlungsversagen jeweils häufiger auf, wenn das Anticholinergikum allein als Bedarfstherapie angewendet wurde. Die Häufigkeit von Hospitalisierungen unterschied sich nicht signifikant. Die Aussagesicherheit der Evidenz ist wegen des häufig hohen Verzerrungsrisikos, der Heterogenität und der fehlenden Präzision als niedrig bis sehr niedrig einzustufen. [81]

## 4.7 Initiierung der Langzeittherapie

Empfehlung	
<p><b>4-19   ERWACHSENE   k   bestätigt 2024</b> Wird ein SABA von erwachsenen Patient*innen mehr als zweimal wöchentlich angewandt, soll eine antientzündliche Therapie begonnen werden.</p>	↑↑
<p><b>4-20   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b> Bei Kindern und Jugendlichen soll die medikamentöse Langzeittherapie so begonnen und angepasst werden, dass alle Alltagsaktivitäten ohne Bedarfsmedikation möglich sind.</p>	↑↑

### Rationale

Evidenz, die bestimmte Cut-Off-Werte zur Therapiesteuerung untersucht, wurde in den systematischen Recherchen nicht identifiziert. Die Leitliniengruppe weist auf folgendes Problem im Versorgungsalltag hin: Im klinischen Alltag stellen sich häufig Patient\*innen vor, die einen hohen Verbrauch einer Bedarfsmedikation aufweisen, ohne eine antientzündliche Langzeittherapie zu erhalten. Dieser Zustand spiegelt lediglich eine vermeintliche Symptomkontrolle wider, die ohne eine antientzündliche Therapie das Risiko für akute Exazerbationen erhöht. Bei erwachsenen Patient\*innen empfiehlt die Leitliniengruppe daher konsensbasiert, die Langzeittherapie zu beginnen, sobald sie häufiger als zweimal in der Woche ein SABA anwenden (siehe auch Empfehlungen 4-3, 4-4 und 4-5).

Die bei Erwachsenen noch akzeptierte regelmäßige zweimal wöchentliche Anwendung eines Bedarfsmedikaments ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Kindern und Jugendlichen problematisch, weil diese als vulnerablere Gruppe gesehen werden. Sie empfiehlt konsensbasiert die Initiierung der Langzeittherapie bereits früher, nämlich, wenn Kinder und Jugendliche Bedarfsmedikation benötigen, um Alltagsaktivitäten ohne Asthmasymptome zu bewältigen.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Die Auswertung von Routinedaten durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) [71] zeigte, dass in den Jahren 2014 und 2015 der überwiegende Anteil (76%) der Patient\*innen mit der Diagnose Asthma und asthmaspezifischer Medikation mindestens einmal im Jahr eine antientzündliche Therapie erhielt. Eine antientzündliche Dauertherapie erhielten aber nur 56% aller Patient\*innen mit entsprechender Indikation. [71]

Empfehlung	
<p><b>4-21   k   bestätigt 2024</b> Bei bisher unbehandelten Patient*innen mit Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas sollte die Therapie in der Regel auf Stufe 2 begonnen werden.</p>	↑
<p><b>4-22   k   bestätigt 2024</b> Bei bisher unbehandelten Patient*innen mit Kriterien eines unkontrollierten Asthmas sollte die Langzeittherapie mindestens auf Stufe 3 begonnen werden.</p>	↑

## Rationale

Die Empfehlungen 4-21 und 4-22 beruhen auf klinischer Erfahrung. Eine systematische Übersichtsarbeit, die sich explizit mit der Frage beschäftigt, ab welchem Grad der Asthmakontrolle welche Therapiestufe bei bisher unbehandelten Patient\*innen angewandt werden soll, wurde in der systematischen Recherche zur Voraufgabe nicht identifiziert. Daher spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert die obigen Empfehlungen aus. Die fehlende Evidenz begründet den abgeschwächten Empfehlungsgrad.

Erfahrungsbasiert geht die Leitliniengruppe davon aus, dass meist eine mitteldosierte ICS-Gabe oder eine Kombination aus niedrigdosiertem ICS und eines weiteren Medikamentes (Erwachsene) nötig sind, um eine Asthmakontrolle zu erreichen. Nach 3 Monaten sollen die so initiierten Therapien dann noch einmal reevaluiert werden (siehe auch Empfehlungen 4-11 und 4-12).

Abweichend von der Empfehlung 4-21 macht die Leitliniengruppe auf eine Therapiealternative in begründeten Fällen in Stufe 1 bei Erwachsenen aufmerksam. Während in der 2. Auflage der NVL Asthma in Stufe 1 lediglich eine Bedarfstherapie empfohlen wurde, geht man inzwischen davon aus, dass die auch in Stufe 1 bestehende inflammatorische Komponente des Asthmas durch die Anwendung von niedrigdosierten ICS in Langzeittherapie behandelt werden kann (siehe Abbildung 4).

## 4.8 Langzeittherapie

### 4.8.1 Stufe 2 | ALLE ALTERSGRUPPEN

Empfehlung	
<p><b>4-23   ERWACHSENE   e   bestätigt 2024</b> Bei erwachsenen Patient*innen soll in Stufe 2 ein niedrigdosiertes ICS als Langzeittherapie oder die Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol als Bedarfstherapie empfohlen werden.</p>	↑↑
<p><b>4-24   KINDER UND JUGENDLICHE   e   bestätigt 2024</b> Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 2 bevorzugt ein niedrigdosiertes ICS empfohlen werden.</p>	↑↑
<p><b>4-25   PATIENT*INNEN AB 15 JAHREN   e   bestätigt 2024</b> Die Monotherapie mit Montelukast soll bei Patient*innen ab einem Alter von 15 Jahren nicht eingesetzt werden, es sei denn die Patient*innen sind nicht in der Lage, ICS zu inhalieren oder es treten inakzeptable Nebenwirkungen unter ICS auf.</p>	↓↓

## Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zum Effekt von niedrigdosiertem ICS als Langzeittherapie auf patientenrelevante Endpunkte wie Exazerbationen und unerwünschte Wirkungen als moderat ein. Basierend auf den identifizierten Daten sieht die Leitliniengruppe für alle Altersgruppen eine Überlegenheit der ICS-Monotherapie gegenüber Leukotrienrezeptorantagonisten und spricht daher starke Empfehlungen aus. Insbesondere für den Endpunkt Exazerbationen sieht sie bei moderater Aussagesicherheit der Evidenz sowohl bei den Kindern und Jugendlichen als auch bei den Erwachsenen einen Vorteil für die ICS-Monotherapie im Vergleich zu LTRA. Dies wird auch so in den Stufenschemata (Abbildung 4 und Abbildung 5) dargestellt. Die Leitliniengruppe empfiehlt zudem eine niedrig dosierte kontinuierliche ICS-Anwendung in Stufe 2, um das Ziel einer kontinuierlichen antiinflammatorischen Wirkung zu erreichen.

Die bedarfsorientierte Fixkombination ist eine Alternative für Menschen, die eine Dauertherapie mit niedrigdosiertem ICS ablehnen bzw. nicht ausreichend adhären sind. Für erwachsene Patient\*innen sieht die Leitliniengruppe in der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 daher eine Therapieoption, wenn der mit einer regelmäßigen Therapie verbundenen Aufwand höher bewertet wird als eine maximale Symptomkontrolle. Zu der Entscheidung haben unter anderem die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination hinsichtlich der Endpunkte Exazerbationsrate (Aussagesicherheit niedrig) und Auftreten unerwünschter Wirkungen (Aussagesicherheit: moderat) beigetragen. Auch die in den



Einzelstudien beschriebenen möglichen Einsparungen in der täglichen ICS-Dosis werden von der Leitliniengruppe als Begründung herangezogen, da sich hierdurch potenzielle ICS-bezogene Nebenwirkungen verringern lassen können.

Da in der aktuell vorhandenen Evidenz keine Subgruppenanalysen speziell für die Gruppe der Kinder bzw. Jugendlichen durchgeführt wurde, nutzt die Leitliniengruppe die Ergebnisse der Studien daher als indirekte Evidenz. Sie sieht bei Jugendlichen insbesondere ein Problem mit fehlender Adhärenz zur Langzeittherapie und schätzt die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination daher als mögliche Alternative in solchen begründeten Fällen zum Schutz vor zukünftigen Exazerbationen. Im Stufenschema für Kinder und Jugendliche (siehe Abbildung 5) wird aus diesem Grund in Stufe 2 die niedrigdosierte ICS-Gabe bevorzugt dargestellt; die Fixkombination als Alternative in begründeten Fällen.

Bei Patient\*innen ab einem Alter von 15 Jahren wird für die LTRA-Monotherapie eine starke Negativ-Empfehlung ausgesprochen. Auf Basis der Evidenz, der Nutzen-Schaden-Abwägung (mögliches Auftreten neuropsychiatrischer Symptome) sowie der Analyse der Routinedaten, stellt die LTRA-Monotherapie für die Leitliniengruppe nur eine nachrangige Therapiealternative in begründeten Fällen dar, wenn Kontraindikationen gegen ICS vorliegen oder schwere unerwünschte Wirkungen unter der Therapie mit ICS auftreten.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen zur Anwendung von ICS niedrigdosiert bei Patient\*innen aller Altersgruppen in Stufe 2 beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der in der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion sowie zur aktuellen Auflage identifizierten Evidenz [46,65,82,83]. Auch die internationale Leitlinie GINA empfiehlt in der Auflage 2019 diese Therapiestrategie als Option in Stufe 2 [84]. Die Empfehlung 4-25 wurde auf Basis der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [65,85] und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe erarbeitet. Für das Therapiekonzept der ausschließlich bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 wurde für die Vorversion eine systematische Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt und für die aktuelle Version ein Update realisiert.

#### 4.8.1.1 Monotherapie

##### Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche wurde keine aktuelle Übersichtsarbeit gefunden, die die ICS-Monotherapie mit Placebo vergleicht. Ein systematischer Review [65], der ICS mit Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) – jeweils in Monotherapie – verglich, zeigte für die Anwendung von LTRA ein erhöhtes relatives Risiko für Exazerbationen bei Kindern (160/850 vs. 108/812, RR 1,35 (95% KI 0,99; 1,86);  $I^2 = 43\%$ , 6 RCTs,  $n = 1\ 662$ , Aussagesicherheit moderat) und bei Erwachsenen (172/2184 vs. 96/2231, RR 1,61 (95% KI 1,12; 2,31);  $I^2 = 41\%$ , 15 RCTs,  $n = 4\ 415$ , Aussagesicherheit moderat). Auch für die Endpunkte Symptome tagsüber, Lebensqualität und Asthmakontrolltage war die ICS-Monotherapie der LTRA-Monotherapie zu den meisten Evaluationszeitpunkten überlegen. Lediglich für den Endpunkt Symptome tagsüber wurde in den ersten 36 bis 52 Wochen in zwei pädiatrischen Studien kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich gefunden (SMD 0,16 (95% KI -0,02; 0,34);  $I^2 = 17\%$ , 2 RCTs,  $n = 582$ , Aussagesicherheit niedrig). Auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschieden sich nicht (1358/3985 vs. 1245/3833, RR 1,00 (95% KI 0,95; 1,05);  $I^2 = 21\%$ , 22 RCTs,  $n = 7\ 818$ , Aussagesicherheit moderat). [65]

Eine systematische Übersichtsarbeit [85] verglich Montelukast als Monotherapie mit Placebo bei Erwachsenen mit chronischem Asthma. Das Risiko für Exazerbationen war unter Montelukast geringer (OR 0,54 (95% KI 0,39; 0,74); NNT 13 (95% KI 8; 29); 3 RCTs,  $n = 1\ 343$ , Aussagesicherheit moderat). Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war ähnlich. [85]

Ergänzend wurden in der systematischen Recherche zur Voraufgabe zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die eine intermittierende Anwendung von ICS bei persistierendem Asthma analysieren [46,82].

Chong et al. [82] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der intermittierenden Anwendung von ICS im Vergleich zu Placebo. Die intermittierende Nutzung von ICS führte bei der Diagnose eines milden persistierenden Asthmas bei älteren Kindern (25/71 vs. 36/74, OR 0,57 (95% KI 0,29; 1,12); 1 RCT,  $n = 145$ , Aussagesicherheit niedrig) und Erwachsenen (0/122 vs. 4/188, OR 0,10 (95% KI 0,01; 1,95); 1 RCT,  $n = 240$ , Aussagesicherheit niedrig) zu einer nicht signifikanten Reduktion des Risikos, eine oder mehrere Exazerbationen zu erleiden, die OCS erfordern. Das Risiko verminderte sich nur bei Vorschulkindern mit "Wheezing episodes" signifikant (76/294 vs. 85/196, OR 0,48 (95% KI 0,31; 0,73);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs,  $n = 490$ , Aussagesicherheit moderat). Hinsichtlich schwerer

unerwünschter Effekte gab es keine signifikanten Unterschiede bei gemeinsamer Auswertung von Jugendlichen und Erwachsenen (1/193 vs. 1/192, OR 1,00 (95% KI 0,14; 7,25);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs,  $n = 385$ , Aussagesicherheit moderat). Bezüglich des Auftretens von Symptomen, unerwünschten Wirkungen und Hospitalisierungen kann anhand der vorliegenden Evidenz keine Aussage getroffen werden. [82]

Chauhan et al. [46] verglichen in einer systematischen Übersichtsarbeit eine tägliche mit einer intermittierenden, bzw. bedarfsweisen ICS-Anwendung bei Kindern und Erwachsenen. Weder die Anzahl der Patient\*innen mit einer oder mehreren Exazerbationen, die die Gabe von OCS erforderten (120/628 vs. 106/576, OR 1,07 (95% KI 0,87; 1,32);  $I^2 = 0\%$ , 7 RCTs,  $n = 1\,204$ , Aussagesicherheit niedrig) noch das Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Effekte (10/555 vs. 7/500, OR 0,82 (95% KI 0,33; 2,03);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 1\,055$ , Aussagesicherheit niedrig) unterschied sich signifikant im Gruppenvergleich. Ein Vorteil der kontinuierlichen ICS-Gabe zeigte sich hinsichtlich des Anteils symptomfreier Tage (SMD -0,15 (95% KI -0,28; -0,03);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 984$ , Aussagesicherheit moderat) und des Unterschiedes der Asthmakontrolltage von Therapiebeginn bis zur Endpunktevaluation (MD -7% Tage (95% KI -14%; -1%);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 214$ , Aussagesicherheit moderat). Ein signifikanter Unterschied zugunsten der Anwendung intermittierender ICS ergab sich bei der Betrachtung der Größenentwicklung nach 44 bis 52 Wochen (MD 0,41 cm (95% KI 0,13; 0,69);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs,  $n = 532$ , Aussagesicherheit moderat). [46]

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

In einer Drug Safety Mail wird darauf hingewiesen, dass bei Anwendung von Montelukast neuropsychiatrische Symptome – unter Umständen auch erst verzögert – auftreten können [86]. Aufgetreten seien z. B. Schlafstörungen, Depression und Agitiertheit (Häufigkeit: gelegentlich), Störungen von Aufmerksamkeit und Gedächtnis (selten), Halluzinationen und Suizidalität sowie Sprechstörungen (sehr selten). Stottern wurde vor allem bei Kindern unter fünf Jahren und kurz nach Beginn der Behandlung beschrieben. Darüber hinaus wurden Zwangssymptome – in der Regel nach längerer Behandlungsdauer – berichtet. [86]

Die Routinedatenauswertung durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) ergab, dass nur wenige Patient\*innen über 15 Jahre (0,17%) eine Monotherapie mit Montelukast erhielten [71].

#### 4.8.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 2

##### Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche zur Voraufgabe wurden zwei Nichtunterlegenheitsstudien [49,50] identifiziert, die die ausschließlich bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus niedrigdosiertem Budesonid plus Formoterol bei Patient\*innen untersuchten, die eine Behandlung entsprechend der GINA-Stufe 2 benötigten. Patient\*innen mit mildem Asthma ab 12 Jahren wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht [49,50]. Ein in der systematischen Recherche zur Vorversion identifiziertes Studienprotokoll wurde im Nachgang als Vollpublikation veröffentlicht [87] und in die Evidenzsynthese eingeschlossen.

Eine für die aktuelle Version durchgeführte Update-Recherche zur Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol als Bedarfstherapie konnte keine weiteren neuen Studien identifizieren. Die Grundlage für diese Recherche bildete der vorab in der themenübergreifenden systematischen Recherche identifizierte Cochrane-Review [83]. Dieser fasst die in der Vorversion bereits identifizierten Studien zusammen.

Der RCT SYGMA I [49] prüfte unter anderem die Nichtunterlegenheit der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination gegenüber der freien Kombination aus Budesonid (Langzeittherapie) plus Terbutalin (Bedarfstherapie) bei 2 559 Patient\*innen. Die Grenze wurde prädefiniert ( $\geq 0,8$  für die untere Grenze des zweiseitigen Konfidenzintervalles). Die Nichtunterlegenheit der bedarfsorientierten Fixkombination gegenüber der freien Kombination aus Budesonid plus Terbutalin hinsichtlich des Endpunktes „well controlled asthma weeks“ wurde in der Studie nicht erreicht (34,4% vs. 44,4%; OR 0,64 (95% KI 0,57; 0,73)). Die jährliche Exazerbationsrate unterschied sich im Vergleich der Gruppen nicht signifikant. Die mediane tägliche ICS-Dosis war in der Gruppe, die die Fixkombination erhielt, niedriger (57  $\mu\text{g}$  vs. 340  $\mu\text{g}$ ). Unerwünschte Effekte traten ähnlich häufig auf (Fixkombination: 38,0% vs. freie Kombination: 39,9%). [49] Das Risiko für Attrition und Reporting Bias wird als hoch eingestuft, da keine Intention-to-treat-Analyse (ITT) durchgeführt wurde und die Ergebnisse anders berichtet wurden, als im Protokoll zur Studie geplant.

Der RCT SYGMA II [50] prüfte bei 4 176 Patient\*innen eine Nicht-Unterlegenheit der bedarfsorientierten Anwendung der o. g. Fixkombination gegenüber der freien Kombination aus Budesonid (Langzeittherapie) plus Terbutalin (Bedarfstherapie) für den primären Endpunkt „jährliche Rate schwerer Exazerbationen“. Die Grenze wurde prädefiniert ( $< 1,2$  für die obere Grenze des einseitigen Konfidenzintervalles). Die jährliche Rate schwerer Exazerbationen

war in der Interventionsgruppe (Fixkombination) ähnlich häufig wie in der Kontrollgruppe (freie Kombination) (0,11 (95% KI 0,10; 0,13) vs. 0,12 (95% KI 0,10; 0,14)). Damit ist die prädefinierte Nicht-Unterlegenheit erfüllt (relative Risk Ratio 0,97 (einseitige obere 95%-Konfidenzgrenze: 1,16)). Die Asthmakontrolle verschlechterte sich in beiden Gruppen, wobei die Verschlechterung in der Gruppe der mit der Fixkombination behandelten Patient\*innen geringer ausfiel (MD 0,11 units (95% KI 0,07; 0,15)). Die mediane tägliche ICS-Dosis war unter der bedarfsorientierten Fixkombination niedriger als in der Kontrollgruppe (66 µg vs. 267 µg). Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. In beiden Gruppen gab es einen Todesfall, wobei der in der Gruppe der freien Kombination als asthmabezogen klassifiziert wurde. [50] Auch in dieser Studie wurde keine ITT-Analyse durchgeführt. Zudem wurde die Auswertung der Studie während des Verlaufes modifiziert: Der ursprünglich geplante Nachweis der Überlegenheit der Fixkombination wurde in eine Nicht-Unterlegenheitsprüfung geändert. Damit wird ein hohes Risiko für Attrition und Reporting Bias gesehen.

Die Studie PRACTICAL [87] verglich über 52 Wochen in einem nicht verblindeten randomisiert kontrollierten Design die Wirksamkeit und Sicherheit der bedarfsorientierten Fixkombination (Budesonid plus Formoterol) mit der freien Kombination aus Budesonid (Langzeittherapie) und Terbutalin (Bedarfstherapie). Eingeschlossen wurden Patient\*innen ab 18 Jahren, die in den 12 Wochen vor Studienbeginn ein SABA als Bedarfstherapie inhalierten. 70% der Patient\*innen erhielten darüber hinaus ein ICS in geringer oder mittlerer Dosis als Langzeittherapie vor Beginn der Studie. Die absolute Rate schwerer Exazerbationen war in der Gruppe, die die Fixkombination anwendete, niedriger. Das Konfidenzintervall für die relative Rate schnitt jedoch den Nullwert (absolute Rate pro Patient\*in pro Jahr 0,119 vs. 0,172; relative Rate 0,69 (95% KI 0,48; 1,00)). Die Anzahl der Patient\*innen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der Gruppe der Fixkombination etwas höher (385 (88%) vs. 371 (83%)). [87]

In den Studien wurden keine Subgruppenanalysen für die Altersgruppen identifiziert. In SYGMA I waren 12,5% und in SYGMA II 9,9% der eingeschlossenen Patient\*innen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren [49,50].

Der in der themenübergreifenden Recherche für die aktuelle Version identifizierte Cochrane-Review [83] vergleicht die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination mit der freien Kombination aus ICS und einem Bedarfsmedikament bei Patient\*innen mit mildem Asthma. Crossingham et al. fassen die obigen Studien [49,50,87] zusammen, wobei zu beachten ist, dass hier auch die Novel START-Studie [74] (siehe Kapitel 4.6 Bedarfstherapie | ) in die Analyse mit einbezogen wurde. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Die Anzahl an Patient\*innen mit Asthma-Exazerbationen, welche ein systemisches Steroid benötigten, unterschied sich demnach kaum zwischen den beiden Gruppen (65/1 000 vs. 81/1 000; OR 0.79 (95% KI 0.59; 1.07);  $I^2 = 59%$ , 4 RCTs,  $n = 8\ 065$ ; Aussagesicherheit niedrig). Die Wahrscheinlichkeit einer asthmabedingten Krankenhauseinweisung oder eines Besuchs in der Notaufnahme war bei Anwendung der Fixkombination geringer (12/1 000 vs. 19/1 000; OR 0.63 (95% KI 0.44; 0.91);  $I^2 = 0%$ , 4 RCTs,  $n = 8\ 065$ ; Aussagesicherheit niedrig). Verbesserungen im Endpunkt Asthmakontrolle wurden eher in der Gruppe mit freier Kombination der Wirkstoffe gesehen, aber nicht als klinisch relevant eingestuft (MD 0.12 (95% KI 0.09; 0.15);  $I^2 = 0%$ , 4 RCTs,  $n = 7\ 382$ ; Aussagesicherheit hoch). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (482/1 000 vs. 493/1 000; OR 0.96 (95% KI 0.82; 1.14);  $I^2 = 55%$ , 4 RCTs,  $n = 8\ 072$ ; Aussagesicherheit moderat).

#### Hinweis: ICS-Tageshöchstdosis

Bei der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination ist es wichtig, die jeweilige Tageshöchstdosis des ICS bzw. des Formoterols nicht zu überschreiten.

#### Hinweis: Off-Label-Use

Empfehlungen oder Angaben, die möglicherweise Off-Label-Use beinhalten, sind in der NVL nicht gesondert gekennzeichnet. Da es sich bei der ausschließlich bedarfsorientierten Anwendung von ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 jedoch um ein neueres Therapiekonzept handelt, weist die Leitliniengruppe an dieser Stelle als Ausnahme darauf hin, dass auch zum Zeitpunkt der Aktualisierung der NVL Asthma zur Version 5 noch keine Zulassungserweiterung für diese Indikation in Deutschland oder im EU-Ausland identifiziert wurde (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use).

### 4.8.1.3 Sicherheitsaspekte im Kindes- und Jugendalter

#### Empfehlung

##### 4-26 | KINDER UND JUGENDLICHE | e | bestätigt 2024

Bei Kindern und Jugendlichen, die Corticosteroide erhalten, sollen folgende Maßnahmen berücksichtigt werden:

- Einstellung auf die niedrigste wirksame Dosierung;
- regelmäßige Kontrolle der Körpergröße mit Erfassung in einer Wachstumskurve;
- bei Verdacht auf Nebennierenrinden-Suppression: Diagnostik bzw. Behandlung.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zu den Auswirkungen einer ICS-Anwendung auf die Wachstumsgeschwindigkeit bei täglicher ICS-Anwendung als moderat bzw. für den Einfluss der ICS-Dosis auf das Wachstum als hoch ein. Unerwünschte Wirkungen bei täglicher Anwendung zeigten sich eher bei Kindern im Vorschulalter, wobei die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der Evidenz hierfür als niedrig einstuft. Um systemische Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen zu verhindern bzw. so gut wie möglich zu minimieren, empfiehlt die Leitliniengruppe daher, die Anwendung eines Corticosteroids in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung. Die wichtigsten Parameter zur Identifizierung relevanter unerwünschter Wirkungen sind in Empfehlung 4-26 aufgelistet.

Aus den Daten ergeben sich zudem leichte Hinweise, dass nach längerer ICS-Anwendung von ungefähr ein bis zwei Jahren (sowohl im Vergleich täglich vs. intermittierend als auch zwischen verschiedenen ICS-Dosierungen) die Unterschiede bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den Gruppen nicht mehr sehr deutlich hervortraten. Dies kann für die Nutzen-Schaden-Abwägung einer ICS-Anwendung mit bedacht werden. Die Aussagesicherheit der Evidenz wie das Nichtschaden- und das Fürsorgeprinzip begründen den starken Empfehlungsgrad.

Die Aussagesicherheiten bezüglich der Auswirkungen verschiedener ICS-Wirkstoffe auf das Wachstum werden insgesamt als niedrig eingeschätzt und daher nicht für die Empfehlungsformulierung herangezogen. Es wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten in der Recherche identifiziert, die die unerwünschten Wirkungen einer Langzeitanwendung von OCS betrachten. Da bereits die Anwendung von ICS in hohen Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit systemischen Nebenwirkungen einhergehen kann, verweist die Leitliniengruppe für beide Anwendungsformen auf die in Empfehlung 4-26 genannten Maßnahmen.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die unerwünschten Wirkungen von ICS untersuchten [46,82,88,89]. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Version 5 konnte ein weiteres Cochrane-Review [90] eingeschlossen werden.

#### Evidenzbeschreibung

Chong et al. [82] verglichen das Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen bei einer intermittierenden ICS-Anwendung mit Placebo altersspezifisch. Vorschulkinder wiesen bei intermittierender Gabe seltener schwere unerwünschte Wirkungen auf (36/1000 vs. 82/1000; OR 0,42; 95% KI 0,17; 1,02);  $I^2 = 0\%$ , 3 Studien,  $n = 439$ , Aussagesicherheit: niedrig), während sich bei fünf- bis 18-jährigen Kindern keine signifikanten Unterschiede im Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen im Gruppenvergleich zeigten. [82]

Die Auswirkungen einer ICS-Anwendung auf die Wachstumsgeschwindigkeit und den Größenunterschied nach einem definierten Zeitraum untersuchten die Autoren von fünf systematischen Übersichtsarbeiten [46,82,88–90].

Während die intermittierende Anwendung von ICS die Größenentwicklung im Vergleich zu Placebo noch nicht signifikant beeinflusste [82], ergaben sich Hinweise, dass Patient\*innen bei zwölfmonatiger täglicher ICS-Anwendung weniger gewachsen sind als unter Placebo (MD -0,61 cm (95% KI -0,83; -0,38);  $I^2 = 63\%$ , 15 RCTs,  $n = 3\,314$ , Aussagesicherheit: moderat) [88]. Die Wachstumsgeschwindigkeit war nach einer zwölfmonatigen Anwendung noch vermindert, während nach zweijähriger Anwendung keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar waren [88]. Der Vergleich zwischen intermittierender und täglicher ICS-Anwendung ergab, dass Patient\*innen bei täglicher

Gabe nach 44 bis 52 Wochen weniger gewachsen sind als bei intermittierender Gabe (MD 0,41 cm (95% KI 0,13; 0,69);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs, n = 532, Aussagesicherheit: moderat) [46].

Den Einfluss der Dosis des ICS auf die Wachstumsgeschwindigkeit und den Größenunterschied nach 12 Monaten untersuchten Pruteanu et al. [89]. Die Gruppe mit niedrig dosierter ICS-Gabe hatte eine etwas höhere Wachstumsgeschwindigkeit (5,94 cm/y) innerhalb von 12 Monaten als die Gruppe mit höheren ICS-Dosierungen (5,74 cm/y); (MD 0,20 cm/y (95% KI 0,02; 0,39);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs, n = 728, Aussagesicherheit: hoch). Der Größenunterschied nach zwölfmonatiger ICS-Anwendung unterschied sich hingegen nicht signifikant. [89]

Axelsson et al. [90] verglichen die Auswirkungen verschiedener ICS auf das lineare Wachstum von Kindern mit persistierendem Asthma. Eine sehr kleine Studie mit 23 Teilnehmenden verglich Fluticason mit Beclomethason in einer äquivalenten Dosis und zeigte, dass Fluticason mit einer signifikant höheren linearen Wachstumsgeschwindigkeit verbunden war (MD 0,81 cm/y (95% KI 0,46; 1,16); 1 RCT, n = 23, Aussagesicherheit niedrig). Im Vergleich zwischen Fluticason und Budesonid hatte Fluticason in gleicher Dosierung eine weniger suppressive Wirkung als Budesonid auf das Wachstum, gemessen an der Veränderung der Körpergröße über einen Zeitraum von 20 Wochen bis 12 Monaten (MD 0,97 cm (95% KI 0,62; 1,32);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs, n = 359, Aussagesicherheit moderat). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der linearen Wachstumsgeschwindigkeit zwischen Fluticason und Budesonid bei äquivalenter Dosierung beobachtet (MD 0,39 cm/y (95% KI -0,94; 1,73);  $I^2 = 86,8\%$ , 2 RCTs, n = 236, Aussagesicherheit sehr niedrig).

Eine systematische Übersichtsarbeit, in der sowohl RCTs als auch Beobachtungsstudien betrachtet wurden, errechnete, dass die zwölfmonatige Anwendung von ICS weder bei Kindern noch Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für eine verminderte Knochendichte oder für Frakturen assoziiert war [91].

Es wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten in der Recherche identifiziert, die die unerwünschten Wirkungen einer Langzeitanwendung von OCS betrachten.

## 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE

### 4.8.2.1 Bevorzugte Therapie in Stufe 3 bei Erwachsenen

#### Empfehlung

##### 4-27 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024

Bei Erwachsenen soll in Stufe 3 als Langzeittherapie bevorzugt eine Kombination aus einem niedrigdosierten ICS und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) eingesetzt werden. Alternativ soll ein ICS in mittlerer Dosis eingesetzt werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen als als hoch ein und spricht eine bevorzugte Empfehlung zugunsten der Kombination aus ICS plus LABA aus (siehe Abbildung 4). In mehreren Übersichtsarbeiten zeigte sich, dass das Risiko für Exazerbationen, welche eine Behandlung mit oralen Corticosteroiden benötigten, durch die Kombinationstherapie besser als mit einer ICS-Monotherapie gesenkt werden konnte. Bei ebenfalls hoher Aussagesicherheit der Evidenz zeigte sich allerdings für bestimmte Patientengruppen, insbesondere für steroidnaive Patient\*innen, ein Vorteil bei der Behandlung mit mitteldosierten ICS im Vergleich zur Kombinationstherapie. Daher sieht die Leitliniengruppe die mitteldosierte ICS-Monotherapie als weitere Therapieoption in Stufe 3 an. Für die Bevorzugung der Kombinationstherapie spricht aus Sicht der Leitliniengruppe unter anderem die Möglichkeit der Reduktion von unerwünschten systemischen Wirkungen durch die Anwendung von ICS im niedrigen Dosisbereich.

Bezüglich der Sicherheit der beiden Therapieoptionen im Vergleich (Mortalität und nicht-tödliche schwere unerwünschte Effekte jeglicher Ursache; sowie asthmabedingter SAEs) sieht die Leitliniengruppe bei meist moderater bis hoher Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz kaum relevante Unterschiede. Die Aussagesicherheit der Evidenz sowie das als eindeutig positiv bewertete Nutzen-Schaden-Verhältnis begründen den starken Empfehlungsgrad.



## Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Reviews identifiziert, die die Kombinationstherapie eines ICS mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) im Vergleich zur ICS-Monotherapie evaluieren [45,92,93]. Zudem wurden vier systematische Übersichtsarbeiten gefunden, welche die Sicherheitsaspekte einer Kombinationstherapie mit ICS und LABA betrachten [94–97]. In der themenübergreifenden systematischen Recherche für Version 5 der NVL konnten Aktualisierungen von drei Cochrane-Reviews eingeschlossen werden [98–100].

## Evidenzbeschreibung

Ducharme et al. [45] verglichen die Kombination von ICS plus LABA mit einer ICS-Monotherapie in ähnlicher ICS-Dosierung bei Kindern und Erwachsenen, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen ICS erhielten. Die Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt wurden entweder für die ICS-Dosis oder für das Alter der untersuchten Patient\*innen durchgeführt. Für erwachsene Patient\*innen war das relative Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, die eine Behandlung mit OCS benötigte, bei Erhalt der Kombinationstherapie gesenkt (354/3 263 vs. 445/2 940; RR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88);  $I^2 = 0\%$ , 24 RCTs,  $n = 6\ 203$ ; Aussagesicherheit hoch). Für die niedrige ICS-Dosierung wurde eine Peto Odds ratio (POR) von 0,63 ((95% KI 0,51; 0,78); 180/1 705 vs. 258/1 693;  $I^2 = 0\%$ , 12 RCTs,  $n = 3\ 398$ , Aussagesicherheit nicht dargestellt) zugunsten der Kombinationstherapie errechnet. Alle weiteren berichteten Endpunkte wurden für Kinder und Erwachsene gemeinsam und nicht spezifisch für die ICS-Dosierungen ausgewertet. Weder für Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten noch für schwere unerwünschte Wirkungen oder jegliche unerwünschte Wirkungen ergab sich ein signifikanter Unterschied. Die Kombinationsbehandlung von LABA plus ICS reduzierte im Vergleich zur ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosierung die Symptome tagsüber (SMD -0,33 (95% KI -0,42; -0,23);  $I^2 = 0\%$ , 8 RCTs,  $n = 1\ 713$ , Aussagesicherheit moderat) sowie die nächtlichen Symptome (SMD -0,22 (95% KI -0,33; -0,11);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 1\ 319$ , 5 RCTs, Aussagesicherheit moderat) und verbesserte die Lebensqualität der Patient\*innen (WMD 0,26 (95% KI 0,04; 0,47);  $I^2 = 66\%$ , 3 RCTs, Aussagesicherheit niedrig). [45]

In einem weiteren Cochrane-Review untersuchten Ducharme et al. [92] die Kombination von ICS plus LABA im Vergleich zur ICS-Monotherapie in höherer Dosierung. Das Hinzufügen eines LABA zur bestehenden niedrigdosierten ICS-Therapie führte im Vergleich zur Erhöhung der ICS-Monotherapie zur Senkung des relativen Risikos für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten (466/4 704 vs. 543/4 684; RR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97);  $I^2 = 0\%$ , 22 RCTs,  $n = 9\ 388$ , Aussagesicherheit hoch). Dieses Ergebnis entstammt einer Subgruppenanalyse, bei der in 20 der 22 eingeschlossenen Primärstudien erwachsene Patient\*innen betrachtet wurden. Weitere Endpunkte wurden für Kinder und Erwachsene gemeinsam ausgewertet. Die Symptome wurden in den Primärstudien auf unterschiedliche Weise erfasst und zeigten heterogene Ergebnisse. Hinsichtlich der Lebensqualität, dem Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen (194/6 954 vs. 165/6 686; RR 1,12 (95% KI 0,91; 1,37);  $I^2 = 0\%$ , 35 RCTs,  $n = 13\ 640$ , Aussagesicherheit hoch) sowie für jegliche unerwünschte Wirkungen, unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen (z. B. Tachykardien) und Heiserkeit unterschieden sich die Gruppen nicht. [92]

Ni Chroinin et al. [93] untersuchten, ob eine Kombinationstherapie aus ICS plus LABA bereits bei steroidnaiven Patient\*innen empfohlen werden kann, oder ob zunächst eine ICS-Monotherapie erfolgt sein sollte. Steroidnaive Patient\*innen, die eine höhere Dosis ICS in der Monotherapie erhielten, hatten ein geringeres Risiko für Exazerbationen, die systemische Corticosteroide erforderten, als Patient\*innen, die eine Kombination aus LABA plus ICS in niedrigerer Dosis erhielten (9/100 vs. 11/100; RR 1,24 (95% KI 1,00; 1,53);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs,  $n = 2\ 709$ , Aussagesicherheit hoch). In diese Metaanalyse wurden nur Patient\*innen mit einer Basis-FEV1  $\geq 80\%$  des Sollwertes eingeschlossen. Das relative Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen blieb ohne signifikanten Unterschied (30/1434 vs. 31/1430; RR 1,03 (95% KI 0,63; 1,69);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs,  $n = 2\ 864$ , Aussagesicherheit moderat). [93]

## Sicherheit

Zwei systematische Reviews fokussieren auf Sicherheitsaspekte. Sie betrachten jeweils die Kombination von ICS mit Formoterol [98] und Salmeterol [99]. Die von der FDA geforderten RCTs [101] für die Evaluation der Sicherheit einer Fixkombination aus LABA und ICS im Vergleich zur ICS-Monotherapie in gleicher Dosierung [102–104] wurden in die nun aktualisierten Versionen dieser beiden Reviews mit einbezogen. [98,99]

Schwere asthmbedingte nicht-tödliche Ereignisse traten bei der Kombinationstherapie aus ICS und Formoterol bei Erwachsenen ähnlich oft auf wie bei der ICS-Monotherapie in äquivalenter Dosis (5/1 000 vs. 6/1 000; POR: 0,86 (95% KI 0,64; 1,14);  $I^2 = 0\%$ , 28 RCTs,  $n = 35\ 158$ , Aussagesicherheit moderat). [98] Eine frühere Version dieses Cochrane-Reviews [94] (Einschluss in Vorversion dieser NVL) hatte ein geringeres Risiko für asthmbedingte SAEs bei Erwachsenen gezeigt, die eine Kombination aus Formoterol und ICS einnahmen; die Einbeziehung

neuer Studien zeigt jedoch keinen Unterschied mehr zwischen den Therapien. Die Endpunkte Mortalität jeglicher Ursache (1/1 000 vs. 1/1 000; POR: 1,25 (95% KI 0,61; 2,56);  $I^2 = 0\%$ , 32 RCTs,  $n = 35\,751$ , Aussagesicherheit moderat) und nicht-tödliche schwere unerwünschte Effekte jeglicher Ursache (22/1 000 vs. 22/1 000; POR: 1,00 (95% KI 0,87; 1,16);  $I^2 = 0\%$ , 29 RCTs,  $n = 35\,751$ , Aussagesicherheit hoch) waren in beiden Gruppen ebenfalls ähnlich. [98]

In der aktuellen Version eines Cochrane-Reviews zur Kombinationstherapie aus Salmeterol und ICS errechneten sich im Vergleich zur ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosierung bei Erwachsenen für keinen der prädefinierten Endpunkte signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich (Mortalität jeglicher Ursache (1/1 000 vs. 1/1 000; POR: 0,80 (95% KI 0,36; 1,78);  $I^2 = 0\%$ , 41 RCTs,  $n = 27\,951$ ; Aussagesicherheit moderat), nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen jeglicher Ursache (23/1 000 vs. 21/1 000; POR: 1,14 (95% KI 0,97; 1,33);  $I^2 = 0\%$ , 41 RCTs,  $n = 27\,951$ ; Aussagesicherheit moderat), asthmabedingte nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen: 6/1 000 vs. 5/1 000; POR: 1,15 (95% KI 0,83; 1,59);  $I^2 = 0\%$ , 41 RCTs,  $n = 27\,951$ ; Aussagesicherheit niedrig) [99]. Dies entspricht auch den Aussagen des in der Vorversion der NVL eingeschlossenen Cochrane- Reviews [95].

Im direkten Vergleich der Kombinationstherapien aus Formoterol/ICS und Salmeterol/ICS waren in einer systematischen Übersichtsarbeit keine sicheren Unterschiede bezüglich der Endpunkte Mortalität jeglicher Ursache, nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen jeglicher Ursache oder asthmabedingte nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen erkennbar [100]. Auch hier werden die Aussagen der früheren Version dieser Übersichtsarbeit soweit bestätigt. [97].

Die in der systematischen Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit von Hernandez et al. evaluierte die Sicherheit der Kombinationstherapie von ICS und LABA mit Hilfe von Beobachtungsstudien: Die Kombinationstherapie war nicht mit einem höheren Risiko für schwere unerwünschte Effekte assoziiert [96].

#### Empfehlung

**4-28 | k | bestätigt 2024**

Wird eine Kombination aus ICS und LABA angewendet, soll diese in Form einer Fixkombination erfolgen.



#### Rationale

Basierend auf guter klinischer Praxis und Versorgungsdaten aus Deutschland spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus. Bei der Verwendung von zwei separaten Inhalationsgeräten für die Langzeittherapie sieht die Leitliniengruppe bei Patient\*innen häufig die Gefahr von Schwierigkeiten in der Handhabung der zwei Inhalationssysteme. Zudem besteht das Risiko einer LABA-Monotherapie bei getrennter Verordnung. Eine Untersuchung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) weist nach, dass in Deutschland 28,2% der Patient\*innen mit der Diagnose Asthma zumindest zeitweise eine Monotherapie mit einem LABA erhielten [71]. Ursachen hierfür können die Angst vor unerwünschten Wirkungen durch ICS und die Symptomverbesserung bereits bei alleiniger Inhalation eines LABA sein (siehe Patientenblatt „Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray“ unter Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)). Die Leitliniengruppe sieht darin ein erhebliches Versorgungsproblem, das – neben Sicherheitserwägungen – den starken Empfehlungsgrad begründet. Die sich durch die LABA-Monotherapie ergebenden Sicherheitsrisiken sind im Hintergrundtext der Empfehlung 4-6 aufgeführt. Die Fixkombination bietet den Vorteil, dass die Anwendenden nicht auf die Inhalation des ICS verzichten können.

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf klinischer Einschätzung der Leitliniengruppe sowie auf einer Auswertung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) und indirekt auf der Evidenz zum Schaden einer LABA-Monotherapie (siehe Kapitel 4.4.2 Monotherapie mit inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder Anticholinergika (LAMA)). Eine systematische Übersichtsarbeit, die die freie Kombination von ICS und LABA mit einer Fixkombination in ähnlicher Dosierung vergleicht, konnte in der systematischen Recherche nicht identifiziert werden.

### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) analysierte die Häufigkeit einer Monotherapie mit LABA mit Hilfe von Routinedaten [71]. Ausgeschlossen wurden u. a. Patient\*innen, für die im Analysejahr zusätzlich die Diagnose COPD kodiert wurde. 28,2% der verbleibenden Patient\*innen mit der Diagnose Asthma erhielten zumindest zeitweise eine Monotherapie mit einem LABA [71].

#### 4.8.2.2 Alternativen in begründeten Fällen in Stufe 3 bei Erwachsenen

##### Rationale

Neben den in Empfehlung 4-27 genannten Therapieoptionen nennt das Stufenschema zwei weitere Kombinationstherapien in Stufe 3 – einerseits die Kombination aus einem niedrigdosierten ICS mit einem langwirksamen Anticholinergikum (LAMA), andererseits die Kombination eines niedrigdosierten ICS mit einem LTRA. Die Leitliniengruppe empfiehlt diese jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen, nämlich, wenn Kontraindikationen gegen LABA bestehen oder wenn während der Therapie mit diesen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur ICS/LAMA-Kombination als zu niedrig bzw. die Effekte bezogen auf patientenrelevante Endpunkte als zu wenig klinisch relevant ein, um diese Therapie gleichrangig mit denen in Empfehlung 4-26 empfohlenen Optionen darzustellen.

Die identifizierten Daten zeigten zudem ein geringeres Risiko für Exazerbationen bei Anwendung der ICS/LABA-Kombination im Vergleich zu ICS/LTRA (Aussagesicherheit: moderat). Ebenso besserten sich die Asthmasymptome mehr unter der Kombination aus ICS und einem LABA (Aussagesicherheit: hoch). Daher stellt die Leitliniengruppe auch diese Therapieoption in Stufe 3 nachrangig im Stufenschema dar (Abbildung 4).

##### Grundlage und Evidenzbeschreibung

Zwei in der systematischen Recherche zur Vorversion identifizierte systematische Übersichtsarbeiten evaluierten die Kombinationstherapie aus ICS plus LAMA – eine im Vergleich zu einer höher dosierten ICS-Monotherapie [105] und eine im Vergleich zur Kombinationstherapie aus ICS plus LABA [68]. Ein weiterer identifizierter Cochrane-Review verglich ICS plus LTRA mit ICS plus LABA [47].

Im Vergleich zur höher dosierten ICS-Monotherapie wiesen Patient\*innen mit einer Kombinationstherapie aus ICS plus LAMA eine leicht verbesserte Asthmakontrolle zum Ausgangswert auf (MD -0,18 (95% KI -0,34; -0,02); 1 RCT, n = 210, Aussagesicherheit niedrig), allerdings ohne klinische Relevanz [105]. Für die weiteren Endpunkte, wie Exazerbationen, die OCS erforderten, Lebensqualität und schwere unerwünschten Wirkungen, ergaben sich bei jeweils niedrigen Aussagesicherheiten der Evidenz keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich [105].

Im Vergleich von ICS plus LAMA mit ICS plus LABA errechneten sich für die meisten patientenrelevanten Endpunkte (Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern (Aussagesicherheit: niedrig), schwere unerwünschte Wirkungen (Aussagesicherheit niedrig) sowie jegliche unerwünschte Wirkungen (Aussagesicherheit moderat) keine signifikanten Unterschiede [68]. Für die Endpunkte Lebensqualität (MD -0,12 (95% KI -0,18; -0,05);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs, n = 1745; Aussagesicherheit hoch) und Asthmakontrolle (MD 0,06 (95% KI 0,0; 0,13);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs, n = 1483, Aussagesicherheit hoch) erwies sich die Kombination aus ICS plus LABA als vorteilhaft, ohne dabei eine klinische Relevanz zu erreichen [68]. Da Primärstudien mit verschiedenen ICS-Dosierungen eingeschlossen wurden, ist die Aussagekraft der Daten eingeschränkt.

Ein Cochrane-Review [47] verglich ICS plus LTRA mit ICS plus LABA. Die Auswertungen können nur indirekt herangezogen werden, weil sie entweder spezifisch für die Altersgruppe oder für die ICS-Dosierung durchgeführt wurden. Bei Erwachsenen war das relative Risiko für das Auftreten von Exazerbationen, die systemische Corticosteroide erforderten, bei der Kombinationstherapie von ICS plus LABA (Salmeterol) niedriger als bei der Kombination aus ICS plus LTRA (RR 0,87 (95% KI 0,76; 1,00);  $I^2 = 6\%$ , 7 RCTs, n = 5 923, Aussagesicherheit moderat). Eine weitere Auswertung des systematischen Reviews, die den Endpunkt bei Anwendung eines niedrig dosierten ICS gemeinsam bei Kindern und Erwachsenen untersuchte, fand einen Vorteil für die Kombination aus ICS plus LABA (RR 0,81 (95% KI 0,66; 0,98);  $I^2 = 41\%$ , 4 RCTs, n = 3 076, Aussagesicherheit nicht angegeben). Erwachsene Patient\*innen mit ICS plus LABA hatten eine signifikant stärkere Verbesserung der Asthmasymptom-Scores (SMD -0,18 (95% KI -0,25; -0,12);  $I^2 = 0\%$ , 5 RCTs, n = 3 823, Aussagesicherheit hoch) und der Lebensqualität (SMD 0,12 (95% KI 0,05; 0,19);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs, n = 3 243, Aussagesicherheit hoch) als solche, die ICS plus LTRA erhielten. [47] Die klinische Relevanz der Ergebnisse erscheint jedoch eher schwach. Schwere unerwünschte Wirkungen (RR 1,35 (95% KI 1,00; 1,82); n = 5 658 Erwachsene) und jegliche unerwünschte Wirkungen (RR 1,02 (95% KI 0,99; 1,06); n = 5 977 Erwachsene, 300 Kinder) traten im Gruppenvergleich jeweils ähnlich oft auf [47].



### Hinweis: Theophyllin

Die Verordnungen von Theophyllin sind in den letzten Jahren rückläufig [106]. Aus Sicht der Leitliniengruppe hat Theophyllin aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite, des Nebenwirkungspotenzials und der verfügbaren Alternativen keinen Stellenwert mehr in der Behandlung des Asthmas. Aus diesem Grund wird es nicht mehr in das Stufenschema aufgenommen.

### 4.8.3 Stufe 3 | KINDER UND JUGENDLICHE

#### Empfehlung

**4-29 | KINDER UND JUGENDLICHE | e | bestätigt 2024**

Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 3 die Monotherapie mit einem mitteldosierten ICS empfohlen werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz für Kinder und Jugendliche zur Langzeittherapie mit einem niedrigdosierten ICS (Stufe 2) hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen als moderat ein; für die Therapie mit einem mitteldosierten ICS in Kombination mit einem LABA oder/und einem LTRA (Stufe 4) als niedrig. Sie entscheidet sich auf Basis dieser Evidenz, in Stufe 3 bei Kindern und Jugendlichen eine Dosiserhöhung der ICS auf mitteldosiert zu empfehlen.

Eine Kombination aus niedrigdosierten ICS und LABA stellt für die Leitliniengruppe keine Therapiealternative in Stufe 3 dar, da sie annimmt, dass die Entzündungskontrolle bei dieser Kombination nicht ausreichend ist und sich ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen ergibt. Diese Erwägungen begründen den starken Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

Sowohl in der systematischen Recherche zur Vorversion als auch in der themenübergreifenden Recherche für Version 5 der NVL wurde keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die als direkte Evidenz zur Begründung der Empfehlung 4-29 herangezogen werden kann. Für die Empfehlung 4-28 wurden Ergebnisse der systematisch durchgeführten Recherchen für Stufe 2 (Kapitel 4.8.1 Stufe 2 | ALLE ALTERSGRUPPEN) und 4 (Kapitel 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE) herangezogen.

#### Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

In der von der FDA beauftragten und von Stempel et al. durchgeführten VESTRI-Studie [104] ergab sich für den Endpunkt asthmabezogene schwere unerwünschte Wirkungen eine Nichtunterlegenheit der Fixkombination aus Salmeterol und Fluticason gegenüber Fluticason allein in gleicher Dosierung für den Kompositendpunkt schwere asthmabezogene Ereignisse (0,9% vs. 0,7%; HR 1,28 (95% KI 0,73; 2,27)). Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Exazerbationen war unter der Fixkombination niedriger (8,5%) als in der Kontrollgruppe (10,0%) mit einer Ereignis-Zeit-Analyse zugunsten der Fixkombination (HR 0,86 (95% KI 0,73; 1,01)). In anderen Endpunkten zeigte sich eine Tendenz zu besseren Ergebnissen für die ICS-Monotherapie. In der Studie wurden alle Dosierungen gemeinsam ausgewertet, so dass eine spezifische Aussage zur Kombinationstherapie bei niedriger Dosierung nicht getroffen werden kann. [104] Die Studienqualität wird dadurch beeinträchtigt, dass die Verblindung der Ergebnisevaluation unklar bleibt und keine ITT-Analyse durchgeführt wurde.

#### Hinweis: SABA Monotherapie

Die Leitliniengruppe betont deutlich die Relevanz, Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern darauf hinzuweisen, dass die Therapie mit einem SABA auch immer mit einer ICS-Therapie einhergeht.

## 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE

### 4.8.4.1 Bevorzugte Therapie in Stufe 4 bei Erwachsenen

#### Empfehlung

**4-30 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024**

Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA empfohlen werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Kombination aus einem mitteldosierten ICS und einem LABA für Stufe 4 im Vergleich zu einer alleinigen mitteldosierten ICS-Therapie hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen als moderat ein und empfiehlt diese Kombination daher als nächsten Schritt der Therapieeskalation. Zudem sieht sie in der Möglichkeit der individuellen Steigerung von mittel- zu hochdosiertem ICS in Verbindung mit einem LABA eine weitere Therapieoption in dieser Stufe. Dies begründet den starken Empfehlungsgrad.

Die Leitliniengruppe sieht zudem eine additive Behandlung mit LAMA zu einer bereits bestehenden Medikation aus ICS in mittlerer oder hoher Dosis plus LABA als Therapiealternative für Patient\*innen mit Asthma in Stufe 4 (Abbildung 4). Für den Endpunkt der Asthmakontrolle sieht sie bei hoher Aussagesicherheit der Evidenz einen leichten Vorteil zugunsten der losen Dreifach-Therapie. Andere patientenrelevante Endpunkte wie beispielsweise das Risiko für Exazerbationen oder die Lebensqualität unterschieden sich kaum im Vergleich zwischen der empfohlenen Zweifachtherapie in Stufe 4 und der Dreifachkombination. Daher sieht die Leitliniengruppe diese Therapie nicht als bevorzugte Option.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur Wirksamkeit einer Dreifachfixkombination als moderat (Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium) bzw. niedrig (Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason) ein. Insgesamt zeigten sich konsistent über die in der systematischen Recherche identifizierten Studien kaum Effekte in den priorisierten Endpunkten zu Gunsten einer festen Dreifach-Kombination gegenüber einer Dreifach-Therapie, welche mit mehreren (verschiedenen) Devices verabreicht wurde. 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. Auf Basis der klinischen Einschätzung nimmt die Leitliniengruppe einen Vorteil der Fixkombination beispielsweise bei Patient\*innen an, welche Schwierigkeiten beim Umgang mit mehreren Devices haben.

Betonen möchte die Leitliniengruppe an dieser Stelle, dass in der Stufe 4 alle verfügbaren Therapieoptionen ausgereizt werden, bevor die Therapie zur Stufe 5 eskaliert wird. Dabei entscheidet der Arzt oder die Ärztin individuell mit den Patient\*innen (siehe Kapitel 3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung), ob zunächst die ICS-Dosis erhöht oder zu einer Dreifachkombination übergegangen wird.

#### Empfehlungsgrundlage

Die Therapieoptionen der Stufe 4 beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und auf der für die Vorversion durchgeführten themenübergreifenden Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten. Im Update wurden keine neuen hochwertigen Übersichtsarbeiten identifiziert. Zusätzlich wurde für Version 5 dieser NVL aufgrund der Zulassungserweiterung für die Dreifach-Fixkombination (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium) eine systematische Recherche auf RCT-Ebene durchgeführt.

#### Evidenzbeschreibung

Die bevorzugte Therapieoption ist ein mittel- bis hochdosiertes ICS in Kombination mit einem LABA. Eine Subgruppenanalyse des Cochrane-Reviews von Ducharme et al. [45] ergab, dass die Kombinationstherapie aus mitteldosiertem ICS plus LABA der mitteldosierten ICS-Monotherapie hinsichtlich Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern, überlegen war (POR 0,68 (95% KI 0,48; 0,97);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 1\ 076$ , Aussagesicherheit moderat). In einer weiteren Subgruppenanalyse des Reviews, in der die hochdosierte ICS-Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus hochdosiertem ICS plus LABA verglichen wurde, errechnete sich für den gleichen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (POR 0,94 (95% KI 0,58, 1,54);  $I^2 = 40\%$ , 7 RCTs,  $n =$

1 366, Aussagesicherheit niedrig). [45] Beide Subgruppenanalysen waren nicht nach Altersgruppen differenziert und können daher nur bedingt als Evidenzgrundlage genutzt werden.

Die Subgruppenanalyse eines weiteren Cochrane-Reviews, in der eine Kombination aus einem mitteldosiertem ICS plus LABA mit einer ICS-Monotherapie in höherer Dosierung verglichen wurde, fand keinen signifikanten Unterschied für das Risiko von Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten [92].

Eine systematische Übersichtsarbeit [107] verglich die Kombinationstherapie von ICS plus LABA mit einer Dreifachkombination aus ICS, LABA und langwirksamen Anticholinergika (LAMA). Exazerbationen, die mit OCS behandelt werden mussten, traten bei Patient\*innen, die die Dreifachkombination erhielten, seltener auf (271/1 000 vs. 328/1 000). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (OR 0,76 (95% KI 0,57; 1,02);  $I^2 = 1\%$ , 2 RCTs,  $n = 907$ , Aussagesicherheit moderat). Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede im Gruppenvergleich hinsichtlich der Lebensqualität, der schweren unerwünschten Effekte und der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. Die Asthmakontrolle, erhoben mit dem Asthma-Control-Questionnaire (ACQ-9), war zugunsten der Dreifachkombination verbessert (MD -0,13 (95% KI -0,23; -0,02);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 907$ , 2 RCTs, Aussagesicherheit hoch). Zudem waren jegliche unerwünschte Effekte bei Erhalt der Dreifachkombination seltener (753/1000 vs. 813/1000; OR 0,70 (95% KI 0,52; 0,94);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs,  $n = 1 197$ , Aussagesicherheit hoch). [107]

In der systematischen Recherche konnten zwei Phase III-RCTs identifiziert werden, welche eine Dreifach-Fixkombination (single-inhaler) mit einer open label ICS/LABA-Fixkombination und Tiotropium verglichen [108,109].

Die TRIGGER- Studie [109] verglich eine feste Kombination von Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium mit einer fixen Zweifach-Kombination Beclometason/Formoterol oder der Zweifach-Kombination und Tiotropium. Im Vergleich der beiden Dreifach-Therapien belief sich die Rate Ratio (RR) für die Reduktion von moderaten oder schweren Exazerbationen auf RR 1,07 ((95%KI 0,88; -1,3);  $n = 858$ ). 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 moderat).

Die ARGON Studie [108] verglich Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason in unterschiedlichen ICS-Dosierungen (hoch/mittel) mit Salmeterol/Fluticason (hochdosiert) und Tiotropium. Wurde die ICS-mitteldosierte Dreifach-Fixkombination mit der Kontrollgruppe verglichen, so ergab sich im Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) über 6-12 Monate eine Differenz von -0.038 (LS Mean; 95%KI -0,14; --);  $n = 871$ ). Für die ICS-hochdosierte Dreifach-Fixkombination zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen von 0.073 (LS Mean (95%KI -0,027; --);  $n = 888$ ). Die Leitliniengruppe schätzt 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 (Aussagesicherheit niedrig).

Die Nutzenbewertungen des G-BA finden sich auf dessen Internetseiten (Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium: [www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/653](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/653); Indacaterolacetat/Glycopyrroniumbromid/Mometasonfuroat: [www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/577](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/577)).

### Weiterführende Informationen: Kostenvergleich freie vs. fixe Kombinationen

Um eine Einschätzung der möglicherweise erhöhten Kosten für eine fixe Dreifachkombination vs. einer freien Kombination vornehmen zu können, wurde von einem Mitglied der Leitliniengruppe eine vergleichende Kostenaufstellung erarbeitet. Zugrunde gelegt wurden die Apothekenverkaufspreise (AVP) des/der Originatorpräparate (keine Importe) jeweils auf Basis der größten verordnungsfähigen Originatorpräparate. Als Anforderung galt bei loser Kombination, das ICS nicht einzeln zu verabreichen, sondern als LABA/ICS-Fixkombination. Für die Wirkstoffe Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium erhöhten sich durch die lose Kombination die Tagestherapiekosten um € 0,26/Tag (8,7%; Anzahl Tagesdosen: eine (Fixkombination) vs. zwei (lose Kombination)). Für den Vergleich zur Therapie mit Beclometason/Dipropionat/Formoterol/Glycopyrronium ergab sich eine Erhöhung der Tagestherapiekosten durch die lose Kombination um € 0,84/Tag (28,2%; Anzahl Tagesdosen: 4 (Fixkombination) vs. fünf (lose Kombination)), für Fluticasonfuroat/Vilanterol/Umeclidinium um € 0,08/Tag (3,3%; Anzahl Tagesdosen: eine (Fixkombination) vs. zwei (lose Kombination)). Diese Berechnungen sprechen nicht gegen eine Nutzung der fixen Dreifachkombination aufgrund erhöhter Kosten.

#### 4.8.4.2 Alternative in begründeten Fällen in Stufe 4 bei Erwachsenen



##### Rationale

In begründeten Fällen, insbesondere, wenn Kontraindikationen gegen die bisher verwendeten Medikamente vorliegen oder unerwünschte Wirkungen bei deren Anwendung auftreten, empfiehlt die Leitliniengruppe auch die Kombination aus ICS mittel- bis hochdosiert, LABA und LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert und LAMA. Die identifizierte Evidenz hierzu (siehe Therapiealternativen in begründeten Fällen der Stufe 3: Kapitel 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE). kann nur indirekt herangezogen werden, weil für die Vergleiche keine Subgruppenanalysen für die verschiedenen ICS-Dosierungen vorgenommen wurden. Daher stellt die Leitliniengruppe auch diese Therapieoptionen in Stufe 4 nachrangig im Stufenschema dar (Abbildung 4).

##### Grundlage und Evidenzbeschreibung

In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kombinationstherapien von ICS plus LAMA im Vergleich zu einer höheren ICS-Dosis [105] oder im Vergleich zur Kombination aus ICS plus LABA [68] untersuchten. Diese sind bereits im Hintergrundtext der Therapiealternativen in begründeten Fällen der Stufe 3 zitiert (siehe Kapitel 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE). In der systematischen Recherche wurden keine Metaanalysen identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkombination (ICS mittel- bis hochdosiert, LABA und LTRA) evaluierten.

#### 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE

Empfehlung	
<p><b>4-31   KINDER UND JUGENDLICHE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4 eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.</p>	
<p><b>4-32   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung der Stufe 4 erfordert, sollten zu einem pädiatrischen Pneumologen/einer pädiatrischen Pneumologin überwiesen werden.</p>	

##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für Stufe 4 zur Therapie mit einem mitteldosierten ICS in Kombination mit einem LABA oder/und einem LTRA hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen insgesamt eher niedrig ein. Keine der Therapieoptionen erbrachte in den identifizierten Metaanalysen einen deutlichen Vorteil. Sie empfiehlt daher wegen der unerwünschten Wirkungen bei einer höheren ICS-Dosierung (siehe Empfehlung 4-26) zunächst ICS im mittleren Dosisbereich mit den im Stufenschema aufgezeigten Kombinationen anzuwenden. Auf Basis der klinischen Erfahrung beurteilt sie das Risiko für unerwünschte Wirkungen auch bei den Kombinationstherapien geringer als bei der Aufdosierung des ICS. Diese Schadenserwägungen begründen den starken Empfehlungsgrad.

Die Leitliniengruppe sieht die Vierfach-Kombination mit Tiotropium in Stufe 4 nur dann als Option, wenn Kinder oder Jugendliche unter einer Dreifach-Kombination weiterhin symptomatisch bleiben. Sie empfiehlt diese Eskalation, bevor die ICS-Dosis erhöht wird und damit eine Behandlung in Stufe 5 erfolgt (siehe Empfehlung 4-42). Leitend ist auch hier das Ziel, möglicherweise eine Symptomkontrolle zu erreichen, ohne die ICS-Dosis zu erhöhen.

Wegen der Schwere der Erkrankung und der als niedrig eingeschätzten Aussagesicherheit für die Therapiealternativen in Stufe 4 empfiehlt die Leitliniengruppe die Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen/zur pädiatrischen Pneumologin, damit erfahrene Spezialist\*innen die Therapieplanung evaluieren. Da die Verfügbarkeit regional stark variieren kann und keine belastbaren Daten für den Vorteil einer Überweisung vorliegen, spricht die Leitliniengruppe hier einen abgeschwächten Empfehlungsgrad aus.

Auch für Kinder und Jugendliche gilt die Empfehlung zur Anwendung einer Fixkombination aus ICS und LABA. Hier verweist die Leitliniengruppe auf die Rationale zur Empfehlung 4-28.

## Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Interventionen für den Übergang von Stufe 3 zu 4 bzw. die Therapieoptionen in Stufe 4 bei Kindern und Jugendlichen untersuchten. Zusätzlich wurde für die Vorversion eine systematische Recherche nach RCT zur Wirksamkeit und Sicherheit der Zusatztherapie mit Tiotropium bei Kindern und Jugendlichen realisiert.

## Evidenzbeschreibung

Chauhan et al. [66] verglichen in ihrem Cochrane-Review ICS plus LABA mit einer ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosierung bei Kindern und Jugendlichen. Eine Subgruppenanalyse für ICS in mittlerer Dosierung errechnete für das Risiko von Exazerbationen, die systemische Corticosteroide erforderten, keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich (RR 0,89 (95% KI 0,48; 1,64);  $I^2 = na$ ,  $n = 270$ , 3 RCTs, Aussagesicherheit niedrig) [66]. Die weiteren Auswertungen können nur indirekt herangezogen werden, da die verwendeten ICS-Dosierungen nicht spezifiziert wurden. Unterschiede wurden im Hinblick auf die Endpunkte Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern, Lebensqualität, jegliche unerwünschte Effekte sowie schwere unerwünschte Effekte zwischen den Gruppen nicht gefunden [66].

Die Subgruppenanalyse von Ducharme et al. [45] verglich ICS mitteldosiert plus LABA mit einer ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosierung, allerdings ohne nach Altersgruppen zu differenzieren, sodass das Ergebnis nur indirekt genutzt werden kann. Das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern, war unter der Kombinationstherapie geringer (POR 0,68 (95% KI 0,48; 0,97);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 1\ 076$ , Aussagesicherheit moderat). Eine andere Subgruppenanalyse dieses systematischen Reviews differenzierte zwar nach Altersgruppen, nicht jedoch nach der angewandten ICS-Dosierung. Für Kinder und Jugendliche wurde kein signifikanter Unterschied für das Risiko von Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern, gefunden (RR 0,88 (95% KI 0,58; 1,39);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 604$ ; Aussagesicherheit niedrig). [45]

Chauhan et al. erstellten zudem einen Cochrane-Review [67], der ICS plus LTRA mit einer ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosierung bei Kindern mit persistierendem Asthma verglich. Die Dosis des ICS wurde nicht spezifiziert. Das Risiko für mindestens eine Exazerbation, die die Behandlung mit OCS erforderte, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (RR 0,80 (95%KI 0,34; 1,9); 1 RCT,  $n = 268$ , Aussagesicherheit niedrig). [67]

Ein weiterer Cochrane-Review [47] verglich zwei Therapieoptionen innerhalb der Stufe 4: ICS mitteldosiert plus LABA mit ICS mitteldosiert plus LTRA. Es wurde eine Studie mit 1 452 Patient\*innen ab einem Alter von 15 Jahren eingeschlossen. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunktes Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden erfordern (RR 0,85 (95% KI 0,67; 1,08)). Das Verzerrungsrisiko der Studie ist gering. [47] Aufgrund der untersuchten Altersgruppe kann sie jedoch nur indirekt für Kinder und Jugendliche herangezogen werden.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit der Zusatztherapie mit Tiotropium bei Kindern und Jugendlichen wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert [110], die durch eine systematische Recherche nach RCTs ergänzt wurde. Für Stufe 4 werden die Phase-III-Studien zitiert, die Patient\*innen betrachten, die trotz einer bestehenden Langzeittherapie aus einem mitteldosierten ICS mit oder ohne mindestens einem weiteren Langzeittherapeutikum Symptome aufwiesen. [111,112]

Ein RCT [111] mit 398 Jugendlichen, die ein mitteldosiertes ICS und mit mindestens einem weiteren Langzeittherapeutikum erhielten, verglich die Anwendung von Tiotropium mit der von Placebo über ein Jahr. Vor Beginn der Studienmedikation mussten die Teilnehmenden das zuvor verordnete LABA absetzen, während ICS mitteldosiert und LTRA beibehalten werden durften. Die Anzahl der Patient\*innen, die mindestens eine schwere Asthmaexazerbation im Studienzeitraum aufwiesen, betrug 1,5% in der mit 5 µg Tiotropium, 4% in der mit 2,5 µg und 6,5% in der mit Placebo behandelten Gruppe. Der Anteil der Patient\*innen, die eine klinisch relevante Verbesserung im ACQ-6 oder ACQ-7-Score aufwies, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war in der Placebogruppe am geringsten (2,5 µg: 63,2%; 5 µg: 62,7%; Placebo: 59,4%). Asthmaexazerbationen und die Verschlechterung des Asthmas wurden als sekundärer Endpunkt und als unerwünschte Wirkung erfasst. [111] Es wird ein Risiko für Reporting Bias gesehen und das Studiendesign hinterfragt, da das Absetzen der zuvor bestehenden Therapie mit LABA bei symptomatischen Patient\*innen einer Therapiereduktion entspricht.

Ein RCT [112,113] evaluierte Tiotropium als Zusatztherapie zu mitteldosierten ICS, entweder als Mono- oder Kombinationstherapie mit einem weiteren Langzeittherapeutikum, bei sechs- bis elfjährigen Kindern mit moderatem Asthma über einen Zeitraum von 48 Wochen. Die mittlere Differenz der Lebensqualität, gemessen mit dem Paedi-



atric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ(S)) war nach 24 Wochen in der Gruppe der mit 2,5 µg behandelten Patient\*innen besser als in der Placebogruppe (MD 0,176 (95% KI 0,035; 0,316), wobei die klinische Relevanz unklar bleibt. Alle weiteren Vergleiche bezüglich der Endpunkte Lebensqualität und ACQ-1A-Score ergaben in der Gesamtauswertung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Placebo zu den einzelnen Dosierungen. Die Rate unerwünschter Wirkungen (Placebo: 67,9%; 2,5 µg: 63,7%; 5 µg: 60,7%) und schwerer unerwünschter Wirkungen (Placebo: 4,6%; 2,5 µg: 2,2%; 5 µg: 0,7%) war in der Placebogruppe höher als in den Interventionsgruppen. Die Zahl der Asthmaverschlechterungen war in beiden Tiotropium-Gruppen im Vergleich zu Placebo etwas geringer (Placebo: 50,4%; 2,5 µg: 46,7%; 5 µg: 42,2%). Schwere Exazerbationen wurden während des Behandlungszeitraums in allen drei Gruppen ähnlich häufig berichtet (Placebo: 4,6%; 2,5 µg: 5,2%; 5 µg: 5,2%). Zum Zeitpunkt der Recherche zur Vorversion (05/2018) waren die Ergebnisse nur in der Datenbank ClinicalTrials.gov veröffentlicht, eine mittlerweile publizierte Version zeigte ein Potenzial für Verzerrungsrisiken hinsichtlich der Verblindung der Ergebnisevaluation und im Umgang mit fehlenden Daten. [112,113]

Zudem evaluierte die 12 Wochen dauernde Phase-II-Studie von Vrijlandt et al. [114] Tiotropium in zwei Dosierungen (2,5 µg und 5 µg) als Zusatz zur ICS-Mono- oder Kombinationstherapie mit einem weiteren Langzeitmedikament (LABA oder LTRA) bei 101 Vorschulkindern, die weiterhin Symptome aufwiesen. Die durchschnittliche ICS-Dosis (Budesonid oder Äquivalent) lag im mittleren Dosisbereich (Placebo: 275 µg; 2,5 µg: 228 µg; 5 µg: 264 µg) (siehe Tabelle 7). Die Endpunkte Symptome tagsüber, Symptome nachts und nächtliches Erwachen unterschieden sich für keine der untersuchten Dosierungen signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Unerwünschte Wirkungen (Placebo: 74%; 2,5 µg: 56%; 5 µg: 58%) und schwere unerwünschte Wirkungen (Placebo: 8,82%; 2,5 µg: 0%; 5 µg: 0%) waren in der Placebogruppe häufiger. Die häufigste unerwünschte Wirkung war „Asthma“. Dabei handelte es sich um stattgehabte Exazerbationen. [114] Als Verzerrungsrisiko werden die niedrige Fallzahl und die fehlende Fallzahlkalkulation angesehen. Als Grund wird genannt, dass die Effektgröße für die Studienautor\*innen vorab nicht abschätzbar war.

Für die LABA/ICS-Fixkombination (siehe Empfehlung 4-28) ergaben sich in einer selektiv eingebrachten Kohortenstudie mit 2 660 Kindern Hinweise in der Auswertung, dass die Wahrscheinlichkeit für den Kompositendpunkt Asthmakontrolle bei Erhalt der freien Kombination geringer war (adjustierte OR 0,77 (95% KI 0,66; 0,91)). [115]. Das Risiko für Verzerrungen wird hier insgesamt als niedrig bewertet.

## 4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE

### 4.8.6.1 Therapieprinzipien in Stufe 5 | ERWACHSENE

#### **Erläuterung: Schweres allergisches und schweres eosinophiles Asthma**

Schweres Asthma wird in Kapitel 1 Definition und Epidemiologie definiert. Die Leitliniengruppe erachtet auf Basis der eingebrachten Evidenz einen mindestens zweimaligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/µl Blut außerhalb von Exazerbationen, gemessen in adäquatem Abstand und ohne Medikation mit systemischen Corticosteroiden für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas bei Patient\*innen mit schwerem Asthma für notwendig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit inhalativen und systemischen Corticosteroiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringern kann. Folgende weitere Kriterien unterstützen die Diagnose eosinophiles Asthma:

- oft später Krankheitsbeginn,
- chronische Rhinosinusitis mit/ohne Polypen,
- oft häufige und OCS-sensitive Exazerbationen,
- keine relevante Allergie.

Es ist wichtig, das schwere eosinophile Asthma differentialdiagnostisch von einem schweren allergischen Asthma mit Eosinophilie abzugrenzen. Charakteristisch für ein schweres allergisches Asthma ist ein kausaler Zusammenhang zwischen einer allergischen Sensibilisierung und typischen Asthmabeschwerden sowie Exazerbationen.

Zur Definition (Eingrenzung/Spezifizierung) des schweren eosinophilen Asthmas wurden zwei von den Autor\*innen eingebrachte Kohortenstudien herangezogen [41,116].

Eine dänische Studie [116] mit 4 838 beobachteten Patient\*innen ermittelte, dass Patient\*innen mit Asthma einen Median von 220 Eosinophilen/µl Blut aufwiesen. Mehr als 290 Eosinophilen/µl Blut waren mit einem erhöhten Risiko für mittelschwere bis schwere Exazerbationen assoziiert. [116]

Price et al. [41] errechneten eine Assoziation zwischen einer erhöhten Eosinophilenzahl ( $> 400/\mu\text{l}$  Blut) und der Anzahl der Exazerbationen. Diese Ergebnisse wurden anhand einer retrospektiven Kohortenstudie mit 130 248 Patient\*innen ermittelt. Die errechnete Assoziation schwächte sich ab, wenn der Schwellenwert niedriger angesetzt wurde. [41]

Für Patient\*innen mit allergischem Asthma war in einer Post-hoc-Analyse der EXTRA-Studie die Reduktion von Exazerbationen durch die Therapie mit Omalizumab ausgeprägter, wenn die Eosinophilenzahl  $\geq 260/\mu\text{l}$  Blut war [117].

### Empfehlung

**4-33 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024**

Bei Erwachsenen soll vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer Rehabilitation geprüft werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe verweist auf Kapitel 11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma und spricht basierend auf der dort identifizierten Evidenz (Aussagesicherheiten sehr niedrig bis moderat) eine starke Empfehlung zugunsten der Indikationsprüfung für eine Rehabilitation vor einer medikamentösen Therapieeskalation in Stufe 5 aus. Sie sieht unter anderem die Möglichkeit, im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme die Patient\*innen engmaschiger zu beobachten und individuell zu unterstützen. Adhärenz und Hürden in der Umsetzung der Therapie können so gemeinsam mit den Patient\*innen ermittelt und Strategien zur Therapieumsetzung gemeinsam geplant werden. In Anbetracht der zusätzlichen Risiken, die eine Behandlung in Stufe 5 mit sich bringen kann, sieht die Leitliniengruppe in einer stationären Rehabilitation die Chance sicherzustellen, dass die Therapie in Stufe 4 optimal umgesetzt wurde, bevor Stufe 5 initiiert wird. Damit besteht die Möglichkeit, Patient\*innen mit Adhärenzproblemen vor einer eigentlich nicht nötigen Eskalation zu bewahren. Ein Schadenspotenzial (abgesehen vom Ressourceneinsatz) sieht die Leitliniengruppe nicht. Insbesondere die Chance zum Schutz vor Übertherapie begründet den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung basiert auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe und den Ergebnissen der in der systematischen Recherche zur Vorversion identifizierten Evidenz – insbesondere der EPRA-Studie [118].

### Evidenzbeschreibung

Die Ergebnisse der aus dem deutschen Versorgungskontext stammenden EPRA-Studie [118] sind im Kapitel 11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma ausführlich dargestellt.

### Empfehlung

**4-34 | ERWACHSENE | k | modifiziert 2024**

Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Hochdosis, einem LABA und einem LAMA keine Asthmakontrolle erreicht wird.



### Rationale

Die allgemeinen Prinzipien der Intensivierung der Therapie sind in den Empfehlungen 4-8 bis 4-11 dargestellt. Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Stufe 5 ist sehr aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden. Vor diesem Hintergrund erachtet es die Leitliniengruppe als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-34 genannte Dreifachkombination mit ICS hochdosiert (siehe Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird. Die Leitliniengruppe nimmt wahr, dass in der Versorgungspraxis die Kombination ICS plus LABA plus LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht ausgeschöpft wird. Für die Evidenzbeschreibung bezüglich der Wirksamkeit dieser Dreifachkombination siehe Kapitel 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE. Wenn mit dieser optimierten Therapie keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt wird,

kann das zusätzlich eingesetzte Medikament – nach Dokumentation dieses stattgefundenen frustranen Therapieversuches - wieder abgesetzt werden und der Patient/die Patientin kann auch mit einer Hochdosis ICS plus LABA einen Therapieversuch mit einem Biologikum starten. Die Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA muss also nicht unmittelbar zum Zeitpunkt der Indikationsstellung einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern, sondern in der näheren Vorgeschichte vorgelegen haben. Da einerseits der empfohlene Zeitraum von 3 Monaten konsensbasiert formuliert wurde und andererseits in den Zulassungsstudien - teils unter anderen Einschlusskriterien – die Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern gezeigt wurde, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Empfehlung	
<b>4-35   ERWACHSENE   k   bestätigt 2024</b> Die Indikationsstellung und Initiierung einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll bei Erwachsenen durch in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene pneumologische Fachärzt*innen erfolgen.	↑↑
<b>4-36   e   bestätigt 2024</b> Die Wirksamkeit der Therapie mit monoklonalen Antikörpern soll nach vier und zwölf Monaten, dann in jährlichem Abstand evaluiert werden.	↑↑
<b>4-37   e   bestätigt 2024</b> Die vor Beginn der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bestehende Langzeittherapie soll zunächst beibehalten und erst nach eindeutigem klinischen Ansprechen, kenntlich an einer Verbesserung der Asthmakontrolle, unter engmaschiger Kontrolle reduziert werden.	↑↑

### Rationale

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung, die eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern notwendig macht, erachtet es die Leitliniengruppe als wichtig, dass Patient\*innen einer pneumologischen Fachärztin oder einem pneumologischen Facharzt vorgestellt werden. Ziel der Beurteilung durch pneumologische Fachärztinnen sind die Indikationsstellung, die Feststellung der Zeitpunkte einer Therapieintensivierung und -reduktion sowie das Erkennen von Risikosignalen, die sich während der Behandlung ergeben können. Da die Evidenzlage für all diese Parameter zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht aussagekräftig genug ist (siehe Empfehlungen 4-38, 4-39 und 4-40), benötigt die Behandlung dieser Patient\*innen eine besondere klinische Expertise. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht. Insbesondere der vermutete Vorteil in Bezug auf die Sicherheit der Patient\*innen begründet den starken Empfehlungsgrad.

Aus klinischer Sicht der Leitliniengruppe und nach den vorliegenden Daten der Zulassungsstudien zu den verwendeten Zeitpunkten der Endpunktmessungen lässt sich ein Therapieeffekt frühestens nach einer viermonatigen Anwendungsdauer evaluieren. Innerhalb dieser Zeitspanne ist es erfahrungsgemäß möglich, Non-Responder zu identifizieren und bei Bedarf entsprechende Änderungen der Therapieschemata zu initiieren. Insbesondere die Möglichkeit zum Schutz vor Fehlbehandlung begründet den starken Empfehlungsgrad für die Therapieevaluation.

Da die Zeiträume des Beginns der Steroidreduktion in der Evidenz uneinheitlich sind und für Reslizumab derzeit noch keine Daten zur Steroidreduktion identifiziert wurden, empfiehlt die Leitliniengruppe, den Zeitpunkt der Reduktion der zuvor bestehenden Langzeittherapie an der Asthmakontrolle zu orientieren (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3, sowie Empfehlung 4-16) und die Patient\*innen dabei engmaschig zu betreuen. Die Therapiedauer mit monoklonalen Antikörpern orientiert sich ebenfalls an der Asthmakontrolle. Zeigt sich bei den Kontrollintervallen keine Besserung der Asthmakontrolle, wird empfohlen, die monoklonalen Antikörper abzusetzen.

### Grundlage und Evidenzbeschreibung

Die Grundlage für die Zeiträume der Re-Evaluierung der Therapie bilden die in den Zulassungsstudien der monoklonalen Antikörper verwendeten Zeitpunkte der Endpunktmessungen [119–125].

In den systematisch identifizierten Studien wurden die Zeitpunkte des Beginns der Steroidreduktion unterschiedlich bestimmt. Der systematische Review von Normansell et al. [122] schloss fünf Primärstudien ein, die die Wirksamkeit



und Sicherheit von Omalizumab auch in der Steroidreduktionsphase untersuchten. Die zuvor bestehende steroidstabile Phase betrug zwischen 12 und 28 Wochen [122]. Während der Therapie mit Mepolizumab sowie Benralizumab wurde die Reduktion von OCS bereits nach einer vierwöchigen steroidstabilen Phase begonnen [120,126].

#### 4.8.6.2 Übersicht monoklonale Antikörper | ERWACHSENE

**Tabelle 9: Biologika | ERWACHSENE**

Biologikum	Klinischer Phänotyp	Prädiktion Therapieansprechen	Aktuelle Zulassung für weitere Indikationen
Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schweres allergisches Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-38)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eosinophile im Blut <math>\geq 260/\mu\text{l}</math></li> <li>Asthma-Beginn im Kindes- &amp; Jugendalter</li> <li>Allergie-getriggerte Symptome</li> <li>FeNO <math>\geq 20</math> ppb</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chronisch spontane Urticaria<sup>1</sup></li> <li>Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)<sup>1</sup></li> </ul>
Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schweres eosinophiles Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-39)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intrinsisches Asthma/ Adult-onset-Asthma</li> <li>Bluteosinophilie/Hypereosinophilie</li> <li>Sehr häufige Exazerbationen</li> </ul>	Mepolizumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>schubförmig remittierende oder refraktäre eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)<sup>1</sup></li> <li>Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)<sup>1</sup></li> <li>Unzureichend kontrolliertes hypereosinophiles Syndrom (HES)<sup>1</sup></li> </ul>
Dupilumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schweres Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-40)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hohe FeNO-Werte</li> <li>Bluteosinophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate bis schwere atopische Dermatitis<sup>1</sup></li> <li>Eosinophile Ösophagitis (EoE)<sup>1</sup></li> <li>Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)<sup>1</sup></li> <li>Prurigo nodularis (PN)<sup>1</sup></li> </ul>
Tezepelumab <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schweres Asthma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hohe FeNO-Werte</li> <li>Bluteosinophilie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bislang keine Zulassung für typische Asthma-Komorbiditäten<sup>1</sup></li> </ul>

<sup>1</sup> Stand: Juli 2024

<sup>2</sup> Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus

#### Rationale

Die Tabelle berücksichtigt die entsprechenden Empfehlungen der NVL (Empfehlungen 4-38, 4-39, 4-40), stellt für die jeweiligen Wirkstoffe auch die aktuellen Zulassungen für weitere Indikationen dar und wurde auf Basis eines Expert\*innenkonsens formuliert. Ziel ist, eine Orientierung für den individuell angemessenen Einsatz der unterschiedlichen Biologika zu geben.

Asthma-Exazerbation(en) im Vorjahr sind ein Bestandteil der Definition des schweren Asthmas (siehe Kapitel 1 Definition und Epidemiologie). Die Leitliniengruppe weist nochmals darauf hin, dass sie als wichtige Voraussetzung gelten (Klinischer Phänotyp), um in einem nächsten Schritt monoklonale Antikörper zu verordnen.

Detaillierte Informationen zur Evidenzlage einzelner monoklonaler Antikörper finden sich in den folgenden Abschnitten.

## 4.8.6.3 Omalizumab

## Empfehlung

**4-38 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024**

Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Erwachsenen in Stufe 5 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- 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.

**Rationale**

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz als moderat ein, dass das Risiko für Exazerbationen und die Häufigkeit von Hospitalisierungen durch die Therapie mit Omalizumab im Vergleich zu einer Placebogabe reduziert werden. Daher empfiehlt sie einen Therapieversuch mit Omalizumab, wenn die in Empfehlung 4-38 genannten eng umschriebenen Kriterien erfüllt sind. Insbesondere dann sieht die Leitliniengruppe die Dringlichkeit zu handeln. In dieser definierten Situation überwiegt nach ihrer Einschätzung der potenzielle Vorteil von Omalizumab eindeutig möglichen Risiken der Therapie. Diese Abwägung begründet, neben der Aussagesicherheit der Evidenz und dem als klinisch relevant eingeschätzten Effekt auf klinische Endpunkte den starken Empfehlungsgrad. Entscheidend ist, vor Initiierung der Therapie auch alle vermeidbaren Allergene zu eliminieren (siehe Kapitel 6.8 Verminderung der Allergenexposition) und die Möglichkeiten der Tabakentwöhnung vor Therapiebeginn auszuschöpfen (siehe Kapitel 6.5 Tabakentwöhnung). Details der Anwendung monoklonaler Antikörper sind in den Empfehlungen 4-35 bis 4-37 beschrieben.

**Empfehlungsgrundlage**

In der systematischen Literaturrecherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Omalizumab untersuchten [122,127–129].

**Evidenzbeschreibung**

Im Cochrane-Review von Normansell et al. [122] senkte Omalizumab während der kontinuierlichen Corticosteroidgabe das Risiko für eine oder mehr Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (163/1 000 vs. 262/1 000; OR 0,55 (95% KI 0,46; 0,65);  $I^2 = 50\%$ , 10 RCTs,  $n = 3\ 261$ , Aussagesicherheit moderat) und die Häufigkeit von Hospitalisierungen (5/1 000 vs. 31/1 000; OR 0,16 (95% KI 0,06; 0,42);  $I^2 = 0\%$ , 4 RCTs,  $n = 1\ 824$ , Aussagesicherheit moderat). Bei schwererer Erkrankung war der Effekt von Omalizumab hinsichtlich der Exazerbationen nicht mehr signifikant [122].

Während des Ausschleichens von Corticosteroiden waren Exazerbationen unter Omalizumab seltener als unter Placebo (179/943 vs. 250/792; OR 0,49 (95% KI 0,39; 0,62);  $I^2 = 23\%$ , 5 RCTs,  $n = 1\ 726$ , Aussagesicherheit moderat) [122].

Die Daten zur Sicherheit wurden für die steroidstabile und die Ausschleichphase gemeinsam ausgewertet [122]. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in der Gruppe der mit Omalizumab behandelten Patient\*innen weniger wahrscheinlich (47/1 000 vs. 64/1 000; OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,91);  $I^2 = 7\%$ , 15 RCTs,  $n = 5\ 713$ , Aussagesicherheit moderat). Hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen und Mortalität ergab sich kein Unterschied. Reaktionen an der Injektionsstelle waren unter Omalizumab höher (165/1 800 vs. 101/1 777; OR 1,72 (95% KI 1,33; 2,24);  $I^2 = 42\%$ ; 9 RCTs,  $n = 3\ 577$ , Aussagesicherheit moderat). [122]

Die gepoolten Auswertungen von Daten aus Studien mit einer Dauer von 52 bis 60 Wochen von Lai et al. zeigten ähnliche Tendenzen für die oben genannten Endpunkte [129].

Ein HTA-Bericht von Norman et al. [127] betrachtete neben randomisiert kontrollierten Studien auch die Ergebnisse von prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien. In den Beobachtungsstudien war für die Endpunkte Exazerbationsraten, Hospitalisierungen und Symptome eine Tendenz zur Verbesserung bei Anwendung von Omalizumab erkennbar [127].

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) [130] nennt als häufigste Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle und bei Kindern Fieber und Oberbauchbeschwerden. Zudem wird auf das Risiko für anaphylaktische Reaktionen, arterielle thrombembolische Ereignisse, eine Verminderung der Zahl der Blutplättchen, parasitäre Infektionen und das Auftreten eines systemischen Lupus erythematoses hingewiesen [130].

Das Arznei-Telegramm warnt vor anaphylaktischen Reaktionen, die auch erst mit einer Latenz von Stunden oder Tagen nach Injektion und nicht nur bei der ersten Gabe auftreten können [131]. Weiterhin weist es auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen hin [132].

#### 4.8.6.4 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

##### Empfehlung

**4-39 | ERWACHSENE | e | modifiziert 2024**

Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn ein schweres eosinophiles Asthma besteht.



##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit der Anti-IL-5-(R)-Antikörper als insgesamt moderat bis hoch ein, dass diese klinisch relevante Exazerbationen reduzieren können. Insbesondere für Patient\*innen mit schwerem eosinophilen Asthma (siehe Kapitel 4.8.6.1 Therapieprinzipien in Stufe 5 | ERWACHSENE) zeigen die Daten einen Vorteil für die Therapie. Sie empfehlen einen Therapieversuch mit den Wirkstoffen Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab daher für diese eng definierte Patientengruppe, weil nach ihrer Einschätzung hier der mögliche Vorteil die potenziellen Risiken der Therapie überwiegt. Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der monoklonalen Antikörper untereinander vergleichen, wurden nicht identifiziert. Die Behandlung mit Anti-IL-5-(R)-Antikörpern ermöglicht zudem aus Sicht der Leitliniengruppe, die Therapie mit OCS zu reduzieren und gegebenenfalls zu beenden. Dies ist aufgrund der gesicherten Nebenwirkungen von OCS ein wichtiges Ziel der Therapie des schweren Asthmas. Aufgrund der potenziellen Verzerrungsrisiken, sowie der eingeschränkten Präzision durch geringe Fallzahlen und weite Konfidenzintervalle der hierfür identifizierten Studien, wird die Aussagesicherheit für diese Evidenz bezüglich der Reduktion von OCS eher als niedrig eingestuft. Die Leitliniengruppe spricht eine abgeschwächte Empfehlung aus, da einerseits zur Beurteilung der Langzeitverträglichkeit der Anti-IL-5-(R)-Antikörper zu wenige Daten vorliegen und randomisierte Vergleiche nur jeweils mit Placebo, nicht aber mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden sind, andererseits aber in der Vermeidung von OCS ein wesentlicher Sicherheitsvorteil gesehen wird, in der definierten Situation Handlungsdringlichkeit gegeben ist und die Aussagesicherheit der Evidenz für die Wirksamkeit auf klinisch relevante Endpunkte moderat bis hoch ist.

##### Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche für die aktuelle Version der NVL wurde eine Aktualisierung des in der 4. Auflage genutzten Cochrane Reviews identifiziert [133]. Dieser beinhaltet auch alle in der Vorversion systematisch identifizierten Primärstudien. Zwei in der systematischen Recherche für die Vorversion identifizierten RCTs [120,126] betrachteten zudem eine mögliche OCS-Einsparung.

##### Evidenzbeschreibung

Der Cochrane-Review von Farne et al. [133] verglich die Interventionen Mepolizumab, Reslizumab, oder Benralizumab gegen Placebo. Die untersuchten Anti-IL-5-Therapien (Ausnahme: Reslizumab s.c.) verringerten die Raten klinisch signifikanter Asthmaexazerbationen um etwa die Hälfte bei Teilnehmenden mit schwerem eosinophilem Asthma, die mindestens mitteldosierte ICS erhielten und deren Asthma schlecht kontrolliert war (entweder  $\geq$  zwei Exazerbationen im vorangegangenen Jahr oder ein ACQ von 1,5 oder mehr). Die Rate Ratios betragen für Mepolizumab s.c. 0,45 ((95% KI 0,36; 0,55);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs, n = 936, Aussagesicherheit hoch), Mepolizumab i.v. 0,53 ((95% KI 0,44; 0,64);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs, n = 751, Aussagesicherheit moderat), Reslizumab i.v. 0,43 ((95% KI 0,33; 0,55);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs, n = 953, Aussagesicherheit hoch), Reslizumab s.c. 0,79 ((95% KI 0,56; 1,11); 1 RCT, n = 464, Aussagesicherheit hoch) und für Benralizumab s.c. 0,59 ((95% KI 0,52; 0,66);  $I^2 = 21\%$ , 4 RCTs, n = 3 112 Aussagesicherheit hoch). [133]

Ein RCT (SIRIUS) [120] mit 135 Teilnehmenden berichtete, dass durch die subkutane Applikation von Mepolizumab über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo mehr OCS eingespart werden konnten (OR 2,39 (95% KI 1,25; 4,56)). Auch die jährlich Exazerbationsrate verbesserte sich durch Mepolizumab trotz der OCS-Reduktion (Rate Ratio 0,68 (95% KI 0,47; 0,99) [120]. Die niedrige Fallzahl und die fehlende Verblindung der Ergebnisevaluation stellen allerdings ein Risiko für eine Verzerrung dar.

Überdies untersuchte die Studie ZONDA [126] den corticosteroidsparenden Effekt von Benralizumab über einen Zeitraum von 28 Wochen. Die Chance einer Reduktion von OCS war bei der Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall OR 4,09 (95% KI 2,22; 7,57) und im 8-Wochen-Intervall OR 4,12 (95% KI 0,22; 7,63) höher als bei der Gabe von Placebo [126].

In der frühen Nutzenbewertung bewertete das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Daten für Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab als nicht geeignet, um Aussagen zu einem Zusatznutzen abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht angemessen war [134–138].

Die Beschlüsse des G-BA sind auf dessen Internetseiten einzusehen (Mepolizumab: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/>, Reslizumab: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/>, Benralizumab: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/>).

### Sicherheit

Zu Sicherheitsaspekten von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stehen u.a. die Zulassungsstudien bzw. teilweise deren Verlängerungen zur Verfügung. In einigen Studien floss der nicht näher bzw. ungenau definierte Endpunkt „Verschlechterung des Asthmas“ als unerwünschte Wirkung ein: Hier blieb meist unklar, ob zum Beispiel auch die Effektivitätspunkte Exazerbationen oder Symptome mit ausgewertet wurden [119,120,123,124]. Teilweise wurde in den identifizierten Studien ersichtlich, dass es sich dabei auch um Exazerbationen handelt [125,126,139–141]. Vor diesem Hintergrund lassen sich ähnliche oder erhöhte Raten an unerwünschten und schweren unerwünschten Nebenwirkungen in der Placebogruppe erklären [119–121,123,124,126,139–141].

Hinsichtlich der Sicherheit von Mepolizumab beschreibt die EMA [142] lokale Reaktionen an der Einstichstelle und systemische allergische und nicht-allergische Reaktionen als identifizierte, wichtige Risiken. Immunogenität, Änderungen der Immunreaktion (Infektionen, maligne Erkrankungen), kardiovaskuläre Veränderungen und eine Symptomverstärkung bei Absetzen von Mepolizumab als mögliche wichtige Risiken. Die häufigste Nebenwirkung von Mepolizumab (> 1 von 10 Personen) sind Kopfschmerzen [143]. Ausreichend Daten, um die Sicherheit für besondere Patientengruppen, wie schwangere und/oder stillende Frauen, Patient\*innen unter 18 Jahren oder ältere Patient\*innen zu beurteilen, liegen derzeit noch nicht vor. [142,143]

Die EMA [144] beschreibt Überempfindlichkeitsreaktionen, wie anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen als identifizierte, wichtige Risiken bei der Behandlung mit Reslizumab. Parasitäre Infektionen und maligne Erkrankungen sieht sie als mögliche wichtige Risiken. Die häufigste Nebenwirkung von Reslizumab (ca. 2 von 100 Personen) ist ein Anstieg des Enzyms Kreatinphosphokinase im Blut. Auch hier fehlen weiterhin ausreichende Daten für besondere Patientengruppen, wie zum Beispiel für Patient\*innen unter 18 oder über 75 Jahren, für Schwangere und Stillende sowie für Patient\*innen, die gleichzeitig immunsuppressive Medikamente erhalten. [144]

Die EMA [145] beurteilt die Sicherheit von Benralizumab anhand der Phase-II- und Phase-III-Studien. Sie identifiziert folgende mögliche wichtige Risiken in der Behandlung mit Benralizumab: schwere Infektionen, parasitäre Infektionen, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, wie anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen, maligne Erkrankungen und den Verlust bzw. die Reduktion der Langzeiteffektivität durch persistierende neutralisierende Antikörper. Ausreichend Daten für die Beurteilung der Sicherheit für schwangere und/oder stillende Frauen liegen derzeit noch nicht vor. [145]

Die Aktualisierung der systematischen Recherche für die 4. Auflage der NVL Asthma identifizierte weitere Verlängerungsstudien [146–149], die – bis auf eine Ausnahme [148] – nicht verblindet durchgeführt wurden.

Unerwünschte Wirkungen traten unter Gabe von 3,0 mg/kg i.v. bei reslizumabnaiven Patient\*innen mit schwerem eosinophilen Asthma etwas häufiger auf als bei reslizumaberfahrenen (75% vs. 67%), wobei die häufigsten Ursachen, z. B. die Verschlechterung des Asthmas und Nasopharyngitis, in beiden Gruppen ähnlich verteilt waren [146]. 15 der 1 051 eingeschlossenen Patient\*innen wiesen maligne Erkrankungen auf [146].

In einer weiteren Studie wurde die subkutane Anwendung von Reslizumab (110 mg) untersucht [149]. Die Ergebnisse waren auch zum Zeitpunkt der Aktualisierung der NVL (Version 5) nur innerhalb eines Studienregisters veröffentlicht. Hier waren die während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Wirkungen in der reslizumabnaiven Gruppe etwas seltener als in der reslizumaberfahrenen (52,6% vs. 58,2%) [149].

Mepolizumab in der Anwendung von 100 mg s.c. alle 4 Wochen führte bei 94% der Patient\*innen zu unerwünschten und bei 23% zu schweren unerwünschten Wirkungen [147]. Häufig berichtet wurden Infektionen des Respirationstraktes (67%), Kopfschmerzen (29%) und eine Verschlechterung des Asthmas (27%), die bei 10% der eingeschlossenen Patient\*innen als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde [147].

Die Anzahl der Patient\*innen, die unter Benralizumab 30 mg s.c., alle 4 oder alle 8 Wochen, unerwünschte oder schwere unerwünschte Wirkungen erlitt, ähnelte sich zwischen benralizumabnaiven und benralizumaberfahrenen Patient\*innen [148].

#### Weiterführende Informationen: aktive Rauchende und Patient\*innen mit COPD

Eine Indikation zur Verordnung der gegen IgE und IL-5-(R) gerichteten monoklonalen Antikörper für aktive Rauchende und Patient\*innen mit COPD besteht aus Sicht der Leitliniengruppe nicht. In die klinischen Prüfungen wurden bisher hauptsächlich Nicht- oder ehemalige Rauchende mit einer Zigarettenanamnese von  $\leq 10$  Packungsjahren eingeschlossen [119–126,139,140]. Daraus schließen die Autor\*innen, dass keine Hinweise auf eine Wirksamkeit bei aktiven Rauchenden oder Patient\*innen mit einer klinisch führenden COPD vorliegen. Insbesondere bei ehemaligen Rauchenden mit einem deutlich über diese Grenze hinausgehenden Zigarettenkonsum erachten es die Autor\*innen daher als wichtig, dass die Diagnose Asthma klinisch führend ist und die Abgrenzung zu einer COPD durch im Management schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankungen erfahrene Pneumolog\*innen erfolgt (siehe Empfehlungen 4-38 und 4-39 und Kapitel 2.10 Asthma-COPD-Overlap).

#### 4.8.6.5 Dupilumab

Empfehlung	
<p><b>4-40   ERWACHSENE   e   modifiziert 2024</b></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"> <li>■ schweres eosinophiles Asthma (siehe Kapitel 4.8.6.1 Therapieprinzipien in Stufe 5   ERWACHSENE) oder</li> <li>■ zweimaliger Nachweis einer erhöhten FeNO-Konzentration (<math>&gt; 25</math> ppb).</li> </ul>	<p>↑</p>

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit von Dupilumab insgesamt als moderat ein. Wegen der positiven Effekte auf die Rate schwerer Exazerbationen und der Möglichkeit der Reduktion von OCS sieht die Leitliniengruppe eine Option für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 5 für die in Empfehlung 4-40 eng umschriebene Patientengruppe, die nach Ausschöpfen der inhalativen Therapie keine Asthmakontrolle erreichte. In dieser Situation ist die Dringlichkeit zu handeln gegeben und es überwiegt dann nach Einschätzung der Leitliniengruppe der Vorteil die Risiken der Therapie. Gleichzeitig stellt sie fest, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen – schon länger zugelassenen – monoklonalen Antikörpern erfolgten, wodurch eine vergleichende Beurteilung erschwert ist. Insbesondere diese Einschränkung begründet den abgeschwächten Empfehlungsgrad. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass die Ergebnisse der FeNO-Messung und der Bestimmung von Eosinophilen im Blut durch die Gabe von systemischen Corticosteroiden beeinflusst sein kann.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden zwei Phase-III-Studien mit randomisiert kontrolliertem Design identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo jeweils als Zusatz zur bisherigen Therapie bei Patient\*innen ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschwerem bis schwerem Asthma ( $n = 1\,902$ ) [150] bzw. mit schwerem, OCS-abhängigem Asthma ( $n = 210$ ) [151] untersuchten. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur aktuellen Version konnte ein Cochrane-Review identifiziert werden, der die Therapie von Anti-Interleukin 13 und/oder Anti-Interleukin 4-Antikörper mit Placebo allgemein verglich [152]. In



der systematisch durchgeführten Update-Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab konnte für weitere Sicherheitsaspekte die Extension-Studie zu den bereits identifizierten RCT eingeschlossen werden [153].

### Evidenzbeschreibung

Die adjustierte jährliche Rate schwerer Exazerbationen war bei der zweiwöchentlichen Anwendung von 200 mg Dupilumab (n = 948) RR 0,523 (95% KI 0,413; 0,662) und 300 mg Dupilumab (n = 954) RR 0,540 (95% KI 0,430; 0,680) jeweils im Vergleich zu Placebo geringer [150]. Aus den prädefinierten Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise, dass die Wirksamkeit ab einer Eosinophilenzahl von  $\geq 150$  Zellen/ $\mu$ l Blut bzw. ab einem FeNO-Wert von  $\geq 25$  ppm am größten war [150]. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Anhang 15.1 des Leitlinienreports zur Vorversion dokumentiert [1]. Das Verzerrungsrisiko in der Kategorie Reporting bias wird als unklar eingeschätzt.

Die prozentuale Reduktion der Dosis von OCS war bei der Anwendung von 300 mg Dupilumab nach 24 Wochen größer als unter Placebo ( $-70,1 \pm 4,9\%$  vs.  $-41,9 \pm 4,6\%$ ; LSMD  $-28,2$  (95% KI  $-40,7$ ;  $-15,8$ ) n = 210) [151]. Auch in dieser Studie wird das Verzerrungsrisiko in der Kategorie Reporting bias als unklar eingeschätzt.

Der Cochrane-Review [152] schloss neben den bereits für die Vorversion identifizierten Phase III-Studien [150,151] zusätzlich zwei Phase IIb-RCTs in die Analyse mit ein. Diese wurden in der systematischen Recherche zur Vorversion ebenfalls identifiziert, jedoch aufgrund iterativen Vorgehens zurückgestellt. In Subgruppenanalysen für die Therapie mit Dupilumab in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt/Notaufnahme/OCS erfordert, einen Vorteil zugunsten der Therapie mit dem Biologikum. Auch die Asthmakontrolle (gemessen mit dem ACQ) besserte sich leicht unter der Dupilumab-Therapie. Die Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ist leicht eingeschränkt durch die verminderte Direktheit, da keine Differenzierungen zwischen den Altersgruppen (Jugendliche und Erwachsene) vorgenommen wurden.

Die Nutzenbewertung des IQWiG für den G-BA sieht keinen Zusatznutzen für die Add-on-Therapie mit Dupilumab bei Erwachsenen [154].

### Spezielle Sicherheitsaspekte

In den identifizierten Phase-III-Zulassungsstudien traten im Gruppenvergleich ähnlich viele unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte jeglicher Art auf [150,151]. Die EMA weist darauf hin, dass die häufigste schwere unerwünschte Wirkung Asthma war. Exazerbationen traten in den Gruppen, die mit 200 mg Dupilumab oder Placebo behandelt wurden, häufiger auf als in der mit 300 mg Dupilumab behandelten Gruppe [155]. Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei Anwendung von Dupilumab häufiger als unter Placebo [150,151].

Die EMA [155,156] beurteilt die Sicherheit von Dupilumab anhand der Phase-II- und Phase-III-Studien. Sie beschreibt systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Immunogenität, als wichtige identifizierte Risiken in der Behandlung mit Dupilumab. Ausreichend Daten für die Beurteilung der Sicherheit für schwangere und/oder stillende Frauen liegen derzeit noch nicht vor.

Die in der Update-Recherche identifizierte Extension-Studie TRAVERSE [153] beobachtete die Teilnehmenden noch bis zu 48 Wochen nach Ende der Zulassungsstudien (insgesamt bis zu 96 Wochen). Die am häufigsten gemeldeten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bei einer Therapie mit Dupilumab 300mg alle zwei Wochen waren Nasopharyngitis (17,5-25,9%), Erythem an der Injektionsstelle (2,2-23,4%) und Bronchitis (9,3-19,0%). Schwerwiegende Asthmaexazerbationen (0,5-3,6%) und Lungenentzündung (0,7-2,7%) waren die am häufigsten gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Es gab vier behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten. TRAVERSE ist keine vergleichende Studie, daher wird das Verzerrungsrisiko diesbezüglich als hoch eingeschätzt. Da diese jedoch sicherheitsrelevante Aspekte berichtet, werden die Ergebnisse hier dargestellt. [153]

In einer Drug Safety Mail [157] wird darauf hingewiesen, dass Dupilumab Nebenwirkungen am Auge verursachen kann. Gemäß Fachinformation treten häufig allergische Konjunktivitis sowie gelegentlich Keratitis, Blepharitis, Augenjucken und trockenes Auge auf. Selten kann eine ulzerative Keratitis auftreten. [157]

#### 4.8.6.6 Tezepelumab

##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für die Gruppe der Erwachsenen insgesamt als niedrig ein. Sie sieht auf Basis der Daten kein deutliches OCS-sparendes Potenzial von Tezepelumab (Aussagesicherheit niedrig). Aufgrund des möglichen Vorteils von Tezepelumab gegenüber Placebo hinsichtlich

einer Reduktion von Exazerbationen (Aussagesicherheit niedrig) entschließt sie sich dennoch, Tezepelumab als Therapieoptionen in Stufe 5 in das Stufenschema aufzunehmen (Abbildung 4). Auch wenn die Direktheit der Hauptzulassungsstudie eingeschränkt zu beurteilen war (es wurden keine Optimierungsversuche der vorhandenen medikamentösen Therapie unternommen), sieht die Leitliniengruppe die Vergleichsintervention aus pragmatischen Gründen als angemessen an. Nicht alle Patient\*innen sprechen gleichermaßen auf LAMA oder LTRA an, 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 ausgereizt wurde.

### Grundlage und Evidenzbeschreibung

Aufgrund der EMA-Zulassung im September 2022 erfolgte im Rahmen der Aktualisierung der NVL eine systematische Recherche auf RCT-Ebene zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tezepelumab. Insgesamt konnten 3 Studien identifiziert werden [158–160].

Die NAVIGATOR-Studie [158] ist eine Asthma-Exazerbationsstudie, welche Patient\*innen ab 12 Jahren einschloss. Relevantes Einschlusskriterien war u. a., dass die Patient\*innen seit mindestens 12 Monaten vor dem Screening mittel- oder hochdosierte ICS (Tagesdosis von  $\geq 500 \mu\text{g}$  Fluticasonpropionat oder Äquivalent) und mindestens ein zusätzliches Kontrollmedikament erhalten haben. Menzies-Gow et al. verglichen die Therapie mit Tezepelumab (210 mg; s.c., alle vier Wochen) mit Placebo. Im Vergleich zu Placebo senkte die Gabe von Tezepelumab in einem Studienzeitraum von 52 Wochen die Rate an Exazerbationen (0,93 vs. 2,1; Rate Ratio, 0,44 (95% KI 0,37; 0,53)). Bei Patient\*innen mit einer Eosinophilenzahl von  $< 300 \text{ cells}/\mu\text{l}$  zu Studienbeginn waren die Unterschiede zwischen den Gruppen etwas geringer (1,02 vs. 1,73; Rate Ratio 0,59 (95% KI 0,46; 0,75)). Häufigkeit und Art unerwünschter Ereignisse unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich. 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 SOURCE-Studie [159] untersuchte das OCS-sparende Potenzial von Tezepelumab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient\*innen, welche seit mindesten drei Monaten mit hochdosiertem ICS und seit mindestens acht Wochen mit einer optimierten OCS-Therapie vor Studienbeginn behandelt wurden. Tezepelumab (210 mg s.c. alle 4 Wochen für insgesamt 48 Wochen) wurde gegen Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt: einer prozentualen Verringerung der täglichen OCS-Dosis gegenüber dem Ausgangswert ohne Verlust der Asthmakontrolle wurde nicht erreicht und war in der Gesamtpopulation ähnlich (OR 1,28 (95% KI 0,69; 2,35). Die Bewertung der methodischen Qualität 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.

Die Nutzenbewertung des IQWiG für den G-BA sieht keinen Zusatznutzen für die Add-on-Therapie mit Tezepelumab bei Erwachsenen ([www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904)) [161].


### Sicherheit

In der Long-Extension-Studie für Sicherheit (DESTINATION) [160] wurden die Teilnehmenden der SOURCE- und NAVIGATOR-Studie [158,159] eingeschlossen und für insgesamt 104 Wochen eruiert. Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Bereich der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums pro 100 Patientenjahre war bei Patient\*innen in der Tezepelumab-Gruppe niedriger als bei den Placebo-Patient\*innen, während es ein Signal für eine höhere Inzidenz von schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen bei denjenigen unter Tezepelumab-Therapie gab.

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 wird seitens der Leitliniengruppe nicht gesehen.



#### 4.8.6.7 Orale Corticosteroide

Empfehlung	
<p><b>4-41   ERWACHSENE   k   modifiziert 2024</b></p> <p>Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Erwachsenen wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	





#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Negativ-Empfehlung aus. Die durch lange Erfahrung gesicherten Erkenntnisse zu schweren Nebenwirkungen einer OCS-Therapie sowie die verfügbaren Therapiealternativen begründen den Empfehlungsgrad. Systemische Corticosteroide werden seit langem in der Praxis eingesetzt. Sind sie im Einzelfall indiziert, werden sie in der geringstmöglichen wirksamen Dosis empfohlen, um das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu minimieren. Bei erwachsenen Patient\*innen sind insbesondere das Risiko für eine Blutdrucksteigerung und die Entwicklung eines Diabetes mellitus sowie einer Osteoporose zu beachten. Auch wenn zum aktuellen Zeitpunkt nur begrenzte Langzeiterhebungen für die Sicherheit der verschiedenen monoklonalen Antikörper vorliegen (siehe Empfehlungen 4-38, 4-39 bis 4-37), werden die unerwünschten Langzeitwirkungen von systemischen Corticosteroiden als so erheblich eingeschätzt, dass die Leitliniengruppe OCS als nachrangige Therapieoption für die Langzeittherapie in Stufe 5 einordnet.

#### Empfehlungsgrundlage

Neue Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

#### 4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE

Empfehlung	
<p><b>4-42   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Bevor bei Kindern und Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 5 erfolgt, soll die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 4 evaluiert werden.</p>	
<p><b>4-43   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung in Stufe 5 erfordert, sollen zu einem pädiatrischen Pneumologen/einer pädiatrischen Pneumologin überwiesen werden.</p>	
<p><b>4-44   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Kinder und Jugendliche sollten vor dem Übergang in Stufe 5 zur erweiterten Diagnostik in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden.</p>	
<p><b>4-45   KINDER UND JUGENDLICHE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen sollte vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.</p>	

#### Rationale

Die Leitliniengruppe hat in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche eine zusätzliche Stufe eingefügt, die zwischen dem Einsatz von mittel- und hochdosierten ICS differenziert.

Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Recherchen und der eigenen klinischen Erfahrung ist es der Leitliniengruppe wichtig, darauf hinzuweisen, dass zunächst die individuell anwendbaren Therapiealternativen der

Stufe 4 evaluiert werden, bevor eine Eskalation zur Stufe 5 erfolgt. Daher spricht sie konsensbasiert Empfehlung 4-42 aus. Sicherheitsbedenken bezüglich einer höheren ICS-Dosierung stehen dabei im Vordergrund (siehe Empfehlung 4-26) und begründen den Empfehlungsgrad.

Aufgrund der Schwere der Asthma-Erkrankung und analog zur Empfehlung 4-32 in Stufe 4 empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert die Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen/zur pädiatrischen Pneumologin, damit erfahrene Spezialist\*innen die weitere Therapie einschätzen und planen können. Um die Wichtigkeit dieser versorgungskordinierenden Maßnahme zu betonen, spricht sie sich in Stufe 5 konsensbasiert für einen starken Empfehlungsgrad aus (siehe Abbildung 5).

Kinderpneumologische Zentren ermöglichen eine erweiterte Diagnostik für den Fall, dass die Diagnose verifiziert werden müsste (Empfehlung 4-44). Da diese nicht flächendeckend in Deutschland verfügbar sind, spricht die Leitliniengruppe hierzu konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus (siehe Abbildung 5).

Die Leitliniengruppe weist auf die indirekte Evidenz des Kapitels 11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma hin und spricht auch für Kinder und Jugendliche eine starke Empfehlung zugunsten der Indikationsprüfung für eine Rehabilitation vor einer medikamentösen Therapieeskalation in Stufe 5 aus (Empfehlung 4-45). In einer stationären Rehabilitationsmaßnahme kann die Therapieadhärenz der Kinder im Sinne einer kontrollierten Therapie beobachtet und das Verhalten geschult werden. In diesen Maßnahmen sieht die Leitliniengruppe die Chance, eine unnötige Therapieeskalation zu vermeiden (ausführliche Begründung siehe auch Rationale zu Empfehlung 4-33).

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und auch auf den für Stufe 4 durchgeführten systematischen Recherchen (siehe Kapitel 4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE).

#### Empfehlung

**4-46 | KINDER UND JUGENDLICHE | e | bestätigt 2024**

Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 5 eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz hinsichtlich der Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen als niedrig ein. Sie formuliert dennoch eine starke Empfehlung 4-46 für die Kombinationstherapie aus einem hochdosiertem ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA und weist gleichzeitig darauf hin, dass jede Therapieintensivierung bezüglich möglichem Nutzen und Schaden frühzeitig evaluiert werden soll (siehe Empfehlung 4-11). Als weitere Therapieeskalation sieht sie auch die additive Gabe eines LAMA als weitere Option und stellt diese im Stufenschema dar (Abbildung 5). Bei allen in Empfehlung 4-46 adressierten Wirkstoffen gibt es bereits langjährige Erfahrung in der klinischen Anwendung und entsprechend belastbares Wissen bezüglich deren Sicherheit. Zudem ist eine Deeskalation der Therapie mit den genannten Wirkstoffen bei erreichter Symptombefreiheit erprobt und niederschwellig umsetzbar. Aufgrund dieser Überlegungen, und im Hinblick auf die Ressourcenallokation, empfiehlt die Leitliniengruppe mit starkem Empfehlungsgrad, dass möglichst alle Therapieoptionen ausgeschöpft und zeitnah evaluiert werden, bevor über die Indikation für eine Biologika-Gabe in der nächsten Therapiestufe entschieden wird.

### Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die den Übergang von Stufe 4 zu 5 untersuchen [67,92]. Die Therapieoptionen innerhalb der Stufe 5 wurden in zwei systematischen Übersichtsarbeiten [45,66] verglichen, die indirekt herangezogen werden können. Zusätzlich wurde für die Vorversion der NVL eine systematische Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropium durchgeführt, in welcher zwei Phase-III-Studien identifiziert werden konnten. [162,163]

## Evidenzbeschreibung

Indirekt kann die Subgruppenanalyse von Ducharme et al. [92] herangezogen werden. Ohne für die Altersgruppe zu differenzieren, wurde die Kombination aus einem mitteldosierten ICS plus LABA mit einer höher dosierten ICS-Monotherapie verglichen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten (RR 1,21 (95% KI 0,69; 2,12);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 445$ , 3 RCTs; Aussagesicherheit nicht angegeben). [92]

Die Kombinationstherapie aus ICS plus LTRA verglichen mit einer ICS-Monotherapie in höherer Dosis, zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Exazerbationen, die OCS erfordern (RR 0,82 (95% KI 0,54; 1,25) 1 RCT,  $n = 182$ , Aussagesicherheit niedrig) [67].

Für den geplanten Vergleich zwischen der Kombinationstherapie aus ICS hochdosiert plus LABA mit einer hochdosierten ICS-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen konnten Chauhan et al. keine Primärstudien identifizieren [66]. Die Höhe der ICS-Dosis wurde im nächsten Vergleich dieses systematischen Reviews [66] nicht differenziert: Zwischen der Gruppe, die ICS plus LABA und der Gruppe, die nur ICS in der gleichen Dosis erhielten, unterschied sich weder die Anzahl der Patient\*innen, die eine Exazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Corticosteroiden hatte (RR 0,95 (95% KI 0,70; 1,28);  $I^2 = 0\%$ , 12 RCTs  $n = 1\ 669$ , Aussagesicherheit niedrig) noch die Anzahl der Patient\*innen mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte, signifikant (RR 1,74 (95% KI 0,90; 3,36);  $I^2 = 0\%$ , 6 RCTs,  $n = 1\ 292$ ; Aussagesicherheit niedrig). [66] Die Aussagesicherheit der Evidenz wird jeweils aufgrund der Indirektheit auf niedrig abgewertet.

Zudem steht eine Subgruppenanalyse [45] zur Verfügung, die aufgrund der fehlenden Differenzierung des Alters indirekt genutzt werden kann. Der Vergleich der hochdosierten ICS-Monotherapie zu ICS hochdosiert plus LABA ergab keinen signifikanten Unterschied für den Endpunkt Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern (35/594 vs. 44/742; POR 0,94 (95% KI 0,58; 1,54);  $I^2 = 40\%$ ,  $n = 1\ 366$ , 7 RCTs, Aussagesicherheit niedrig) [45].

Zwei in der systematischen Recherche identifizierte Phase-III-Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropium bei Patient\*innen, die trotz einer Kombinationstherapie aus hochdosierten ICS plus mindestens einem weiteren Langzeittherapeutikum oder aus einem mitteldosierten ICS plus mindestens zwei weiteren Langzeittherapeutika ein symptomatisches Asthma aufwiesen [162, 163].

Ein RCT [162] untersuchte die Anwendung von Tiotropium bei 392 Jugendlichen im Vergleich zu Placebo bei einer Studiendauer von 12 Wochen. Die Asthmakontrolle unterschied sich nicht signifikant im Gruppenvergleich. Schwere Asthmaexazerbationen waren in der Gruppe, der mit 5  $\mu\text{g}$  behandelten Patient\*innen am häufigsten (2,5  $\mu\text{g}$ : 0,79%; Placebo: 0,74%; 5  $\mu\text{g}$ : 1,54%). Mindestens eine Episode einer Asthmaverschlechterung trat in der mit Placebo behandelten Gruppe am häufigsten auf (5  $\mu\text{g}$ : 11,5%; 2,5  $\mu\text{g}$ : 14,2%; Placebo: 18,5%). Asthmaexazerbationen und die Verschlechterung des Asthmas wurden als sekundärer Endpunkt und als unerwünschte Wirkung erfasst. [162] Das Risiko für Reporting Bias wird als hoch eingeschätzt.

Eine weitere Studie [163] untersuchte 635 Kinder im Alter zwischen sechs und elf Jahren, die zusätzlich über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Tiotropium in der Dosis von 2,5  $\mu\text{g}$  oder 5  $\mu\text{g}$  oder mit Placebo behandelt wurden. Für die Endpunkte Veränderungen im ACQ-1A-Score, symptomfreie Tage und Notfallmedikation ergab sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebogruppe und der jeweiligen Intervention in den unterschiedlichen Dosierungen. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen war in den Interventionsgruppen geringer als in der Placebogruppe (5  $\mu\text{g}$ : 43,1%; 2,5  $\mu\text{g}$ : 43,4%, Placebo: 49,3%). Schwere unerwünschte Wirkungen traten in der Dosierung von 5  $\mu\text{g}$  mit 3,1% am häufigsten auf und lagen in der Dosierung von 2,5  $\mu\text{g}$  und unter Placebo jeweils bei 1,5%. [163] Limitierend ist das unklare Verzerrungspotenzial bezüglich der Verblindung der Ergebnisevaluation.

## 4.8.8 Stufe 6 | KINDER UND JUGENDLICHE

### 4.8.8.1 Therapieprinzipien in Stufe 6 | KINDER UND JUGENDLICHE

#### Empfehlung

##### 4-47 | KINDER UND JUGENDLICHE | k | bestätigt 2024

Bevor bei Kindern und Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 6 erfolgt, soll die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 5 evaluiert werden.



Empfehlung	
<b>4-48   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b> Die Indikationsstellung und Initiierung einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll bei Kindern und Jugendlichen durch in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene pädiatrische Pneumolog*innen erfolgen.	↑↑
<b>4-49   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b> Kinder und Jugendliche sollen vor dem Übergang in Stufe 6 zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung auf Komorbiditäten in einem kinderpneumologischen Zentrum mit der Möglichkeit zur invasiven Diagnostik vorgestellt werden.	↑↑
<b>4-50   KINDER UND JUGENDLICHE   k   bestätigt 2024</b> Bei Kindern und Jugendlichen soll vor der Behandlung in Stufe 6 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.	↑↑

### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert Empfehlungen zu den allgemeinen Therapieprinzipien in Stufe 6 bei Kindern und Jugendlichen aus. Vor dem Übergang zu der Behandlung in Stufe 6 empfiehlt sie die bereits in Stufe 5 genannten Maßnahmen, jedoch nun mit starken Empfehlungsgraden für alle Empfehlungen (siehe Kapitel 4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE).


Die Details der Anwendung monoklonaler Antikörper sind in den Empfehlungen 4-36 und 4-37 und dem dazugehörigen Hintergrundtext für Erwachsene beschrieben und gelten analog auch für Kinder und Jugendliche (siehe Kapitel 4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung, die eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern notwendig macht, erachtet es die Leitliniengruppe als wichtig, dass Patient\*innen einem pädiatrischen Pneumologen oder einer pädiatrischen Pneumologin vorgestellt werden. Ziele der Beurteilung durch die pädiatrischen Pneumolog\*innen sind die Indikationsstellung, die Feststellung der Zeitpunkte einer Therapieintensivierung und -reduktion sowie das Erkennen von Risikosignalen, die sich während der Behandlung ergeben können. Da die Evidenzlage für all diese Parameter zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht aussagekräftig genug ist (siehe Hintergrundtexte zu den Empfehlungen 4-38 und 4-51), benötigt die Behandlung dieser Patient\*innen eine besondere klinische Expertise. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht. Insbesondere der vermutete Vorteil in Bezug auf die Sicherheit der Patient\*innen begründet den starken Empfehlungsgrad.

Vor der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern oder OCS kommt dem Ausschluss von Differentialdiagnosen und relevanten Komorbiditäten eine höhere Bedeutung zu. Gleiches gilt für die Überprüfung der Indikation zu einer stationären Rehabilitation vor einer medikamentösen Therapieeskalation in Stufe 6. Die Leitliniengruppe sieht unter anderem die Möglichkeit, im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme die Patient\*innen engmaschiger zu beobachten und individuell zu unterstützen. Adhärenz und Hürden in der Umsetzung der Therapie können so gemeinsam mit den Patient\*innen ermittelt und Strategien zur Therapieumsetzung geplant werden. In Anbetracht der zusätzlichen Risiken, die eine Behandlung in Stufe 6 mit sich bringen kann, sieht die Leitliniengruppe in einer stationären Rehabilitation die Chance sicherzustellen, dass die Therapie in Stufe 5 optimal umgesetzt wurde, bevor Stufe 6 initiiert wird. Damit besteht die Möglichkeit, Patient\*innen mit Adhärenzproblemen vor einer eigentlich nicht nötigen Eskalation zu bewahren. Ein Schadenspotenzial (abgesehen vom Ressourceneinsatz) sieht die Leitliniengruppe nicht. Insbesondere die Chance zum Schutz vor Übertherapie begründet den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen beruhen auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe und stellen einen Expert\*innenkonsens dar.

4.8.8.2 Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Empfehlung	
<p><b>4-51   KINDER UND JUGENDLICHE   e   modifiziert 2023</b>                      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 10 vorliegen.</p>	

**Tabelle 10: Kriterien für die Auswahl eines Add-on-Biologikums bei Kindern und Jugendlichen<sup>1</sup>**

Biologikum	Folgende Kriterien müssen vorliegen:	Weitere Erwägungen
Omalizumab Ab 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schweres persistierendes IgE-vermitteltes perenniales allergisches Asthma <i>und</i></li> <li>▪ positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen <i>und</i></li> <li>▪ häufige Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen <i>und</i></li> <li>▪ mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten <i>und</i></li> <li>▪ ab 12 Jahren: reduzierte Lungenfunktion (FEV1 &lt;80% d.S.) <i>und</i></li> <li>▪ IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zulassung auch für die Behandlung von:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chronisch spontaner Urticaria (ab 12 Jahren)</li> <li>▪ Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; ab 18 Jahren)</li> </ul> </li> </ul>
Dupilumab Ab 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres Asthma mit Typ2-Inflammation, gekennzeichnet durch                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eosinophilie (<math>\geq 150</math> Eosinophile pro <math>\mu\text{l}</math> Blut), <i>und/oder</i></li> <li>▪ erhöhte FeNO-Konzentration (<math>\geq 20</math> ppb) <i>und</i></li> </ul> </li> <li>▪ unzureichende Kontrolle unter einem Therapieversuch mit hochdosierten<sup>2</sup> inhalativen Corticosteroiden (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel (mindestens 3 Monate)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zulassung auch für die Behandlung von:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Moderater bis schwerer atopischer Dermatitis (ab 12 Jahren; bei schwerer atopischer Dermatitis auch ab 6 Monaten)</li> <li>▪ eosinophiler Ösophagitis (EoE; ab 12 Jahren)</li> <li>▪ Chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; ab 18 Jahren)</li> <li>▪ Prurigo nodularis (PN; ab 18 Jahren)</li> </ul> </li> </ul>
Mepolizumab Ab 6 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schweres refraktäres eosinophiles Asthma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Datenlage für Kinder und Jugendliche begrenzt</li> <li>▪ Zulassung auch für die Behandlung von:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; ab 6 Jahren)</li> </ul> </li> </ul>

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

<sup>1</sup> Stand: Juli 2024

<sup>2</sup> Für Kinder (6-11 Jahre) besteht entsprechend der Zulassung auch die Möglichkeit, bei unzureichender Kontrolle trotz mittel-dosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel Dupilumab zu verabreichen. Die Leitliniengruppe sieht dies in Einzelfällen als eine Option (siehe Kapitel 4.8.8.4 Dupilumab zur weiteren Erläuterung).

### Rationale

In den beschriebenen Situationen sieht die Leitliniengruppe wegen der unzureichenden Asthmakontrolle Handlungsbedarf. Gleichzeitig hält sie es wegen der gesicherten Risiken für wichtig, eine Therapie mit OCS möglichst zu vermeiden (siehe auch Empfehlung 4-52). Mit Omalizumab bzw. Dupilumab stehen für Kinder bzw. Jugendliche zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung, für die Evidenz mit moderater Aussagesicherheit vorliegt, dass sie OCS vermeiden und Exazerbationen bzw. Hospitalisierungen reduzieren können. Insbesondere für Omalizumab besteht zudem bereits eine längere Erfahrung, so dass Risiken gut beurteilbar sind. Die in Tabelle 10 eng umschriebenen klinischen Situationen stellen nach Einschätzung der Leitliniengruppe sicher, dass für die meisten Patient\*innen der zu erwartende Nutzen die Risiken einer Therapie insbesondere bei Omalizumab und Dupilumab überwiegt. Diese Überlegung sowie der beschriebene Handlungsbedarf durch fehlende Asthmakontrolle begründen den starken Empfehlungsgrad. Mehr Angaben zu den Aussagesicherheiten sowie weitere Erläuterungen zu den verschiedenen monoklonalen Antikörpern finden sich in den entsprechenden Abschnitten (Kapitel 4.8.8.3 Omalizumab, Kapitel 4.8.8.4 Dupilumab, Kapitel 4.8.8.5 Mepolizumab und Kapitel 4.8.8.6 Tezepelumab). 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 und Tezepelumab sieht die Leitliniengruppe aufgrund der klinischen Erfahrung und der niedrigen bzw. sehr niedrigen Aussagesicherheit der Evidenz als nachrangig an (siehe Abbildung 5).

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf den systematisch durchgeführten Recherchen zur Vorversion und zur aktuellen Version 5 der NVL. Die zur Empfehlung zugehörige Tabelle 10 wurde entsprechend der aktuellen Zulassungsdaten erarbeitet. Die Evidenz für die einzelnen Biologika wird jeweils im zugehörigen Abschnitt beschrieben.

#### 4.8.8.3 Omalizumab

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab als moderat ein. Insbesondere das Risiko für Exazerbationen und die Häufigkeit von Hospitalisierungen konnte durch die Therapie mit Omalizumab im Vergleich zu einer Placebogabe reduziert werden. In Zusammenschau der identifizierten Evidenz empfiehlt die Leitliniengruppe einen Therapieversuch mit Omalizumab bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn die Tabelle 10 genannten eng umschriebenen Kriterien erfüllt sind. Entscheidend ist, vor Initiierung der Therapie alle vermeidbaren Allergene zu eliminieren (siehe Kapitel 6.8 Verminderung der Allergenexposition) und – wenn bei Jugendlichen notwendig – die Möglichkeiten der Tabakentwöhnung vor Therapiebeginn auszuschöpfen (siehe Kapitel 6.5 Tabakentwöhnung).



## Evidenzbeschreibung

Die Evidenzgrundlage für die Empfehlung bilden die in der systematischen Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte [122,127,129–132]. Deren Inhalte sind im Hintergrundtext der Empfehlung 4-38 im Kapitel 4.8.6 Stufe 5 | Erwachsene dargestellt. Dort sind auch die Sicherheitsaspekte aufgeführt.

Zusätzlich zu der systematischen Übersichtsarbeit von Normansell et al., die Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet [122], werden die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Rodrigo et al. zitiert, die Kinder und Jugendliche mit moderatem bis schwerem persistierendem allergischem Asthma untersucht [128].

Im Vergleich zu Placebo war unter Omalizumab sowohl die Anzahl der Patient\*innen mit mindestens einer Exazerbation (26,7% vs. 40,6%, RR 0,69 (95% KI 0,59; 0,80);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs,  $n = 1\,329$ , Aussagesicherheit moderat) als auch die Anzahl der Patient\*innen mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (2,0% vs. 4,7%; RR 0,35 (95% KI 0,2; 0,64);  $I^2 = 29\%$ , 3 RCTs,  $n = 1\,381$ , Aussagesicherheit moderat), geringer [128]. Während schwere unerwünschte Wirkungen bei Patient\*innen seltener waren, die mit Omalizumab behandelt wurden (5,2% vs. 5,6%), traten jegliche unerwünschte Wirkungen in der Placebogruppe etwas seltener auf (76,3% vs. 74,2%). Beide Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. [128] Als limitierend wird bei diesen Ergebnissen angesehen, dass aus dem systematischen Review nicht hervorgeht, ob Exazerbationen als Effektivitätspunkt zusätzlich mit in die unerwünschten Wirkungen (als Sicherheitsendpunkt) einfließen und damit eine doppelte Darstellung erfolgt.

### 4.8.8.4 Dupilumab

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz insgesamt als moderat ein. Aufgrund der neu identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern ab 6 Jahren betrachtet sie Dupilumab nicht mehr nachrangig zur Therapie mit Omalizumab, sondern nennt diese gleichrangig in der Empfehlung (siehe auch Abbildung 5). Die Evidenz zeigt sowohl bei einer Eosinophilenzahl von mindestens 150 Eosinophilen pro  $\mu\text{l}$  Blut, als auch bei einer Eosinophilenzahl von mindestens 300/ $\mu\text{l}$  deutliche, klinisch relevante Effekte hinsichtlich einer Reduktion der Exazerbationsraten. Ein niedriges FeNO kann durch die Gabe von hochdosierten ICS bedingt sein, daher zieht die Leitliniengruppe dies als begründenden Faktor für den FeNO-Wert von  $\geq 20$  ppb in der Tabelle 10 heran. Auch können die Ergebnisse der FeNO-Messung und der Bestimmung von Eosinophilen im Blut durch die Gabe von systemischen Corticosteroiden beeinflusst sein. Gleichzeitig stellt die Leitliniengruppe fest, dass in den Studien keine Vergleiche zu den anderen – schon länger zugelassenen – monoklonalen Antikörpern erfolgten, wodurch eine vergleichende Beurteilung erschwert ist.

Für Kinder (6-11 Jahre) besteht entsprechend der aktualisierten 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. Sie spricht sich jedoch dafür aus, dass zumindest ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit hochdosiertem ICS unternommen wurde, bevor Dupilumab für Kinder dieser Altersgruppe in Betracht gezogen wird.

Eine Rationale für den Einsatz von Dupilumab ist u.a., Kindern eine Behandlung mit OCS zu ersparen. Dies ist mit Omalizumab oder mit Dupilumab möglich. Die Indikationen beider Medikamente sind nicht deckungsgleich. Auch dies spricht für eine Gleichsetzung beider Wirkstoffe in der Empfehlung.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurde zwei Phase-III-Studien identifiziert, die Patient\*innen ab einem Alter von 12 Jahren einschlossen [150,151]. In der Studie Asthma Liberty Quest waren 5,6% der eingeschlossenen Patient\*innen zwischen 12 und 18 Jahre alt [150]. Subgruppenanalysen für die Effektivität und Sicherheit von Dupilumab bei der Altersgruppe der 12 bis 18-Jährigen wurden in den Studien nicht identifiziert [150,151]. Eine systematische Update-Recherche auf RCT-Ebene zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab für die aktuelle Version der NVL konnte eine weitere Studie identifizieren, welche Kinder zwischen sechs und elf Jahren einschloss [164].



### Evidenzbeschreibung

Die EMA schildert in ihrem Assessment Report [155], dass das mittlere Alter der 107 eingeschlossenen Jugendlichen in der Studie Asthma Liberty Quest 14,2 Jahre bei einer Spanne von 12 bis 17 Jahren betrug. Darüber hinaus berichtet sie, dass die adjustierte jährliche Rate schwerer Exazerbationen bei Anwendung von 200 mg Dupilumab geringer war als unter Placebo (0,191 vs. 0,356). Im Vergleich der Gruppen 300 mg Dupilumab vs. Placebo habe sich kein Unterschied ergeben. Sie zeigt auf, dass in der Studie Asthma Liberty Venture lediglich drei Patient\*innen unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. [155]

Die EMA berichtet zudem die unerwünschten (Dupilumab 200 mg: 70,6%; Dupilumab 300 mg: 76,5%; Placebo: 76,2% bzw. 88,9%) und schweren unerwünschten Effekte jeglicher Art (Dupilumab 200 mg: 8,8%; Dupilumab 300 mg: 2,9%; Placebo: 0 bzw. 11,1%) bei Jugendlichen in der Studie Asthma Liberty Quest [155]. Der eine Jugendliche, der in der Studie Asthma Liberty Venture zur Verumgruppe randomisiert wurde, habe keine unerwünschten Wirkungen gezeigt [155].

Die in der systematischen Update-Recherche zur aktuellen Version identifizierte VOYAGE-Studie [164] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kinder zwischen sechs und elf Jahren mit unkontrolliertem moderatem oder schwerem Asthma. Kinder mit einem Gewicht  $\leq 30$  kg erhielten eine Dosis von 100 mg s.c. Dupilumab;  $>30$  kg: 200 mg s.c. alle zwei Wochen. Die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen war in der Subgruppe der Teilnehmenden mit einer Baseline Eosinophilenzahl von  $\geq 150/\text{mm}^3$  oder einem FeNO-Wert von  $\geq 20$  ppb mit 0,31 (95% KI 0,22; 0,42) niedriger, als im Vergleich zur Placebogruppe (0,75 (95% KI 0,54; 1,03)). In der Subgruppe der Patient\*innen mit mindestens 300 Eosinophilen/ $\text{mm}^3$  bei Studienbeginn ergab sich eine jährliche Exazerbationsrate mit Dupilumab von 0,24 (95% KI 0,16; 0,35), bei Placebogabe 0,67 (95% KI 0,47; 0,95). Das Verzerrungsrisiko wurde mit moderat eingeschätzt, unter anderem, weil es bei der Bewertung des RCT Unklarheiten bezüglich des Umgangs mit fehlenden Daten sowie bei der Verblindung der Ergebnisevaluation gab. [164]

Die Nutzenbewertung des IQWiG für den G-BA [165] merkt u.a. an, dass in der VOYAGE-Studie [164] eine zweckmäßige Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapieeskalation nicht umgesetzt wurde. Der G-BA sieht keinen Zusatznutzen für Dupilumab bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren mit Asthma (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/820/>). Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass in der Bewertung des G-BA nicht auf den Zusatznutzen bei atopischer Dermatitis eingegangen wurde. Auch sei der Wirkmechanismus von Dupilumab nicht mit dem von Omalizumab zu vergleichen. Ein Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche  $\geq$  zwölf Jahren wird seitens des G-BA ebenfalls nicht festgestellt (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/487/>) [154].

In einer Drug Safety Mail wird darauf hingewiesen, dass Dupilumab Nebenwirkungen am Auge verursachen kann [157]. Gemäß Fachinformation treten häufig allergische Konjunktivitis sowie gelegentlich Keratitis, Blepharitis, Augenjucken und trockenes Auge auf. Selten kann eine ulzerative Keratitis auftreten. [157]

#### 4.8.8.5 Mepolizumab

##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Datenlage zu Mepolizumab bei Kindern und Jugendlichen weiterhin als begrenzt ein. Sie sieht bei Kindern ab 6 Jahren die Möglichkeit für einen Therapieversuch zur Behandlung des schweren Asthmas in Stufe 6, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab oder Dupilumab (siehe Abbildung 5).

##### Empfehlungsgrundlage

Für die 3. Auflage der NVL Asthma wurde eine systematische Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5-(R)-Antikörpern durchgeführt. Für die Vorversion wurde diese aktualisiert, um zu prüfen, ob in der Zwischenzeit Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorliegen. Identifiziert wurden die Verlängerungsstudien der im Kapitel 4.8.6.4 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab beschriebenen RCTs. Die Verlängerungsstudien wurden teilweise verblindet [148] und teilweise unverblindet [146,147,149] durchgeführt. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Version 5 konnte eine Aktualisierung des bereits inkludierten Cochrane-Reviews [133,166] identifiziert werden.

##### Evidenzbeschreibung

Im Cochrane-Review von Farne et al. [133] wurden Anti-IL-5-Therapien (u.a. Mepolizumab) gegen Placebo verglichen. Es konnte ein RCT identifiziert werden, welcher die Wirksamkeit vom Mepolizumab bei Kindern zwischen

sechs und 17 Jahren untersuchte. Farne et. al berichten, dass dieser ähnliche Ergebnisse zeigt, wie die Studien bei erwachsenen Teilnehmenden. Auch hier konnte eine Reduktion der klinisch signifikanten Exazerbationen in der Interventionsgruppe (Rate ratio 0,73 (95% KI 0,56; 0,95) beobachtet werden. Die Studie wurde teilweise mit einem unklaren Verzerrungsrisiko bewertet (Umgang mit fehlenden Daten, selektive Ergebnisdarstellung) und nicht in die Analysen mit einbezogen, da diese zum Zeitpunkt der Erstellung noch nicht komplett veröffentlicht war. Die anderen für die Metaanalysen inkludierten Studien schlossen teilweise Patient\*innen  $\geq 12$  Jahren ein. Da Ergebnisse für diese Altersgruppe jedoch nicht separat in den Primärstudien berichtet wurden, konnten keine Subgruppenanalysen für diese pädiatrische Population durchgeführt werden.

Die EMA begründet eine partielle Extrapolation der Daten im Assessment Report [167] damit, dass schweres eosinophiles Asthma bei Kindern und Jugendlichen selten auftritt und Studien schwer umsetzbar sind. Sie berechnet den Endpunkt klinisch bedeutsame Exazerbationen auf Basis der Daten der zur Verfügung stehenden Primärstudien altersgruppenspezifisch. Bei einer geringen Anzahl von jugendlichen Patient\*innen ergibt sich laut EMA ein weites Konfidenzintervall, das den Nullwert schneidet, der Effektschätzer weist jedoch in die gleiche Richtung wie in der Gesamtbetrachtung der Altersgruppen. [167]

Das Sicherheitsprofil wird von der EMA [167] für Kinder und Jugendliche ähnlich eingeschätzt wie das der Erwachsenen, wobei Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten unerwünschten Wirkungen darstellten. Der prozentuale Anteil von Kindern mit nicht-tödlichen schweren unerwünschten Wirkungen war höher als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die EMA weist jedoch auf die Unsicherheiten dieser Einschätzungen aufgrund der geringen Fallzahlen bzw. der kurzen Behandlungsdauer (12 Wochen) bei Kindern hin. [167]

#### 4.8.8.6 Tezepelumab

##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezepelumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren als sehr niedrig ein. Insbesondere ist die Präzision der Effekte aufgrund sehr kleiner Fallzahlen der Zulassungsstudie in dieser Gruppe eingeschränkt. Auch wurde keine Subgruppenanalyse für Jugendliche von 12 bis 18 Jahren durchgeführt. Auf Grundlage der aktuellen Evidenz und da Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit noch ausstehen, ordnet die Leitliniengruppe Tezepelumab in Stufe 6 nachrangig in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche ein. Sie weist darauf hin, dass es andere zu bevorzugende 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.

##### Empfehlungsgrundlage

Zur Wirksamkeit von Tezepelumab konnte in der systematischen Recherche für die Gruppe der Jugendlichen ein RCT identifiziert werden [158].

##### Evidenzbeschreibung

Die NAVIGATOR-Studie [158] schloss Patient\*innen ab 12 Jahren ein. Im Vergleich zu Placebo konnte die Gabe von Tezepelumab die Rate an Exazerbationen (0,93 vs. 2,1; Rate Ratio, 0,44 (95% KI 0,37; 0,53)) senken. Bei Patient\*innen mit einer Eosinophilenzahl von  $< 300$  cells/ $\mu$ l zu Studienbeginn waren die Unterschiede zwischen den Gruppen etwas geringer (1,02 vs. 1,73; Rate Ratio 0,59 (95% KI 0,46; 0,75)). Häufigkeit und Art unerwünschter Ereignisse unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich. 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. Zudem wurde keine Subgruppenanalyse speziell für Jugendliche durchgeführt. Da nur eine kleine Fallzahl Patient\*innen ab 12 Jahren eingeschlossen wurde ( $n = 82/1\ 061$ ; 7,7% der Gesamt-Teilnehmenden), ist die Präzision der Studie eingeschränkt. Die Aussagesicherheit der Evidenz ist hier sehr niedrig. [158] Weitere Details zum RCT finden sich im Kapitel 4.8.6.6 Tezepelumab (Stufe 5 Erwachsene).

Die Nutzenbewertung des IQWiG für den G-BA sieht keinen Zusatznutzen für die Add-on-Therapie mit Tezepelumab für Kinder und Jugendliche  $\geq$  zwölf Jahren ([www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/904)) [161].

#### 4.8.8.7 Systemische Corticosteroide

##### Empfehlung

**4-52 | KINDER UND JUGENDLICHE | k | modifiziert 2024**

Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Kindern und Jugendlichen wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen einschließlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.



##### Rationale

Aufgrund der Gefahr für schwere Nebenwirkungen und um potenzielle Schäden durch eine länger andauernde Therapie mit systemischen Corticosteroiden zu vermeiden, spricht die Leitliniengruppe an dieser Stelle konsensbasiert eine starke Negativ-Empfehlung aus. Das gesicherte Wissen bezüglich der Risiken von OCS sowie die in der Wirksamkeit belegten Therapiealternativen begründen den starken Empfehlungsgrad. Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden ist aus diesen Gründen bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 6 die letzttrangige Therapiealternative in den umschriebenen Situationen. Die Leitliniengruppe weist explizit auch auf Empfehlung 4-26 hin, in welcher gezielte Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Früherkennung von unerwünschten Wirkungen für Kinder und Jugendliche durch Corticosteroide dargestellt sind.

##### Empfehlungsgrundlage

Es wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten in den themenübergreifenden Recherchen identifiziert, die die unerwünschten Wirkungen einer Langzeitanwendung von systemischen Corticosteroiden bei Kindern und Jugendlichen betrachten. Indirekt können hierfür die Ausführungen sowie die dargestellte Evidenz zu Empfehlung 4-26 herangezogen werden, da bereits die Anwendung von ICS in hohen Dosierungen bei Kindern und Jugendlichen mit systemischen Nebenwirkungen einhergehen kann.

### 4.9 Spezifische (Allergen-) Immuntherapie bei allergischem Asthma

##### Empfehlung

**4-53 | e | bestätigt 2024**

Bei Patient\*innen mit allergischem Asthma soll die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie (SIT) geprüft werden, wenn die allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden gut dokumentiert ist (nachgewiesene spezifische Sensibilisierung und eindeutige klinische Symptomatik nach Allergenexposition).



**4-54 | k | bestätigt 2024**

Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten von einem allergologisch qualifizierten Arzt oder einer allergologisch qualifizierten Ärztin (möglichst mit der Zusatzbezeichnung Allergologie) vorgenommen werden.



**Sondervotum der DEGAM zur Empfehlung 4-54 | k | bestätigt 2024**

Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollen von einem allergologisch erfahrenen Arzt oder einer allergologisch erfahrenen Ärztin vorgenommen werden.



##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur Verbesserung asthmaspezifischer Endpunkte durch verschiedene Formen der Immuntherapie bei Asthma mit oder ohne allergischer Rhinitis als sehr niedrig bis niedrig ein. Die Aussagesicherheit bezüglich unerwünschter Wirkungen bewertet sie mit moderat bis hoch.

Die Leitliniengruppe formuliert in der Empfehlung 4-53 daher nur Kriterien, bei denen die Indikation für eine SIT im Rahmen der Asthmatherapie geprüft werden soll. Für die Durchführung der spezifischen Immuntherapie wird auf die S2k-Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen der DGAKI verwiesen ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-004h](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-004h)). Die Indikationsstellung erfordert eine gemeinsame Abwägung von Nutzen und Schaden im Sinne der partizipativen Entscheidung.

Die Indikationsstellung sowie die Auswahl von Antigenen und der Applikationsform erfordern die Expertise allergologisch qualifizierter Ärztin\*innen. Die individuelle Nutzen-Schaden-Abwägung und die Verhinderung schwerer unerwünschter Effekte sind dabei leitende Ziele. Bei der Auswahl der Antigene ist die nachgewiesene Wirksamkeit zu beachten.

Vor dem Hintergrund, dass flächendeckend gegebenenfalls nicht genügend Allergolog\*innen tätig sind und die Ausbildung teilweise unattraktiv ist, wird der Klammerausdruck durch das Wort „möglichst“ eingeschränkt. Dem trägt der abgeschwächte Empfehlungsgrad Rechnung. Die Empfehlung soll nicht dazu führen, dass Patient\*innen unterversorgt sind.

#### Begründung der DEGAM für das Sondervotum zur Empfehlung 4-54

Im Sinne einer Breitenversorgung sind zahlreiche Patient\*innen mit allergischen Erkrankungen auf die Behandlung durch ihre Hausärzt\*innen angewiesen. Das Erkennen sowie die Behandlung allergischer Erkrankungen, sowie eventuell daraus entstehender Notfälle inklusive eines anaphylaktischen Schocks, sind ein wichtiger Bestandteil der Weiterbildung im Fach Allgemeinmedizin. Seit Jahren führen viele Hausärzt\*innen die spezifische Immuntherapie (SIT) auch ohne den Erwerb der Zusatzweiterbildung Allergologie durch.

Bislang sind zahlreiche Fachgruppen zur Abrechnung der Leistungen zur Hyposensibilisierung berechtigt, unter anderem Fachärzt\*innen für Allgemeinmedizin, Internist\*innen mit und ohne Schwerpunkt und Kinderärzt\*innen. Eine Zusatzbezeichnung Allergologie ist und war bisher hierfür nicht erforderlich. Diese Berechtigung führt dazu, dass die genannten Fachgruppen seit Jahren an der Diagnostik und Behandlung von Patient\*innen mit allergischen Erkrankungen – und damit auch an der Indikationsstellung und Durchführung einer Immuntherapie – beteiligt sind.

Die DEGAM hält die Indikationsstellung und Durchführung einer SIT durch allergologisch erfahrene Hausärzt\*innen für weiterhin vertretbar. Eine Einschränkung auf Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Allergologie würde die breite Versorgung der Bevölkerung gefährden, weil nur verhältnismäßig wenige Ärzt\*innen über diese Zusatzbezeichnung verfügen, da deren Erwerb eine zusätzliche Weiterbildungszeit von 18 Monaten erfordert, wobei nur verhältnismäßig wenige Einrichtungen über eine entsprechende Weiterbildungsermächtigung verfügen.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Literaturrecherche zur Voraufgabe wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer subkutanen und sublingualen Immuntherapie untersuchten [168–172] (siehe Leitlinienreport zur 4. Auflage [1]). In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur aktuellen Version wurde ein Update des Cochrane-Reviews [173] gefunden.

#### Evidenzbeschreibung

Der Cochrane-Review von Normansell et al. erachtet die Evidenzbasis als nicht ausreichend, um valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer sublingualen Immuntherapie (SLIT) zu tätigen [170].

Auch eine Aktualisierung des Cochrane-Reviews [173] schätzt die Evidenz für patientenrelevante Ergebnisse wie Exazerbationen und Lebensqualität nach wie vor als zu begrenzt ein, um definitive Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit der SLIT bei Asthmapatient\*innen ziehen zu können. Es gibt schwache Hinweise, dass eine sublinguale Immuntherapie Exazerbationen, die einen Besuch in der Notaufnahme oder im Krankenhaus erfordern, im Vergleich zu Placebo oder üblicher Behandlung reduzieren (104/1000 vs. 250/1000; OR 0,35 (95% KI 0,10; 1,20);  $I^2 = 0\%$ , 2 Studien,  $n = 108$ ; Aussagesicherheit sehr niedrig). Neun Studien, die über Lebensqualität berichteten, konnten nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Obwohl die Richtung des Effekts meist zugunsten von SLIT ausfiel, waren die Effekte oft unsicher und klein. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beschreiben Fortescue et al., dass nicht mehr als 1 von 100 Personen, die SLIT einnehmen, ein solches erleben würden (16/1000 vs. 20/1000; RD -0,0004 (95% KI -0,0072; 0,0064);  $I^2 = 0\%$ , 29 Studien,  $n = 4810$ ; Aussagesicherheit moderat). Betrachtet man jedoch unerwünschte Ereignisse jeglicher Art als Endpunkt, so traten


diese im Vergleich zur Kontrollgruppe bei mehr Personen auf, die eine sublinguale Immuntherapie durchführten (634/1000 vs. 465/1000; OR 1,99 (95% KI 1,49; 2,67);  $I^2 = 44\%$ , 27 RCTs,  $n = 4251$ , Aussagesicherheit hoch). Die Ereignisse wurden in der Regel als vorübergehend und leicht eingestuft. In den identifizierten Studien wurden meist gemischte Populationen mit leichtem und intermittierendem Asthma und/oder Rhinitis eingeschlossen.

## 4.10 Nicht-empfohlene Medikamente

### Stellenwert und Hintergrund

Antitussiva und Mukoregulatoren sind aus Sicht der Leitliniengruppe in der Asthmatherapie nicht indiziert. Ein evidenzbasierter Nachweis der Wirksamkeit dieser Substanzen beim Asthma wurde für die 4. Auflage nicht identifiziert. Darüber hinaus besteht ein Potenzial für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Die asthmatypische Hustensymptomatik lässt sich meist gut durch die empfohlene antientzündliche Therapie beeinflussen.

## 4.11 Inhalationssysteme

Empfehlung	
<p><b>4-55   k   modifiziert 2024</b></p> <p>Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich unter anderem* nach den kognitiven und motorischen Fähigkeiten (z. B. dem inspiratorischen Fluss) sowie den Präferenzen der Patient*innen richten.</p>	
<p><b>4-56   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Die Wirkstoffdeposition im Bronchialsystem wird durch die korrekte Anwendung der Inhalationssysteme entscheidend beeinflusst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die verschiedenen Inhalationssysteme und Altersgruppen unterschiedliche Inhalationstechniken und Atemmanöver als optimal anzusehen sind.</p>	<p><b>Statement</b></p>

\* Hinweise zum umwelt- und klimafreundlichen Vorgehen finden sich im Kapitel 4.11.1 Klimabewusste Verordnung.

### Rationale

Optimale Wirksamkeit der inhalativen Therapie bei geringstmöglichen unerwünschten Wirkungen ist nur mit richtiger Inhalationstechnik zu erreichen. Die Voraussetzung dafür ist ein Inhalationssystem, das den Fähigkeiten der Patient\*innen optimal entspricht. Wegen der Bedeutung der richtigen Inhalationstechnik für den Therapieerfolg spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung aus.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen basieren primär auf einem Expert\*innenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis.

### Weiterführende Informationen: Anwendung von Inhalationssystemen



Inhalationssysteme werden in Dosieraerosole, Pulverinhalatoren, Sprühvernebler und elektrische Vernebler zur Feuchtinhalation unterschieden. Bei der Vielzahl der vorhandenen Inhalationssysteme ist es wichtig, die individuellen Fähigkeiten und Präferenzen der Patient\*innen zu berücksichtigen. Schwierigkeiten in der Handhabung der Inhalationssysteme stellen keinen Grund für die orale Applikation inhalativ verfügbarer Medikamente dar (siehe Empfehlung 4-1). Da die Inhalationssysteme sich in einer ständigen Entwicklung befinden, ist es unumgänglich, die Anwendungshinweise aus der jeweiligen Fachinformation heranzuziehen und abzugleichen. Allgemeinen Prinzipien der Anwendung von Inhalationssystemen sind:

1. Vor der Inhalation wird mit der tiefen Ausatmung sichergestellt, dass bei der darauf erfolgenden tiefen Inspiration das Aerosol mit allen Teilen des Bronchialbaums in Kontakt gebracht wird. Dosieraerosole werden vor der Anwendung geschüttelt.
2. Bei der Inhalation unterscheiden sich Dosieraerosole, Sprühvernebler und elektrische Vernebler von Pulverinhalatoren:

- Dosieraerosole, Sprühvernebler und elektrische Vernebler erfordern eine möglichst langsame Inspiration, weil eine zu hohe Atemstromstärke die flussabhängigen oropharyngealen Impaktionsverluste verstärkt. Langsame Inhalation bedeutet, dass das Einatemmanöver nicht zu hören ist.
  - Pulverinhalatoren erfordern in den meisten Fällen eine forcierte Inhalation mit hinreichend hoher Atemstromstärke. Das forcierte Einatemmanöver ist dabei deutlich zu hören. Für die aktive Aerosolerzeugung/die Dispergierung in lungengängige Aerosolpartikel ist ein hinreichender Druckabfall im Pulverinhalator erforderlich, der durch den internen Gerätewiderstand und/oder durch die Scherkräfte bei forcierter Einatmung erzeugt wird. Nicht jeder Patient/jede Patientin hat eine ausreichend kräftige Atmung für die aktive Aerosolerzeugung und/oder die Auslösung atemfluss-getriggelter Pulverinhalatoren. Bei klinischem Zweifel an einem ausreichenden inspiratorischen Atemfluss ist eine Messung des Atemflusses mit Bezug zu dem anzuwendenden Device möglich. Daher ist ein Pulverinhalator für kleinere Kinder oder bei einem Asthmaanfall nicht geeignet (siehe Tabelle 11).
3. Nach der Inhalation ermöglicht eine endinspiratorische Atempause von mindestens fünf Sekunden die weitgehend vollständige Sedimentation als wichtigsten Depositionsmechanismus. Eine zu kurze Atempause verschlechtert den Wirkungsgrad der Inhalation, weil ein erheblicher Teil der noch in der Schwebelage befindlichen Aerosolpartikel vor der Deposition exhalieren würde. Bei der Atempause ist es wichtig, die Pulverinhalatoren oder Dosieraerosole abzusetzen, um eine versehentliche Exhalation in das Gerät zu vermeiden.

**Patienteninformation**

Zur Unterstützung der Beratung und Einweisung in Inhalationssysteme wurde das Patientenblatt „Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten?“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)). Zusätzlich stellt die Atemwegsliga unter [www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html](https://www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html) verschiedene Videos über alle zurzeit verfügbaren Inhalatoren kostenlos zur Verfügung.

Empfehlung	
<p><b>4-57   KINDER BIS 5 JAHRE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Für Kinder bis zu einem Alter von fünf Jahren sollen für die Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika oder Corticosteroiden Treibgasdosieraerosole mit Spacer bevorzugt werden.</p>	
<p><b>4-58   KINDER   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Die Umstellung von einer Gesichtsmaske auf ein Mundstück soll bei Kindern zu dem frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.</p>	

**Rationale**

Die Empfehlungen wurden auf Basis systematisch ermittelter Evidenz formuliert, beziehen aber auch die klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe mit ein.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit für die Anwendung von Spacern bei Kindern als moderat ein. Es ergaben sich aufgrund der vorliegenden Daten prinzipiell Hinweise darauf, dass diese sich in Akutsituationen im Vergleich zur Nutzung von Verneblern vorteilhaft hinsichtlich der Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme auswirken können. Zudem zeigte sich bei ebenfalls moderater Aussagesicherheit der Evidenz ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Tremors. Die Leitliniengruppe ist sich einig, dass die vorliegenden Daten auch speziell für die Gruppe jüngerer Kinder bis 5 Jahren zutreffen. Außerdem geht sie davon aus, dass die Bevorzugung von Spacern auch außerhalb eines akuten Settings für Kinder unter 5 Jahren günstig sein kann. Spacer sind nur in Kombination mit Dosieraerosolen verfügbar. Diese enthalten klimaschädliche Treibhausgase. Nur für die vulnerable Gruppe kleiner Kinder bis fünf Jahre schätzt die Leitliniengruppe den Vorteil, den Spacer durch die Erleichterung der Inhalation bieten, als schwerwiegender ein und formuliert daher eine starke Empfehlung.

Um eine möglichst optimale Lungendeposition der Wirkstoffe zu erreichen, spricht sich die Leitliniengruppe auf Basis pharmakokinetischer Kenntnisse konsensbasiert dafür aus, zum frühestmöglichen Zeitpunkt von einer Gesichtsmaske auf ein Mundstück umzustellen. Hier sieht die Leitliniengruppe kein Schadenspotenzial.

Hinweise zum umwelt- und klimafreundlichen Vorgehen finden sich im Kapitel 4.11.1 Klimabewusste Verordnung.



## Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurde eine systematische Übersichtsarbeit [174] identifiziert. Zudem wurden die Ausführungen von Kircher et al. [175] zur sachgerechten Anwendung von Arzneimitteln als weitere Gründe für die Empfehlungsformulierung herangezogen.

## Evidenzbeschreibung

In einem Cochrane-Review von Cates et al. [174] wurde die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika mit Spacern mit der von Verneblern in Akutsituationen bei Kindern mit Asthma verglichen. Während das Risiko für Hospitalisierungen sich im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschied, hatten Kinder, die Spacer nutzten, eine kürzere Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme (MD -33 Minuten (95% KI -43; -24);  $I^2 = 66\%$ , 3 Studien,  $n = 398$ , Aussagesicherheit: moderat). Bei der Anwendung von Verneblern war das Risiko für einen Tremor höher (RR 0,64 (95% KI 0,44; 0,95);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 132$ , Aussagesicherheit: moderat). [174]

Da auch ältere Kinder in die vorliegende Übersichtsarbeit eingeschlossen wurden, werden die Ergebnisse als indirekte Evidenz für die Empfehlungsformulierung herangezogen.

## Weitere Gründe für Empfehlungsgrad und -formulierung

Dosieraerosole mit Spacer können auch bei Säuglingen und Kleinkindern angewendet werden, wenn diese die Atmung über das Mundstück oder die weiche Gesichtsmaske des Spacers tolerieren. Ein Mundstück ist einer Gesichtsmaske vorzuziehen, da die Nasenatmung bei Gesichtsmasken zu einer Minderung der Lungendeposition führt [175]. Bei den meisten Kindern ist ein Umstellen mit Erreichen des zweiten Lebensjahres möglich, oft auch schon früher; näherungsweise, sobald Kinder aus einer Flasche trinken können. Erfahrungswerte zeigen, dass bei Säuglingen und jüngeren Kleinkindern bis zu zehn Atemzüge notwendig sind, um die verwendete Inhalationshilfe vollständig zu entleeren. Die Tabelle 11 gibt eine Orientierung welche Inhalationssysteme bei Kindern im Vorschulalter prinzipiell geeignet sind. Dabei sind die jeweils gültigen Fachinformationen ergänzend zu nutzen. Vernebler stellen in begründeten Fällen eine Alternative dar.

**Tabelle 11: Prinzipiell geeignete Inhalationssysteme | KINDER BIS 6 JAHRE (modifiziert nach [175])**

Alter	Dosieraerosol + Spacer <sup>1</sup>	Autohaler	Pulverinhalator	Vernebler Alternative in begründeten Fällen
< 2 Jahre	++ (Maske)	--	--	++ (Maske)
2 bis 4 Jahre	++ (Mundstück)	--	--	++ (Mundstück)
4 bis 6 Jahre	++ (Mundstück)	(+)	(+) <sup>2</sup>	++ (Mundstück)

Nicht alle Systeme sind für die jeweilige Altersgruppe zugelassen (siehe Fachinformationen).

<sup>1</sup> In Notfallsituationen oder z. B. vor dem Sport kann ein Dosieraerosol auch ohne Spacer eingesetzt werden, wenn eine gute Koordination vorausgesetzt werden kann

<sup>2</sup> einzelne Systeme ab 4 Jahre zugelassen: individuelle Eignung prüfen

++: geeignet; (+): bedingt geeignet; --: nicht geeignet



Empfehlung	
<b>4-59   e   bestätigt 2024</b> Bei Verschreibung eines Inhalationssystems soll sichergestellt werden, dass die Patientin oder der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert und eingeübt hat.	↑↑
<b>4-60   k   modifiziert 2024</b> Wenn für die verordneten Substanzen verfügbar, soll für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols, eines Sprühverneblers, eines elektrischen Verneblers oder eines Pulverinhalators)* für die inhalative Medikation verordnet werden.	↑↑
<b>4-61   e   bestätigt 2024</b> Ein Wechsel des Inhalationssystems soll bei Fortführung der medikamentösen Therapie vermieden werden, wenn der Patient oder die Patientin mit dem bisherigen Inhalationssystem gut zurechtgekommen ist.	↑↑
<b>4-62   e   bestätigt 2024</b> Bei jedem Wechsel des Inhalationssystems soll eine Neueinweisung des Patienten oder der Patientin in die Handhabung des Inhalationssystems erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden.	↑↑
<b>4-63   k   bestätigt 2024</b> Die Inhalationstechnik der Patientin oder des Patienten soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Asthmakontrolle überprüft werden.	↑↑

\* Hinweise zum umwelt- und klimafreundlichen Vorgehen finden sich im Kapitel 4.11.1 Klimabewusste Verordnung.

### Rationale

Die moderate Aussagesicherheit der Evidenz sowie die Bedeutsamkeit der Inhalationstechnik für den Erfolg der inhalativen Therapie stützen eine starke Empfehlung zugunsten der Instruktion. Zudem sieht die Leitliniengruppe hier kein Schadenspotenzial. Die Leitliniengruppe möchte an dieser Stelle auch auf die Relevanz der Zusammenarbeit zwischen Ärzt\*innen und entsprechend qualifizierte Apotheker\*innen bei der Auswahl der Inhalationssysteme und der Einweisung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik hinweisen (siehe 13.3 Kooperation von Ärzt\*innen und Apotheker\*innen).

Um das Risiko für Verwechslungen und/oder Fehler in der Handhabung zu minimieren, empfiehlt die Leitliniengruppe bei mehreren inhalativ applizierbaren Wirkstoffen konsensbasiert, Inhalationssysteme des gleichen Typs zu verordnen. So ist es erfahrungsgemäß möglich, die Handhabungskompetenz, das Selbstmanagement sowie gegebenenfalls die Adhärenz zu verbessern. Die Leitliniengruppe sieht auch hier kein Schadenspotenzial. Jede Möglichkeit, die Inhalationstechnik zu verbessern, bietet die Chance, unnötige Therapieeskalationen zu vermeiden. Diese Überlegungen zur Patientensicherheit und zum Schutz vor Übertherapie begründen den starken Empfehlungsgrad.

Die identifizierte Evidenz aus Kohorten und qualitativen Studien weist trotz sehr niedriger Aussagesicherheit darauf hin, dass der Wechsel eines Inhalationssystems mit der Gefahr von Handhabungsfehlern und mit der Verschlechterung patientenrelevanter Outcomes einhergehen kann. Da hier ebenso der Aspekt der Schadensvermeidung im Mittelpunkt steht, für den auch geringere Aussagesicherheiten als akzeptabel gelten, und die Leitliniengruppe kein Schadenspotenzial in der Umsetzung der Empfehlung sieht, spricht sie eine starke Negativ-Empfehlung gegen einen Wechsel des Inhalationssystems aus, wenn Patient\*innen gut mit ihrem Inhalationssystem und der Arzneimittelanwendung vertraut sind. Bei Handhabungsfehlern, die trotz wiederholter Instruktion fortbestehen und Einfluss auf die Effektivität der medikamentösen Therapie haben, ist es wichtig, einen Wechsel zu prüfen, sofern für den entsprechenden Arzneistoff andere Inhalationssysteme zur Verfügung stehen. Für den Fall, dass der Wechsel des Inhalationssystems unvermeidbar ist, ist eine erneute Einweisung unverzichtbar.

Die Überprüfung der Inhalationstechnik insbesondere bei unzureichender Asthmakontrolle vermeidet, dass die Therapie unnötig eskaliert wird. Aus dieser Sicherheitsüberlegung heraus spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert auch ohne identifizierte Evidenz eine starke Empfehlung aus.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Voraufgabe wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit von Instruktionen in Inhalationssysteme untersuchten [176,177]. Inwieweit sich der Wechsel eines Inhalationssystems ohne eine erneute Instruktion auf asthmaspezifische Endpunkte auswirkt, wurde in der vorherigen Auflage mit Hilfe einer systematischen Recherche ohne Einschränkung des Studientyps geprüft. Identifiziert wurden eine qualitative Studie [178] und zwei Auswertungen von Registerdaten [179,180].

### Evidenzbeschreibung

Normansell et al. [176] fanden Hinweise, dass Kinder und Erwachsene, die eine erweiterte Instruktion in das Inhalationssystem erhielten, eine bessere Inhalationstechnik aufwiesen als die Kontrollgruppe (69/100 vs. 31/100; OR 5,00 (95% KI 1,83; 13,65);  $I^2 = 57%$ , 3 Studien,  $n = 258$ , Aussagesicherheit: moderat). Die Asthmakontrolle und die Häufigkeit von Exazerbationen unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. Des Weiteren untersuchte die Arbeit die Effektivität von Feedback-Systemen und Multimedia-Trainings. [176] Die Aussagesicherheit der betrachteten Endpunkte ist jedoch sehr niedrig und die Fallzahlen sind gering.

Die systematische Übersichtsarbeit von Gillette et al. untersuchte Kinder und Jugendliche im Alter zwischen sechs und 18 Jahren: In der narrativen Synthese ergaben sich Hinweise, dass wiederholte Instruktionen in ein Inhalationssystem mit einer verbesserten Inhalationstechnik einhergingen. Die methodische Qualität dieser Arbeit ist mit niedrig bis moderat einzuschätzen [177].

Doyle et al. [178] befragten 19 Patient\*innen in qualitativen Interviews. Patient\*innen, deren Inhalationssystem ohne ihr Wissen gewechselt wurde, berichteten von Schwierigkeiten in der Handhabung. Einige Patient\*innen gaben an, sogar auf die Anwendung des Gerätes verzichtet zu haben, andere hingegen nutzten es häufiger, da sich nach der Anwendung keine Wirkung zeigte. Die meisten der Befragten berichteten von einer Verschlechterung der Symptome und der Asthmakontrolle. Die Studie wurde mit einer moderaten methodischen Qualität eingeschätzt. Limitierend ist hierbei die sehr geringe Anzahl der Teilnehmenden. [178]

In einer retrospektiven Kohortenstudie [179] mit 1 648 Patient\*innen ergaben sich Hinweise, dass der Wechsel des Inhalationssystems ohne eine erneute Konsultation des Arztes/der Ärztin zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle führte (OR 0,30 (95% KI 0,20; 0,45); NOS: gute methodische Qualität). Die Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. [179]

Die Subgruppenanalyse einer schwedischen retrospektiven Kohortenstudie [180] verglich Patient\*innen, die am Tag des Wechsels des Inhalationssystems keinen Arztkontakt hatten (wahrscheinlich nicht intendierter Wechsel) mit solchen, die einen Arztkontakt hatten (wahrscheinlich intendierter Wechsel). Patient\*innen ohne Arztkontakt suchten in der Folge häufiger ambulant das Krankenhaus auf als Patient\*innen mit Arztkontakt (2,01 vs. 0,81). Exazerbationen unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (0,90 vs. 0,77). Diese Analyse zeigte eine gute methodische Qualität. [180]

### Weiterführende Informationen: Prüfen der Inhalationstechnik

Ein zentraler Bestandteil der Therapie des Asthmas ist, dass den Patient\*innen die Anwendung der verordneten Inhalationssysteme erläutert wird. Nur so kann gewährleistet werden, dass das jeweilige Medikament den Wirkort erreicht und dort adäquat wirken kann. Bei Verwendung eines Demogerätes sind hygienische Standards einzuhalten. Die Inhalte, die die Leitliniengruppe bei einer Erstunterweisung in ein Inhalationssystem (Instruktion) für wichtig erachten, sind:

- die Funktionsweise des Inhalators anhand eines Demogerätes oder des eigenen Inhalationsgerätes erläutern und dabei Einzelschritte soweit möglich begründen;
- den korrekten Gebrauch unter Zuhilfenahme eines Demogerätes oder des eigenen Inhalationsgerätes demonstrieren;
- den Patienten/die Patientin auffordern, das Gehörte/Gezeigte mit dem Demogerät oder dem eigenen Inhalationsgerät zu reproduzieren.

Wie oft die Inhalationstechnik überprüft wird, hängt vom Umgang der Patient\*innen mit dem verordneten Inhalationssystem ab. Häufigere Kontrollen sind empfehlenswert, wenn die Asthmakontrolle unzureichend ist (vor Therapieeskalation), Handhabungsfehler auftreten oder bei der Neueinstellung auf ein Inhalationssystem. Bei Kindern ist es wichtig, die Inhalationstechnik bei jeder Konsultation zu überprüfen.

Die Vorgehensweise beim Monitoring unterscheidet sich von der Erstinstruktion: In ersterem Fall demonstriert der Patient oder die Patientin die geübte Praxis, im Anschluss werden nur die Auffälligkeiten thematisiert. Geht man wie bei der Erstinstruktion vor (erläutern, zeigen), würde dies mehr Zeit in Anspruch nehmen, detektiert keine Fehler und könnte auch die Bereitschaft des/der Patient\*in zur Mitarbeit einschränken.

Auf den Seiten der Atemwegsliga gibt es die Möglichkeit für Patient\*innen, sich mit einem Video über die richtigen Inhalationstechniken zu informieren ([www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html](http://www.atemwegsliga.de/richtig-inhalieren.html)). Dies kann eine hilfreiche Ergänzung sein, ersetzt jedoch nicht die korrekte Instruktion, ein Üben unter Aufsicht und ein angemessen engmaschiges Monitoring.

### Patienteninformation

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes“ (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)) entwickelt.

#### 4.11.1 Klimabewusste Verordnung

Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass bei der Auswahl des Inhalationssystems auch die entsprechende Klimaverträglichkeit (CO<sub>2</sub>-Bilanz) bzw. die Auswirkungen auf die Umwelt (Nachhaltigkeit) mit zu berücksichtigen ist. Neben den motorischen und kognitiven Fähigkeiten sowie der Patientenpräferenzen spielt auch die Klimaneutralität der unterschiedlichen Inhalationsgeräte eine wichtige Rolle. Auch wenn nicht für alle Patient\*innen geeignete, klimaneutrale Alternativen zur Verfügung stehen, ist es der Leitliniengruppe wichtig, den Aspekt der Klimaschädlichkeit von Dosieraerosolen zu thematisieren. Nach Maßgabe der individuellen Eignung stellen treibgasfreie Systeme die umweltfreundlichere Wahl dar. Prinzipiell ist also auf individueller Basis die Wahl eines Therapieregimes mit einem klimaneutraleren Pulverinhalat zu prüfen. Eine erfolgreiche und für die Patient\*innen individuell gut umsetzbare Therapie ist aber weiterhin als vorrangig zu betrachten.

Informationen und konkrete Hilfestellungen zum Thema finden sich in der S2k-Leitlinie Klimabewusste Verordnung von inhalativen Arzneimitteln ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-059](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-059)).

#### 4.12 Impfschutz bei Patient\*innen mit Asthma

##### Empfehlung

**4-64 | e | bestätigt 2024**

Asthma erhöht, wie andere chronische Erkrankungen, das Risiko, an Influenza und Pneumokokkeninfektionen zu erkranken. Patient\*innen mit Asthma sollen daher Impfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO angeboten werden.



##### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz als sehr niedrig bis moderat ein und beurteilt die Evidenz für die Effektivität der Impfung aus RCTs bei unzureichender Datenlage als unklar. Zudem wird davon ausgegangen, dass Placebo-kontrollierte RCTs aufgrund der bestehenden offiziellen Impfeempfehlungen nicht mehr durchgeführt werden. Daher werden auch die Ergebnisse neuerer, großer Beobachtungsstudien mit Test-negativem Design zur Entscheidungsfindung herangezogen. Führend ist dabei die Überlegung, dass Menschen mit Asthma aufgrund der chronischen Atemwegserkrankung eine vulnerable Patientengruppe darstellen. Vor diesem Hintergrund sieht die Leitliniengruppe bei inkonklusiver Evidenzlage die prinzipielle Chance, Menschen mit Asthma vor Infektionen zu schützen, als wichtiges Ziel an, da gleichzeitig keine relevanten Hinweise auf Schäden durch die Intervention vorliegen. Sie spricht trotz eingeschränkter Aussagekraft der Daten evidenzbasiert eine starke Empfehlung aus und schließt sich damit der STIKO an.

## Empfehlungsgrundlage

Die Leitliniengruppe verweist auf die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut ([www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html)).

Die systematische Recherche identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit [181], die Influenzaimpfungen bei Patient\*innen mit Asthma untersuchte und einen HTA-Bericht, der lebend-attenuierte inaktivierte Impfstoffe gegen Influenza (LAIV) bei Kindern evaluierte [182]. Die Recherche wurde im Dezember 2017 systematisch aktualisiert, wobei eine weitere systematische Übersichtsarbeit gefunden wurde [183]. Eine Update-Recherche im September 2022 konnte keine neuen Arbeiten identifizieren.

Es wurden weder in der systematischen Recherche im Februar 2016 noch in den Updaterecherchen im Dezember 2017 und September 2022 systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die anhand von Interventionsstudien die Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung gegen Pneumokokken bei Menschen mit Asthma evaluieren.

## Evidenzbeschreibung

Der Cochrane-Review von Cates et al. [181] untersuchte die Wirksamkeit inaktivierter Influenzavakzine zum Zeitpunkt der Influenzasaison. In einer Studie mit 696 Kindern unterschieden sich weder Exazerbationen noch Influenza-bezogene Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (beides moderate Aussagesicherheit der Evidenz), allerdings waren die Symptome bei geimpften Kindern weniger schwer. Unerwünschte Wirkungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten – nach drei Tagen und nach zwei Wochen – evaluiert. Das Risiko für Exazerbationen war zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zur Placebogruppe nicht signifikant verändert. Auch die Ergebnisse für die Endpunkte Schul- und Arbeitsabwesenheit, Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und Medikamentennutzungen unterschieden sich nicht signifikant im Gruppenvergleich. [181]

Die Autor\*innen des Cochrane-Reviews [181] vergleichen zudem die Anwendung einer LAIV mit Placebo sowie mit einer intramuskulären Injektion von trivalenten inaktivierten Spaltimpfstoffen. In beiden Vergleichen errechnete sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Exazerbationsrisikos bei jeweils niedriger Aussagesicherheit der Evidenz. Der Cochrane-Review schlussfolgerte ein unklares Ausmaß des Nutzens der Impfung, sah aber auch kein Risiko für eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik direkt nach der Impfung. [181]

Anderson et al. [182] fassten in ihrem HTA-Bericht zusammen, dass die Anwendung von LAIV bei Kindern in einem Alter von zwei bis 17 Jahren eine Reduktion der Influenzaerkrankungen ermöglichen konnte. Sie wiesen jedoch auf die Notwendigkeit einer steten Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit hin, da zum Zeitpunkt der Erstellung des HTA-Berichtes keine Daten aus dem deutschen Versorgungsbereich vorlagen. [182]

Die systematische Übersichtsarbeit von Vasileiou et al. [183] aus dem Jahr 2017 betrachtete neben RCTs auch epidemiologische Studien und untersuchte die Impfeffektivität gegen Influenzainfektion und Exazerbationen. Eine Metaanalyse von zwei Studien mit Test-negativem Design ergab eine gepoolte Impfeffektivität bezüglich der Prävention von im Labor nachgewiesenen Influenzainfektionen von 45% ((95% KI 31; 56);  $I^2 = 0\%$ , 2 Studien,  $n = 1825$ ; Aussagesicherheit sehr niedrig) [183].

## Hinweis: Respiratorische Synzytial-Viren (RSV)

In ihren aktuellen Empfehlungen (Stand 08/2024) spricht sich die STIKO für eine Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen  $\geq 75$  Jahre sowie für die Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren (beispielsweise mit einer schweren Grunderkrankung) aus. Zu den Grunderkrankungen gehören u.a. schwere Formen chronischer Erkrankungen der Atmungsorgane, Nieren oder des Herz-Kreislauf-Systems ([www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html)).

## 5 Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma

Empfehlung/Statement	
<p><b>5-1   k   bestätigt 2024</b> Bei vielen Patient*innen sind anstrengungsinduzierte Symptome Ausdruck einer unzureichenden Asthmakontrolle. Durch Intensivierung der Langzeittherapie den Stufenschemata folgend können in der Regel die anstrengungsinduzierten Symptome beseitigt werden.</p>	<b>Statement</b>
<p><b>5-2   e   bestätigt 2024</b> Die Behandlung des Asthmas soll sicherstellen, dass Patient*innen mit Asthma auf körperliche und sportliche Aktivität langfristig nicht verzichten müssen.</p>	↑↑

### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen konsensbasiert das Statement 5-1 aus. Zudem wird für die Formulierung von Empfehlung 5-2 die im Kapitel 6.3 Körperliches Training identifizierte Evidenz herangezogen. Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheiten dieser Daten für patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität, Arbeitsfähigkeit und Symptomatik insgesamt als sehr niedrig bis niedrig ein. Dennoch spricht sie eine starke Empfehlung zu Gunsten körperlicher und sportlicher Aktivität aus. Rationale hierfür bilden insbesondere die in den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten beschriebenen positiven Auswirkungen bei nur wenigen berichteten unerwünschten Effekten, welche Patient\*innen mit Asthma zu körperlicher Aktivität motivieren können. Die Leitliniengruppe schätzt daher den Nutzen von körperlichem Training höher ein als den potenziell möglichen Schaden.

Im klinischen Alltag stellen sich häufig Patient\*innen mit Asthma vor, die körperliche Aktivität aus Angst vor anstrengungsinduzierten Symptomen vermeiden. Körperliche Aktivität ist jedoch für die allgemeine Gesunderhaltung von hoher Bedeutung und trägt dazu bei, viele potenzielle Begleiterkrankungen zu bessern oder ihnen vorzubeugen. Sie ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen von hoher sozialer Relevanz. Patient\*innen mit Asthma wird daher empfohlen, nicht grundsätzlich auf körperliche Aktivität zu verzichten. Erfahrungsgemäß ist nicht der Sport gefährlich, sondern das nicht oder nur teilweise kontrollierte Asthma, das gemäß Stufenschema behandelt werden soll, auch, um körperliche Aktivität zu ermöglichen (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5).

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten gefunden, die die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf klinisch relevante Endpunkte bei Patient\*innen mit Asthma untersuchten [184–189]. Im Detail werden die Ergebnisse im Kapitel 6.3 Körperliches Training dargestellt.

### Weiterführende Informationen: Dysfunktionelle respiratorische Symptome

Anstrengungsinduzierte Symptome können Ausdruck einer unzureichenden Asthmakontrolle sein. Als weitere mögliche Gründe für anstrengungsinduzierte Symptome sieht die Leitliniengruppe auch Zeichen einer dysfunktionalen Atmung. Als Beispiele hierfür können habitueller Husten, Hyperventilation, „Seufzerdrang“ und „Vocal Cord Dysfunction“ (VCD) angeführt werden.

## Empfehlung

### 5-3 | ERWACHSENE | e | modifiziert 2024

Treten vereinzelt anstrengungsinduzierte Symptome bei ansonsten gut kontrolliertem Asthma auf und sind diese so selten, dass die Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas nicht erfüllt werden, soll unmittelbar vor der körperlichen Belastung ein (SABA oder Fixkombination ICS niedrigdosiert und Formoterol) inhaliert werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für das Auftreten unerwünschter Wirkungen als niedrig ein; für den Endpunkt der anstrengungsinduzierten Bronchokonstriktion als sehr niedrig bis niedrig. Mit der Inhalation eines SABA vor körperlicher Belastung für die in Empfehlung 5-3 beschriebenen Situation sieht die Leitliniengruppe die Chance, einen Schaden zu vermeiden und insbesondere die Adhärenz zu körperlicher Aktivität zu fördern und Barrieren abzubauen. Auch internationale Leitlinien empfehlen die Anwendung von SABA vor sportlicher Aktivität bei anstrengungsinduzierter Bronchokonstriktion und sonst gut kontrolliertem Asthma, weisen jedoch auf die Gefahr der Toleranzentwicklung [24,190]. Die Leitliniengruppe schließt sich dieser Empfehlung für erwachsene Patient\*innen an und spricht auch aufgrund ihrer eigenen klinischen Erfahrungen eine starke Empfehlung aus. Die Alternative Gabe einer Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol wird bereits in den Stufenschemata für Erwachsene (Abbildung 4) sowie für Kinder und Jugendliche (Abbildung 5) dargestellt. Wer als Bedarfsmedikation eine Fixkombination nutzt, setzt diese bei Bedarfsfall vor körperlicher Belastung ein. Begründungen hierfür finden sich im Kapitel 4.6 Bedarfstherapie | ALLE ALTERSGRUPPEN.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika vor körperlicher Belastung im Vergleich mit Placebo untersucht [191].

### Evidenzbeschreibung

Der Review von Bonini et. al [191] untersuchte keine Endpunkte, die von der Leitliniengruppe als klinisch relevant graduiert wurden. Aus einer prädefinierten Subgruppenanalyse zu SABA ergab sich ein protektiver Effekt der SABA auf den maximalen Abfall der FEV1 (MD -18,99% (95% KI -21,38; -16,60);  $I^2 = 71\%$ ). Die Aussagesicherheit ist bei ausgeprägter Heterogenität, einem häufig unklaren Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Primärstudien und fehlender Angabe zur Fallzahl der Metaanalyse als sehr niedrig einzustufen. Das Auftreten unerwünschter Wirkungen wurde für die Anwendung von SABA und LABA gemeinsam analysiert. Hier errechnete sich kein signifikanter Unterschied (OR 0,83 (95% KI 0,43; 1,59);  $I^2 = 33\%$ , 13 Studien, n = 2 165, Aussagesicherheit niedrig). [191]



## 6 Nicht-medikamentöse Therapie

### 6.1 Selbsthilfemaßnahmen

Empfehlung	
<p><b>6-1   e   bestätigt 2024</b> Die medikamentöse Therapie des Asthmas soll regelmäßig durch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen ergänzt werden.</p>	↑↑
<p><b>6-2   k   bestätigt 2024</b> Selbsthilfetechniken bei Atemnot sollen allen Patient*innen mit Asthma im Rahmen von Schulungen, Lungensport, physiotherapeutischen oder rehabilitativen Interventionen vermittelt werden.</p>	↑↑

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit zur Wirksamkeit nicht-medikamentöser Therapiemaßnahmen als insgesamt niedrig ein. Sie spricht dennoch auf Basis der für die einzelnen Komponenten der nicht-medikamentösen Therapie identifizierten Wirksamkeitsnachweise (siehe Evidenzbeschreibung der folgenden Abschnitte) eine starke Empfehlung für diese Maßnahmen aus, da sie wenig Schadenspotenzial und gleichzeitig die Möglichkeit sieht, durch unterstützende nicht-medikamentöse Maßnahmen, die Wirkstoffexposition zu reduzieren. Zudem stärken insbesondere Maßnahmen zur Förderung des Selbstmanagements oder der Krankheitsbewältigung die Autonomie der Betroffenen. Dies begründet den starken Empfehlungsgrad. Die Ziele der nicht-medikamentösen Maßnahmen sind u. a. die Stärkung der Krankheitsbewältigung und des Selbstmanagements der Patient\*innen. Diese bilden neben der Akzeptanz der Erkrankung die Basis für die bestmögliche Gestaltung des Alltags-, Schul- und Berufslebens.

Besonderen Wert legt die Leitliniengruppe dabei auf das Erlernen von Selbsthilfetechniken bei Atemnot, z. B. atmungserleichternde Körperstellungen, dosierte Lippenbremse und ein nicht-vergrößertes Einatemvolumen. Aus diesem Grund spricht sie konsensbasiert und auf Basis ihrer klinischen Erfahrungen eine starke Empfehlung 6-2 aus. Situationen der Atemnot können von Patient\*innen mit Asthma als sehr bedrohlich empfunden werden. Zudem ist häufig kein Arzt oder keine Ärztin verfügbar, sodass die Patient\*innen darauf angewiesen sind, auf eigene Kompetenzen des Notfallmanagements zurückzugreifen. Einen potenziellen Schaden sieht die Leitliniengruppe im Erlernen von Selbsthilfetechniken nicht.

#### Empfehlungsgrundlage

Detaillierte Beschreibungen der Wirksamkeit zu einzelnen nicht-medikamentösen Maßnahmen finden sich in den entsprechenden Abschnitten.

#### Weiterführende Informationen: Selbstmanagement

Es wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Interventionen zur Verbesserung des Selbstmanagements der Patient\*innen untersuchen [192–196]. In der systematischen temenübergreifenden Update-Recherche für die aktuelle Version konnte ein zusätzlicher Cochrane Review zum Thema identifiziert werden [197].

Pinnock et al. ermittelten durch Implementierungsstudien von Selbstmanagementinterventionen, dass Konzepte, die Patient\*innen, Gesundheitspersonal und Gesundheitseinrichtungen adressierten, den größten Einfluss auf klinische Endpunkte bei den Patient\*innen hatten [192]. Das Selbstmanagement konnte durch Interventionen, die eine aktive Verhaltensänderung der Patient\*innen anstreben, verbessert werden [193]. Eine zusätzlich systematische Übersichtsarbeit, die Konzepte des Selbstmanagements bei Kindern in einer narrativen Synthese untersuchte, gab Hinweise, dass Symptome und Lebensqualität gebessert und die Häufigkeit von Exazerbationen, Hospitalisierungen und des Aufsuchens einer Notaufnahme vermindert werden konnten [194]. Die Aussagesicherheit für diese Angaben ist als niedrig einzuschätzen, da die eingeschlossenen Primärstudien neben den heterogenen Interventionen häufig kleine Fallzahlen beinhalteten. Die Ergebnisse wiesen jedoch in dieselbe Richtung und die Risiken der Interventionen zur Förderung des Selbstmanagements werden von der Leitliniengruppe als gering eingeschätzt.



Harris et al. [197] untersuchten den Einfluss von schulbasierten Interventionen auf die Verbesserung des Asthma-Selbstmanagements bei Kindern und Jugendlichen. Die schulbasierten Maßnahmen konnten die Zahl der exazerbationsbedingten Krankenhauseinweisungen (SMD -0,19 (95% KI -0,35; -0,04); I<sup>2</sup> = 0%, 6 RCTs, n = 1873, Aussagesicherheit moderat) und die durch Asthma-Symptome verursachten Besuche in der Notaufnahme (OR 0,70 (95% KI 0,53; 0,92); I<sup>2</sup> = 25,76%, 13 RTCs, n = 3883, Aussagesicherheit niedrig) leicht verringern.

Auch der Nutzen von elektronischen Anwendungen mit Hilfe von Smartphones oder Tablets zur Verbesserung des Selbstmanagements wurde in systematischen Übersichtsarbeiten untersucht [195,196]. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt im Kapitel 6.11 Telemedizin.

## 6.2 Schulung

Empfehlung/Statement	
<p><b>6-3   e   bestätigt 2024</b> Jedem Patienten/jeder Patientin mit Asthma und der Indikation zu einer medikamentösen Langzeittherapie (bei Kindern und Jugendlichen auch deren Familien) soll ein strukturiertes, verhaltensbezogenes Schulungsprogramm empfohlen und der Zugang dazu ermöglicht werden.</p>	↑↑
<p><b>6-4   k   bestätigt 2024</b> Nachschulungen sollen bei Bedarf angeboten werden.</p>	↑↑
<p><b>6-5   k   bestätigt 2024</b> Die Instruktion in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik ersetzt nicht das strukturierte, verhaltensbezogene Schulungsprogramm.</p>	<b>Statement</b>
<p><b>6-6   e   bestätigt 2024</b> Jeder Patientin/jedem Patienten soll ein individueller, strukturierter Asthma-Aktionsplan bzw. Selbstmanagementplan zur Verfügung gestellt werden.</p>	↑↑

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zu strukturierten Schulungsprogrammen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Hospitalisierung oder Aufsuchen einer Notaufnahme als niedrig bis sehr niedrig ein. Dennoch spricht sie auf Basis der Daten und der klinischen Erfahrung eine starke Empfehlung für die Teilnahme an einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen, zertifizierten und fortlaufend qualitätsgesicherten Schulungsprogramm aus. Eine Schulung unterstützt, bei geschätzten geringen Risiken, die aktive Bewältigung der chronischen Erkrankung und damit auch die Patientenautonomie. So können ein Überwachen der Symptomatik und eine adäquate Durchführung und Selbstanpassung der Therapie an den jeweiligen Grad der Asthmakontrolle gefördert werden. Insbesondere das Autonomieprinzip begründet – neben der Evidenz zur Wirksamkeit – den starken Empfehlungsgrad. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht.

Die Leitliniengruppe sieht zudem ein relevantes Versorgungsproblem: Die Daten des Qualitätsberichtes des DMP Nordrhein aus dem Jahre 2015 [198] wiesen darauf hin, dass die Zielwerte für die Teilnahme an Schulungen nicht erreicht wurden. Bezogen auf die letzten 18 Monate haben Erwachsene eher Schulungen wahrgenommen als Kinder und Jugendliche. Kinder und Jugendliche, die im Jahr 2012/13 eingeschrieben und geschult wurden, wiesen im Folgejahr häufiger mindestens einmal eine symptomfreie Klassifizierung auf als gleichaltrige Patient\*innen ohne Schulung. [198] Aus bundesweiten Daten wurde für das Jahr 2015 ermittelt, dass 26,1% der in das DMP Asthma eingeschriebenen Patient\*innen an einer Schulung teilgenommen haben. 59,9% der Patient\*innen, die in einem der vier vorherigen Quartale eine Schulungsmaßnahme von ihren behandelnden Ärzt\*innen empfohlen bekamen, haben diese auch umgesetzt [199]. Auch im Qualitätsbericht des DMP Nordrhein von 2022 [200] wird weiterhin berichtet, dass die anzustrebende Quote bezüglich der Wahrnehmung einer entsprechenden Schulung deutlich unterschritten wurde. Auch hier sieht die Leitliniengruppe eine Begründung dafür, eine starke Empfehlung zugunsten einer strukturierten Schulungsmaßnahme auszusprechen.

Nachschulungen werden im Bedarfsfall empfohlen, beispielsweise wenn der klinische Verlauf und/oder das ärztliche Gespräch Hinweise erbringen, dass erneut Wissens- und oder Selbstmanagementdefizite vorliegen. Dies können Fehler bzgl. der Medikation, bei der Durchführung der inhalativen Therapie oder beim Management von Atemnotzuständen sein. Da Schulungen prinzipiell als wirksam eingeschätzt werden und gleichzeitig die Gefahr besteht, dass bestimmte Inhalte wieder vergessen werden, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung für Nachschulungen aus.

Von der Schulung abzugrenzen ist die bloße Instruktion. Diese verfolgt das Ziel der Einweisung in die Inhalationstechnik und in das aktuell verordnete Inhalationssystem. Die Instruktion ersetzt die Schulung nicht. Daher spricht die Leitliniengruppe an dieser Stelle ein konsensbasiertes Statement aus, um diesen Sachverhalt noch einmal zu verdeutlichen. Anforderungen an die Instruktion finden sich in Kapitel 4.11 Inhalationssysteme.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz für Empfehlung 6-6 für den Endpunkt einer verbesserten Asthmakontrolle durch individualisierte Therapieplanung als moderat ein und spricht eine starke Empfehlung für den Asthma-Aktionsplan aus. Die Evidenz sowie die Chance zur Stärkung der Autonomie begründen den starken Empfehlungsgrad.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit von Interventionen prüfen, die Schulungen zumindest als eine Komponente beinhalteten [201–207]. Die Interventionen der eingeschlossenen Primärstudien waren jedoch heterogen und häufig komplex. Dieser Umstand erschwerte es, aus den vorhandenen Metaanalysen oder narrativen Synthesen Schlussfolgerungen zu ziehen, da häufig nicht klar ersichtlich war, welche Komponente der Intervention den Nutzen auf welche Weise beeinflusst.

### Evidenzbeschreibung

Die Basis für die Empfehlung 6-3 bildet ein Cochrane-Review [208], der bereits in der 2. Auflage der NVL Asthma zitiert wurde. Untersucht wurde in diesem, ob Schulungen mit dem Ziel der Förderung des Selbstmanagements Auswirkungen auf asthmaspezifische Endpunkte bei Patient\*innen ab einem Alter von 16 Jahren haben. Hier waren sowohl die Rahmenbedingungen als auch die Interventionen heterogen. Die relativen Risiken für Hospitalisierungen (RR 0,64 (95% KI 0,50; 0,82);  $I^2 = 0\%$ , 12 Studien,  $n = 2\,418$ , Aussagesicherheit na), das Aufsuchen einer Notaufnahme (RR 0,82 (95% KI 0,73; 0,94);  $I^2 = 29\%$ , 13 Studien,  $n = 2\,902$ , Aussagesicherheit na) und Arbeitsunfähigkeitstage (RR 0,79 (95% KI 0,67; 0,93);  $I^2 = 25\%$ , 7 Studien,  $n = 732$ , Aussagesicherheit na) waren zugunsten der Interventionsgruppe verringert. [208]

Den Einfluss der Gesundheitskompetenz von Eltern bzw. Bezugspersonen von an Asthma erkrankten Kindern auf die klinischen Endpunkte bei den Kindern evaluierten Keim-Malpass et al. [207] anhand einer Synthese von Beobachtungsstudien. Die Ergebnisse waren inkonsistent, es ergab sich jedoch der Hinweis, dass Kinder bei geringer Gesundheitskompetenz der Bezugspersonen häufiger Notaufnahmen in Anspruch nahmen sowie eine niedrigere Lebensqualität und eine größere Anzahl von Schulfehltagen aufwiesen. [207]

Eine systematische Übersichtsarbeit [201] untersuchte den Einfluss komplexer Interventionen auf das Inanspruchnahmeverhalten einer Notfallversorgung bei Erwachsenen. Es ergaben sich Hinweise, dass komplexe Interventionen, die Schulungsprogramme beinhalteten, mit einer Reduktion der Inanspruchnahme assoziiert waren (OR 0,77 (95% KI 0,64; 0,91)). Die Aussagesicherheit ist dadurch beeinträchtigt, dass weder die Fallzahl noch die Heterogenität für diese Subgruppenanalyse angegeben waren. Bei einem häufig unklaren Verzerrungsrisiko in den eingeschlossenen Primärstudien wird die Aussagesicherheit daher als niedrig bis sehr niedrig eingeschätzt. [201]

Ein Cochrane-Review [202] evaluierte den Nutzen von Schulungsmaßnahmen bei Kindern, die zuvor aufgrund einer Exazerbation eine Notaufnahme aufgesucht haben. Entweder nahmen die Kinder an der Schulungsmaßnahme selbst teil oder es wurden die Eltern geschult. Das Risiko für den erneuten Besuch in einer Notaufnahme verminderte sich durch die Intervention (RR 0,73 (95% KI 0,65; 0,81);  $I^2 = 55\%$ , 17 Studien,  $n = 3\,008$ , Aussagesicherheit niedrig). Die Exploration der Subgruppen konnte keinen Aufschluss über die notwendige Art, Dauer oder Intensität für das Gelingen einer Intervention geben. [202]

Welsh et al. [204] versuchten die Effektivität von Schulungsmaßnahmen im eigenen Zuhause bei Kindern im Vergleich zu verschiedenen Kontrollinterventionen zu erfassen. Bei ausgeprägter Heterogenität konnten sie jedoch keine konsistenten Ergebnisse ermitteln, die Schlussfolgerungen für die Ausgestaltung von Schulungsprogrammen zulassen. [204] Quinones et al. ermittelten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit unter anderem, dass auch Interventionen in Gruppen sich positiv auf die Lebensqualität auswirken könnten [205].

Die Ergebnisse eines Cochrane-Reviews von Bailey et al. [203] gaben Hinweise, dass kulturspezifische Programme bei erwachsenen ethnischen Minderheiten eine Verbesserung der Lebensqualität (WMD 0,25 (95% KI 0,09; 0,41);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs,  $n = 293$ , Aussagesicherheit sehr niedrig) ohne Beeinflussung von Hospitalisierungen (OR 0,83 (95% KI 0,31; 2,22)) und Notfallbehandlungen (OR 2,92 (95% KI 0,58; 14,7)) hervorrufen können. Die Auswirkungen kulturspezifischer Schulungen auf Kinder mit Asthma wurden dabei in zwei Studien untersucht. Die Anzahl der Kinder, die eine verbesserte Asthmakontrolle hatten, war in der Interventionsgruppe höher (OR 3,34 (95% KI 1,45; 7,73);  $n = 130$ ). [203]

Die Auswirkungen einer individualisierten Therapieplanung auf chronische Erkrankungen untersuchten Coulter et al. [209] in einem Cochrane-Review und identifizierten eine asthmaspezifische Studie mit 408 Teilnehmenden. Die untersuchte Intervention enthielt verschiedene Komponenten und resultierte in der Erstellung eines schriftlichen Asthma-Aktionsplans. Die personalisierte Therapieplanung war mit einer besseren Asthmakontrolle assoziiert (OR 1,9 (95% KI 1,3; 2,9)  $n = 408$ , Aussagesicherheit moderat). Nicht näher bezeichnete Parameter der Adhärenz zur Nutzung der Medikamente haben sich durch die Intervention ebenfalls gebessert. [209]

**Weiterführende Informationen: Asthma-Aktionsplan**

Die Anfertigung eines Asthma-Aktionsplans ist ein wichtiger Bestandteil von Schulungsprogrammen. Er beinhaltet individuelle Therapie- und Notfallmaßnahmen. Neben der täglichen Erfassung der Asthmakontrolle unterstützt der Plan das Erkennen von und den Umgang mit akuten Symptomen. Sind die Inhalte vom Arzt/von der Ärztin und vom Patienten/von der Patientin gemeinsam abgestimmt und werden diese bei den Verlaufskontrollen regelmäßig besprochen, ist ein Asthma-Aktionsplan ein wertvolles Hilfsmittel zur adäquaten Selbstanpassung der Medikation. Das Schadenspotenzial schätzt die Leitliniengruppe als gering ein. Ein Beispiel für einen Asthma-Aktionsplan wurde von der Atemwegsliga vorgelegt [210] (siehe Asthma-Aktionsplan).

**6.3 Körperliches Training**

**Empfehlung**

**6-7 | e | bestätigt 2024**

Der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin sollen Patient\*innen mit Asthma regelmäßig zu geeigneten Maßnahmen des körperlichen Trainings motivieren, um die Belastbarkeit und Lebensqualität zu verbessern und die Morbidität zu verringern.



**Rationale**

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für den Vorteil körperlicher Aktivität in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität und Asthmasymptome als niedrig bis sehr niedrig ein. Sie sieht in den Daten jedoch auch Hinweise auf eine Verbesserung asthmaspezifischer Endpunkte durch körperliche Aktivität. Indem körperliche Aktivität auch für Menschen mit Asthma möglich ist, wird eine Stigmatisierung vermieden. Bewegung trägt zudem zur Prävention von weiteren Erkrankungen bei, die ein Asthma gegebenenfalls begleiten können. In Zusammenschau dieser Erwägungen und der Evidenz spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung aus.

Die Form des körperlichen Trainings lässt sich nicht eingrenzen, da sich eindeutige Aussagen hierzu aus der Evidenz nicht ableiten lassen. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe keine spezifischen Sport- oder Bewegungsarten. Wichtig ist eine Integration der Patient\*innen in ein normales sportliches Umfeld und eine Teilnahme an Schul-, Regel-, Breiten- und Ausdauersport. Lungensportgruppen stellen eine Option dar, sind aus Sicht der Leitliniengruppe jedoch eher für ältere und/oder schwerer erkrankte Patient\*innen geeignet. Wichtige Voraussetzung für die sportliche Betätigung von Patient\*innen mit Asthma ist eine gut eingestellte medikamentöse (Langzeit-) Therapie. Der Umgang mit anstrengungsinduzierten Symptomen wird im Kapitel 5 Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma thematisiert.

**Empfehlungsgrundlage**

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Effekte eines allgemeinen körperlichen Trainings auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten [184–186]. Die

Ergebnisse des systematischen Reviews mit dem aktuellsten Suchzeitraum und der höchsten methodischen Qualität trugen hauptsächlich zur Empfehlungsformulierung bei [184]. Gestützt wird die Empfehlung durch systematische Reviews, die sich mit einzelnen Interventionen auseinandersetzten [187–189].

### Evidenzbeschreibung

Carson et al. [184] konnten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Asthmasymptomen aufgrund der methodischen Heterogenität nur narrativ auswerten. Sie fassen zusammen, dass sich nach Anwendung eines körperlichen Trainings die Symptome der Patient\*innen in keinem der neun RCTs verschlechterten. In fünf Studien waren die Symptome unverändert, in drei Studien hielten sie über eine kürzere Dauer an und in einer Studie waren sie signifikant gebessert. Eine klinisch relevante Besserung der Lebensqualität war in vier von fünf RCTs erkennbar. Die Aussagesicherheit schätzen sie als sehr niedrig ein. [184]

Weitere systematische Übersichtsarbeiten untersuchten die Effekte von Schwimmen [189], wasserbasierten Übungen [188] und Yoga [187] auf patientenrelevante Endpunkte. Limitierend für die Aussagekraft der Ergebnisse sind niedrige Fallzahlen, methodische und klinische Heterogenität und hohe Verzerrungsrisiken. Für Schwimmen und Yoga ließ sich eine Tendenz zur Besserung patientenrelevanter Endpunkte erkennen [187,189]. Unerwünschte Wirkungen berichtete lediglich der systematische Review, der die Wirksamkeit von Yoga evaluierte. In zwei der eingeschlossenen RCTs traten in der Interventionsgruppe keine unerwünschten Wirkungen auf, während in einem RCT ein Patient eine milde Dyspnoe aufwies [187]. Die Effekte der wasserbasierten Übungen waren so inkonklusiv, dass die Autor\*innen des systematischen Reviews keine Schlussfolgerung für die Anwendung ziehen können [188].

## 6.4 Atemphysiotherapie

Empfehlung	
<p><b>6-8   e   bestätigt 2024</b> Patient*innen aller Altersgruppen soll bei der Koinzidenz von Asthma und dysfunktionaler Atmung, inklusive Vocal Cord Dysfunction (VCD), Atemphysiotherapie angeboten werden.</p>	↑↑
<p><b>6-9   e   bestätigt 2024</b> Atemphysiotherapie sollte Patient*innen mit Asthma und zusätzlichem Behandlungsbedarf, z. B. bei Dyskrinie oder bei durch Atemnot bedingter Angst angeboten werden.</p>	↑

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit für die Endpunkte Lebensqualität und Symptomreduktion insgesamt als sehr niedrig bis niedrig für ein. Da die identifizierte Evidenz auch nicht konklusiv ist, grenzt die Leitliniengruppe die Patient\*innen, für die eine Atemphysiotherapie empfohlen wird, auf Basis ihrer klinischen Einschätzung ein. Patient\*innen, die neben dem Asthma eine dysfunktionale Atmung aufweisen, d. h. eine Abweichung des physiologischen Atemmusters mit der Folge von rekurrend oder chronisch auftretenden respiratorischen und nicht respiratorischen Symptomen, haben ein erhöhtes Morbiditätsrisiko und können möglicherweise besonders von physiotherapeutischen Maßnahmen profitieren. Bei dieser eng umschriebenen, vulnerablen Patientengruppe schätzt die Leitliniengruppe, basierend auf ihrer klinischen Erfahrung, einen Vorteil der Atemphysiotherapie als sehr wahrscheinlich ein. Dies begründet den starken Empfehlungsgrad. Ein Zusatznutzen dieser Maßnahmen ist ebenfalls bei Patient\*innen plausibel, die z. B. auffällig ängstlich bei Atemnot reagieren, die Belastungssituationen aus Angst vor Atemnot vermeiden oder vermehrt Sekretretention aufweisen und gewohnheitsgemäß vorwiegend durch den Mund atmen. Hier schätzt die Leitliniengruppe, dass eine etwas geringere Anzahl an Betroffenen von einer Atemphysiotherapie profitiert und spricht daher eine abgeschwächte Empfehlung aus.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Effektivität von Atemübungen bzw. das Training der Atemmuskulatur in verschiedenen Situationen evaluieren [211–213]. Ergänzt wurde die Recherche durch einen Cochrane-Review, der nach dem Rechercheende veröffentlicht wurde und die Effektivität von Atemübungen bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma untersuchte [214]. In der

themenübergreifenden systematischen Recherche für die aktuelle Version der NVL konnte ein Update eines bereits inkludierten Cochrane Reviews gefunden werden [215].

Die identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten zu einzelnen Formen der Physiotherapie (z. B. Manuelle Therapie, Osteopathie und Alexandertechnik) [216–219] sind aufgrund der wenigen identifizierten Primärstudien bzw. der geringen Fallzahlen und der damit einhergehenden sehr niedrigen Aussagesicherheit nicht in die Formulierung der Empfehlungen eingeflossen.

### Evidenzbeschreibung

Bei Erwachsenen [211], die Atemübungen hauptsächlich im Rahmen von Yoga durchführten, verbesserten sich sowohl die Lebensqualität, erfasst mit dem AQLQ, (MD 0,79 (95% KI 0,50; 1,08);  $I^2 = 21\%$ , 2 RCTs, n = 172, Aussagesicherheit sehr niedrig) als auch die Symptome (MD -3,22 (95% KI -6,31; -0,13);  $I^2 = 0\%$ , 2 RCTs, n = 118, Aussagesicherheit sehr niedrig) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine Atemübungen durchführte. Lebensqualität und Symptome wurden in den anderen eingeschlossenen Primärstudien mit unterschiedlichen Instrumenten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und daher nicht in die Metaanalyse integriert. Während sich für den Endpunkt Lebensqualität in den Interventionsgruppen eine Tendenz zur Verbesserung zeigte, waren die Ergebnisse für die Symptome uneinheitlich. [211] Im Update-Review von Santino et al. [215] konnten 9 neue Studien mit zusätzlich 1910 Erwachsenen eingeschlossen werden. Auch in diesem aktualisierten Cochrane Review zeigten sich Hinweise darauf, dass die Durchführung von Atemübungen positive Auswirkungen auf die Endpunkte Lebensqualität und Hyperventilationssymptome im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe haben könnte. Gemessen mit dem Asthma Quality of Life Questionnaire konnte nach 3 bzw. 6 Monaten eine leichte Verbesserung der Lebensqualität dargestellt werden (3 Monate: MD 0,42 (95% KI 0,17; 0,68);  $I^2 = 76,01\%$ , 4 Studien, n = 974, Aussagesicherheit moderat; 6 Monate: OR 1,34 (95% KI 0,97; 1,86); 1 Studie, n = 655, Aussagesicherheit na). Hyperventilationssymptome, erfasst mit dem Nijmegen Questionnaire, waren in der Interventionsgruppe nach 4 bis 6 Monaten reduziert (MD -3,22, 95% KI -6,31; -0,13);  $I^2 = 0\%$ , 2 Studien, n = 118, Aussagesicherheit moderat); dieses Ergebnis konnte jedoch nach mehr als sechs Monaten nicht bestätigt werden (MD 0,63 (95% KI -0,90; 2,17);  $I^2 = 14,54\%$ , 2 Studien, n = 521, Aussagesicherheit na). Auch in diesem Review waren die Ergebnisse für die Symptome uneinheitlich (MD -0,15 Einheiten (95% KI -2,32; 2,02); 1 Studie, n=115, Aussagesicherheit niedrig). [215]

Bei Kindern und Jugendlichen [214] wurden die Atemübungen in komplexe Interventionen eingebettet, die in den drei identifizierten Primärstudien heterogen waren. Die Fallzahlen waren gering und die Autor\*innen des systematischen Reviews schätzen die Evidenz als nicht aussagekräftig genug ein, um über einen Nutzen der Maßnahme zu urteilen [214].

Ähnliches gilt für die Ergebnisse des Cochrane-Reviews von Silva et al., in dem fünf Primärstudien mit 113 Patient\*innen identifiziert wurden und die Wirksamkeit eines Trainings der inspiratorischen Atemmuskulatur evaluiert wurde [213]. Auch hier sind die Populationen, die Interventionen und die untersuchten Endpunkte sehr heterogen. Eine systematische Übersichtsarbeit, deren Ziel es war, die Wirksamkeit von Atemübungen bei dysfunktionaler Atmung bei Kindern zu untersuchen, konnte keine Primärstudien identifizieren, die den Einschlusskriterien entsprachen [212].

## 6.5 Tabakentwöhnung

Empfehlung	
<b>6-10   k   bestätigt 2024</b> Allen rauchenden Patient*innen mit Asthma soll zur Tabakabstinenz geraten werden.	↑↑
<b>6-11   k   bestätigt 2024</b> Ausstiegsbereite rauchende Patient*innen sollen ärztlicherseits bezüglich der Tabakentwöhnung beraten werden und es sollen nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen angeboten werden.	↑↑
<b>6-12   e   bestätigt 2024</b> Patient*innen mit Asthma soll eine rauchfreie Umgebung ermöglicht werden.	↑↑

## Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung aus, um die Relevanz der Abstinenz als Therapieziel der Tabakentwöhnung zu unterstreichen und weil Tabakabstinenz auch in Bezug auf allgemeine Gesundheitsparameter einen zu erwartenden Nutzen hat. Eine nicht-direktive und wertschätzende Unterstützung der Patient\*innen durch die behandelnden Ärzt\*innen ist hierbei von großer Bedeutung. Indirekt unterstützt die Evidenz zum Nutzen einer rauchfreien Umgebung den Vorteil eines Tabakverzichts bei Asthma.

Die Beratung und das Angebot einer Entwöhnungsbehandlung zeigen allen Patient\*innen eine konkrete Handlungsoption auf. Die Leitliniengruppe geht davon aus, dass ein Therapieangebot allen Patient\*innen mit Asthma nutzen kann und kaum Schadenspotenzial hat. Deshalb spricht sie konsensbasiert eine starke Empfehlung aus. Dabei beziehen sich Empfehlung und Empfehlungsstärke ausschließlich auf die Beratung und das Angebot der Therapie. In jedem Fall ist eine wertschätzende Kommunikation die Basis für ein solches Angebot. Dieses Angebot darf im Sinne der Empfehlung nicht zur Folge haben, weiterhin nicht aufhörere Patient\*innen zu stigmatisieren.

Die vollständige Abstinenz vom Tabakkonsum und die Vermeidung einer passiven Exposition gegenüber Tabakrauch sind aus Sicht der Leitliniengruppe wichtige therapeutische Maßnahmen bei Patient\*innen mit Asthma. Der starke Empfehlungsgrad ist auch damit begründet, dass durch die Verminderung bzw. Vermeidung der Tabakexposition die Symptome gemindert und damit gegebenenfalls eine Reduktion der notwendigen medikamentösen Therapie ermöglicht wird. Für die Diagnostik des Rauchverhaltens und die Evidenz bezüglich Interventionen zur Tabakentwöhnung wird auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung verwiesen ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/076-006)) [220]

Zur Empfehlung 6-12 schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für die Endpunkte asthmabedingte Hospitalisierungen und Aufsuchen einer Notaufnahme bei Passivrauchexposition insgesamt als sehr niedrig ein. Dennoch sieht sie in den Daten Hinweise auf eine Verbesserung dieser Endpunkte, wenn sich die Patient\*innen vermehrt in einer rauchfreien Umgebung befinden. Auch aufgrund der allgemein bekannten und bereits hinreichend belegten potenziellen Schäden durch Tabakrauch (auch passiv) spricht die Leitliniengruppe hier eine starke Empfehlung aus.

## Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Auswirkungen einer Passivrauchexposition auf Patient\*innen mit Asthma untersuchten [221–223].

## Evidenzbeschreibung

Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien [221] ergab Hinweise, dass Kinder, die eine Passivrauchexposition hatten, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen (OR 1,85 (95% KI 1,20; 2,8);  $I^2 = 75,0\%$ ; 10 Beobachtungsstudien), das Aufsuchen einer Notaufnahme (OR 1,66 (95% KI 1,02; 2,6);  $I^2 = 66,3\%$ , 6 Beobachtungsstudien) und Giemen (OR 1,32 (95% KI 1,24; 1,41);  $I^2 = 46,3\%$ , 5 Beobachtungsstudien) hatten. Die Aussagesicherheit ist für die genannten Endpunkte als sehr niedrig einzuschätzen. [221]

Der Cochrane-Review von Frazer et al. untersucht die Auswirkungen von gesetzlichen Rauchverboten und sah in der narrativen Synthese in 7 von 12 Studien unterschiedlichen Typs eine Assoziation zu einer Verminderung von asthmabedingten Hospitalisierungen (Aussagesicherheit sehr niedrig) [222]. Diese Ergebnisse werden durch den systematischen Review von Been et al. gestützt, der in einer Metaanalyse aus drei Studien darauf hinweist, dass die Häufigkeit von asthmabedingten Hospitalisierungen bei Kindern nach gesetzlichen Rauchverboten reduziert war (-10,1% (95% KI -15,2; -5,0);  $I^2 = 14,6\%$ , 225 753 Ereignisse, Aussagesicherheit niedrig) [223].

## Patienteninformation

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patient\*innen zur Tabakentwöhnung wurde das Patientenblatt „Asthma: Warum Rauchstopp hilft“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)).



## 6.6 Psychosoziale Aspekte

### Empfehlung

**6-13 | e | bestätigt 2024**

Die psychische Situation und das soziale Umfeld der Patient\*innen – bei Kindern und Jugendlichen insbesondere das familiäre Umfeld – sollen in die Therapie und in die Verlaufsbeurteilung einbezogen werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheiten der identifizierten Evidenz hinsichtlich auftretender Depressionen im Zusammenhang mit Asthma als moderat und einem herabgesetzten Selbstbild Jugendlicher mit Asthma im Vergleich zu Gesunden als sehr niedrig ein. Weitere Endpunkte und deren Einschätzung werden im Abschnitt Evidenzbeschreibung wiedergegeben. Auf dieser Datenbasis sieht die Leitliniengruppe Hinweise, dass psychosoziale Beeinträchtigungen im privaten und beruflichen Bereich den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen können. Bei Kindern und Jugendlichen betrifft dies Auswirkungen auf die körperliche und seelische Entwicklung, und dass diese Auswirkungen das Wohlbefinden der Betroffenen langfristig stark beeinträchtigen. Das familiäre und auch soziale Umfeld kann entscheidend die Akzeptanz der Diagnose und der notwendigen therapeutischen Maßnahmen beeinflussen. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht. Sie empfiehlt daher mit starkem Empfehlungsgrad den Einbezug der psychischen Situation und des sozialen Umfeldes in die Therapieplanung als Maßnahme der Therapieoptimierung. Eine psychische Komponente kann besonders bei den multifaktoriellen schweren Verlaufsformen des Asthmas eine Rolle spielen.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die als Begründung für diese Empfehlung herangezogen wurden [193,224–228].

### Evidenzbeschreibung

Eine Metaanalyse aus Kohortenstudien [226] untersuchte den wechselseitigen Zusammenhang zwischen Depressionen und Asthma. Ein Pooling von sechs Kohortenstudien ergab eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Depression und dem Auftreten eines Asthmas (RR 1,43 (95% KI 1,28; 1,61);  $I^2 = 0\%$ , 6 Beobachtungsstudien,  $n = 83\,684$ , Aussagesicherheit moderat). Die entgegengesetzte Assoziation ergab keine signifikanten Ergebnisse (RR 1,23 (95% KI 0,72; 2,10);  $I^2 = 93\%$ , 2 Beobachtungsstudien,  $n = 22\,556$ , Aussagesicherheit niedrig). Eine wichtige Limitation der Primärstudien war, dass die Diagnosen häufig selbst berichtet und nur in zwei Studien auf Basis klinischer Einschätzungen erfolgten. [226]

Ferro et al. berechneten in einer Metaanalyse aus 14 Beobachtungsstudien, dass das Selbstbild bei Jugendlichen mit Asthma im Vergleich zu Gesunden herabgesetzt war (Hedges'g  $-0,30$  (95% KI  $-0,52$ ;  $-0,09$ );  $I^2 = 78,9\%$ ,  $n = 3\,446$ , Aussagesicherheit sehr niedrig) [225]. Depressive und ängstliche Symptome traten bei Bezugspersonen von an Asthma erkrankten Kindern in einer Metaanalyse aus 17 Beobachtungsstudien häufiger auf als bei Bezugspersonen gesunder Kinder. [224] Die Aussagesicherheit wurde als sehr niedrig eingeschätzt, da die eingeschlossenen Primärstudien sehr heterogen sind und häufig ein hohes Verzerrungsrisiko bestand. Eine Assoziation zwischen Angst und der Nutzung einer Notfallversorgung ergab sich in einer Metaanalyse aus drei Beobachtungsstudien nicht. [227]

Denford et al. [193] untersuchten in einer Metanalyse die Effekte von Techniken der Verhaltensänderung im Rahmen von Selbstmanagementprogrammen bei Patient\*innen mit Asthma. Die Anwendung ging mit einer Verminderung von Symptomen (SMD  $-0,38$  (95% KI  $-0,52$ ;  $-0,24$ );  $I^2 = 75\%$ , 27 RCTs, Aussagesicherheit niedrig), der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (OR 0,71 (95% KI 0,56; 0,90);  $I^2 = 59\%$ , 23 RCTs, Aussagesicherheit niedrig) und mit einer Verbesserung der Adhärenz (OR 2,55 (95% KI 2,11; 3,10);  $I^2 = 4\%$ , 16 RCTs, Aussagesicherheit moderat) einher. Die untersuchten Interventionen waren heterogen und werden von verschiedenen Akteuren des Gesundheitssystems (Pflege, Pharmazeut\*innen, im Rahmen der Schulung, Wissenschaftler\*innen etc.) angeboten. [193]

Der Nutzen psychologischer Interventionen für Eltern von an Asthma erkrankten Kindern wurde in einem Cochrane-Review von Eccleston et al. [228] untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der untersuchten Interventionen im Hinblick auf die psychische Gesundheit der Eltern (Aussagesicherheit niedrig), das Verhalten der

Kinder (Aussagesicherheit sehr niedrig) oder die asthmabezogenen Symptome der Kinder (Aussagesicherheit niedrig). [228] Als limitierend wurde angesehen, dass die Fallzahlen der eingeschlossenen Primärstudien gering und die Interventionen heterogen waren.

## 6.7 Kontrolle des Körpergewichtes

### Empfehlung

**6-14 | e | bestätigt 2024**

Patient\*innen mit Asthma und Adipositas soll eine Gewichtsreduktion empfohlen werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz bezüglich einer Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Asthmakontrolle als insgesamt sehr niedrig ein. Trotz des Fehlens hochwertiger RCTs, die auch die unerwünschten Wirkungen von Interventionen zur Gewichtsreduktion evaluieren, empfiehlt die Leitliniengruppe diese für adipöse Patient\*innen mit einem starken Empfehlungsgrad. Dabei spielten neben den Tendenzen zu verbesserten Asthma-Outcomes auch die möglichen positiven Effekte auf andere gesundheitsbezogene Endpunkte eine Rolle. Die Motivation zur Gewichtsreduktion ist gegen die potenziellen Risiken einer Stigmatisierung abzuwägen. Maßnahmen der Gewichtsreduktion erfordern eine nachhaltige Gestaltung inklusive körperlicher Betätigung. Eine nicht-direktive und wertschätzende Unterstützung der Patient\*innen durch die behandelnden Ärzt\*innen ist auch hierbei von großer Bedeutung.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die den Einfluss von Interventionen zur Gewichtsreduktion auf das bestehende Asthma der Patient\*innen untersucht haben [229,230].

### Evidenzbeschreibung

Lv et al. schlossen hauptsächlich Primärstudien mit adipösen Patient\*innen ein und fassten zusammen, dass Interventionen zur Gewichtsreduktion die Asthmakontrolle sowohl bei Jugendlichen (n = 163) als auch bei Erwachsenen (n = 447) verbessern konnten [229]. Die Studiencharakteristika waren allerdings zu heterogen, als dass ein Pooling der Ergebnisse möglich gewesen wäre. Zudem waren die Fallzahlen gering und die Aussagesicherheit als sehr niedrig einzustufen. Ein Cochrane-Review mit einem weiter zurück liegenden Suchzeitraum bewertete die Evidenz als zu inkonklusiv, um den Nutzen von Gewichtsreduktionen auf asthmaspezifische Endpunkte zuverlässig einzuschätzen [230].

## 6.8 Verminderung der Allergenexposition

### 6.8.1 Allergenkarenz

### Empfehlung

**6-15 | k | bestätigt 2024**

Allergenkarenz soll – soweit möglich – eine der Grundlagen der Behandlung des allergischen Asthmas sein.



### Rationale

Allergene werden unterschieden in solche, die vermieden werden können, und solche, deren Exposition lediglich vermindert werden kann. Bei umschriebenen Allergenquellen lässt sich durch Verminderung bzw. Vermeidung erfahrungsgemäß eine Besserung insbesondere des kurzen Krankheitsverlaufs erreichen. Um sicherzustellen, dass jede weitere (v. a. medikamentöse) Therapie in der niedrigsten nötigen Dosierung und mit möglichst reduziertem Risiko für unerwünschte Wirkungen die bestmögliche Asthmakontrolle erzielt, ist die Reduktion allergener Triggerfaktoren für die optimale Therapiegestaltung wichtig. Basierend auf dem Nichtschadensprinzip und dem Schutz vor

vermeidbar hohen Medikamentendosierungen spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine starke Empfehlung für die Allergenkarrenz als Grundlage der Behandlung des allergischen Asthmas aus.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht auf einem Expert\*innenkonsens und der klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### 6.8.2 Tierkontakt

Empfehlung	
<p><b>6-16   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Bei Patient*innen mit Asthma und nachgewiesener Tierallergie mit spezifischer Sensibilisierung und Symptomen bei Allergenexposition soll eine vollständige Vermeidung des direkten und indirekten Tierkontaktes angestrebt werden.</p>	

#### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht in der für die Vorversion identifizierten Evidenz bei sehr niedriger Aussagesicherheit Hinweise auf eine mögliche Erhöhung des Morbiditätsrisiko bei Patient\*innen mit Asthma und einer Sensibilisierung gegen Hunde- und Katzenhaare bei Exposition.

Es ist davon auszugehen, dass Tierallergene auch nach Abschaffung eines Tieres noch länger in der Wohnung verbleiben und eine zusätzliche indirekte Allergenexposition durch den oft unvermeidbaren Kontakt mit Tierhaltern oder durch das Aufhalten in öffentlichen Gebäuden zustande kommt. Daher wird in der Empfehlungsformulierung sowohl auf direkte als auch auf indirekte Tierkontakte Bezug genommen.

Die Hinweise aus der Evidenz, die Chance zur Reduktion potenziell nebenwirkungsbehafteter Medikation und das Prinzip der Schadensvermeidung begründen den starken Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche wurde keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Auswirkungen einer Exposition mit Tierhaaren auf Patient\*innen mit Asthma und einer Sensibilisierung gegen diese untersuchten. In der 2. Auflage der NVL Asthma wurden Beobachtungsstudien zitiert, die Hinweise ergaben, dass das Morbiditätsrisiko bei Patient\*innen mit Asthma und einer Sensibilisierung gegen Hunde- und Katzenhaare bei Exposition erhöht ist [231,232]. Gestützt werden diese Hinweise durch die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe.

#### Patienteninformation

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patient\*innen wurde das Patientenblatt „Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)).

#### 6.8.3 Hausstaubmilben

##### Rationale

Die Ergebnisse der identifizierten Studien (siehe Evidenzbeschreibung) sind aus Sicht der Leitliniengruppe nur eingeschränkt verwendbar, da die Studienpopulationen zwar sensibilisiert waren, jedoch keine nachgewiesene Allergie hatten. Daher spricht sie hier keine Empfehlung aus. Die Leitliniengruppe sieht jedoch in milbendichten Matratzenschonern eine Maßnahme, die potenziell zur Allergenreduktion beitragen kann (siehe Empfehlung 6-15).

### Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die den Nutzen undurchlässiger Matratzen- und Bettbezüge bei Patient\*innen mit Asthma untersucht, ohne dabei die Altersgruppen zu differenzieren [233]. Die Konzentration der Hausstaubmilben in der Matratze konnte durch die Intervention zwar vermindert werden (SMD -0,79 (95% KI -0,98; -0,60);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 466$ , 7 Studien, Aussagesicherheit na), der Einfluss auf die Symptome der Patient\*innen war jedoch nicht signifikant (SMD -0,06 (95% KI -0,32; 0,20);  $I^2 = 42\%$ ,  $n = 865$ , 7 Studien, Aussagesicherheit na) [233].

Ergänzend wurde eine systematische Recherche auf Basis randomisiert kontrollierter Studien ab Juli 2013 durchgeführt. Es wurde ein RCT identifiziert, der die Anwendung von undurchlässigen Bettbezügen bei 284 Patient\*innen mit Asthma im Alter von drei bis 17 Jahren untersuchte [234].

Die in die Studie von Murray et al. [234] eingeschlossenen Patient\*innen hatten ein ärztlich diagnostiziertes Asthma und eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben. Die Randomisierung erfolgte nach dem Besuch einer Notaufnahme bei stattgehabter Exazerbation und stratifiziert nach Alter, Zigaretten im Haushalt, Tierhaarallergie/-exposition und Behandlungsstufe. Exazerbationen, die das Aufsuchen eines Krankenhauses erforderlich machten, waren in der Interventionsgruppe seltener als in der Placebogruppe (36/123 (29,3%) vs. 49/118 (41,5%) (OR 0,58 (95% KI 0,34; 0,99)). Das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten, unterschied sich nicht signifikant im Vergleich der Gruppen. Auch die Asthmakontrolle und die von den Eltern eingeschätzte Lebensqualität der betroffenen Kinder unterschieden sich nicht signifikant. [234] Als limitierend wird angesehen, dass die Verblindung des in die Studie involvierten Personals und der Ergebnisevaluation unklar ist und für den primären Endpunkt eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt wurde.

Um die Ergebnisse von Murray et al. [234] in die der systematischen Übersichtsarbeit von Arroyave et al. [233] einordnen zu können, wurden die vier eingeschlossenen pädiatrischen Primärstudien genauer analysiert. In drei der vier Studien reduzierte sich die Konzentration der Allergene in der Matratze durch die Intervention. Patientenrelevante Endpunkte verbesserten sich durch die Intervention hingegen nur in zwei der vier eingeschlossenen Primärstudien. [233]

Gestützt werden diese Ergebnisse von einem im Jahr 2018 publizierten systematischen Review [235], der die Effektivität von Intervention gegen Innenraumallergene untersucht. Dieser wurde in einer gezielten Suche identifiziert. Milbendichte Matratzenschoner als Einzelintervention haben weder die Asthmakontrolle verbessert (2 RCTs, Aussagesicherheit moderat) noch die Exazerbationen vermindert (3 RCTs, Aussagesicherheit moderat). Es ergaben sich in 11 RCTs Hinweise, dass sich die Allergenexposition durch die Intervention reduziert (Aussagesicherheit moderat). Die in dem systematischen Review ausgewerteten Studien hatten häufig eine kleine Fallzahl und beschrieben nur teilweise die Randomisierung und das Allocation Concealment. [235]

## 6.9 Regulierung des Innenraumklimas

### Empfehlung

6-17 | e | bestätigt 2024

Ein feuchtes Innenraumklima und Schimmelfeuchtheit sollen beseitigt werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für den Endpunkt Exazerbationen als niedrig, für eine Verbesserung der asthmaspezifischen Symptomatik als niedrig bis moderat ein. Erfahrungsgemäß äußern Patient\*innen mit Asthma häufig, dass ein Zusammenhang zwischen der Luftfeuchtigkeit und dem Grad der Beschwerden besteht. Trotz der teilweise niedrigen Aussagesicherheit wertet die Leitliniengruppe die Evidenz als ausreichend, um die Beseitigung von Schimmel und einem feuchten Innenraumklima mit einem starken Empfehlungsgrad zu empfehlen, um so zu einer medikamentösen Therapie mit geringerer Dosis beizutragen. Die vorliegenden Daten weisen in dieselbe Richtung. Zudem wird das Schadenspotenzial einer Sanierung als gering eingeschätzt.

## Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die den Einfluss von Schimmelfall und feuchtem Innenraumklima auf das bestehende Asthma der Patient\*innen untersuchte [236–238].

## Evidenzbeschreibung

In einer systematischen Übersichtsarbeit auf Basis von Beobachtungsstudien ergaben sich Hinweise, dass das Risiko für Exazerbationen bei Patient\*innen erhöht war, die bestimmten Schimmelpilzen exponiert waren (*Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* und *Penicillium species*) [236]. Die Aussagesicherheit wurde wegen des hohen Verzerrungsrisikos in den Primärstudien und der methodischen Heterogenität als sehr niedrig eingeschätzt.

In der systematischen Recherche wurde ein Cochrane-Review [237] identifiziert, der die Auswirkungen einer Sanierung von Schimmel und Feuchtigkeit auf ein bestehendes Asthma untersucht. Anhand von zwei RCTs konnte ermittelt werden, dass das Giemen auch 12 Monate nach der Sanierung gebessert war (OR 0,64 (95% KI 0,55; 0,75);  $I^2 = 40\%$ ,  $n = 2\,945$ , Aussagesicherheit moderat) [237]. Ein weiterer Cochrane-Review [238] untersuchte den Nutzen von Luftentfeuchtern und schlussfolgerte auf Basis eines RCTs, dass durch diese Maßnahme weder die Symptomatik verbessert noch die Anzahl der Patient\*innen, die wegen einer Exazerbation mit OCS behandelt werden mussten, verringert werden konnten. [238] Die Aussagesicherheit wird als niedrig eingestuft, da die Fallzahl ( $n = 100$ ) sehr klein und die Konfidenzintervalle weit waren.

## 6.10 Verminderung der Luftschadstoffexposition

### Statement

**6-18 | e | bestätigt 2024**

Bestimmte Luftschadstoffe (z. B. Tabakrauch, Feinstaub, Stickstoffdioxid und Ozon) stellen insbesondere bei Patient\*innen mit Asthma gesundheitliche Risiken dar.

**Statement**

### Rationale

Auf Basis der systematisch identifizierten Evidenz zur Vorversion weist die Leitliniengruppe an dieser Stelle noch einmal deutlich auf die potenziellen gesundheitlichen Risiken durch Luftschadstoffe bei Patient\*innen mit Asthma hin. Auch ist vor diesem Hintergrund die Frage, ob eine entsprechende Exposition vorliegt und möglicherweise reduziert werden kann, von Bedeutung für die Therapieplanung.

### Evidenzbeschreibung

Eine in der systematischen Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit [239] untersuchte bei Patient\*innen mit Asthma anhand von 16 Beobachtungsstudien den Effekt von Feinstaub (PM<sub>2,5</sub>) auf die Notwendigkeit, eine Notaufnahme aufzusuchen. Die Erhöhung der Feinstaubkonzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> war in einer Metaanalyse mit einer Erhöhung des Risikos für ein asthmadeingendes Aufsuchen der Notaufnahme um 1,5% (95% KI 1,2; 1,7) assoziiert. [239]

Eine weitere Metaanalyse weist auf eine Assoziation zwischen einer kurzzeitigen Exposition gegenüber Luftschadstoffen (Ozon, Kohlenstoffmonoxid, Stickstoffdioxid, Schwefeldioxid sowie Feinstaub mit der Partikelgröße 2,5 und 10) und der Häufigkeit einer asthmadebezogenen Inanspruchnahme einer Notaufnahme und/oder Hospitalisierungen hin [240].

Die negativen Auswirkungen einer passiven Exposition gegenüber Tabakrauch sind im Hintergrundtext der Empfehlung 6-12 dargestellt.

## 6.11 Telemedizin

### Rationale

Mit diesem Kapitel weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass telemedizinische Maßnahmen zukünftig auch in der Versorgung von Patient\*innen mit Asthma eine größere Bedeutung erlangen könnten. Gleichwohl reicht die für die Vorversion identifizierte Evidenz nicht aus, um eine Empfehlung zum Einsatz telemedizinischer Verfahren auszusprechen.

## Evidenzbeschreibung

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die jedoch unterschiedliche telemedizinische Aspekte mit häufig komplexen Interventionen untersuchen [195,241–244]. Aus Metaanalysen, die die Fragestellungen sehr global formulieren und heterogene Interventionen untersuchen, lassen sich nur schwierig Rückschlüsse auf die Versorgung von Patient\*innen mit Asthma ziehen [241,244]. In einer Metaanalyse ergaben sich Hinweise, dass SMS-Erinnerungssysteme die Adhärenz und das Selbstmanagement von Patient\*innen mit Asthma positiv beeinflussen konnten [242].

Die Autor\*innen eines Cochrane-Reviews [195], die den Nutzen von Smartphone- und Tablet-Apps evaluieren, werteten die Evidenz als nicht aussagekräftig genug, um Empfehlungen daraus abzuleiten. Während eine identifizierte Primärstudie mit 288 Teilnehmenden keine Verbesserung von Lebensqualität und Symptomen sowie keine Verminderung einer ungeplanten Inanspruchnahme einer Notaufnahme und von Hospitalisierungen errechnete, hat eine zweite eingeschlossene Primärstudie mit 89 Teilnehmenden im Follow-up von sechs Monaten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (MD 5,50 (95% KI 1,48; 9,52) für die körperliche Komponente des SF-12-Fragebogens; MD 6,00 (95% KI 2,51; 9,49) für die seelische Komponente des SF-12-Fragebogens) sowie eine Verminderung der Inanspruchnahme einer Notaufnahme (OR 0,20 (95% KI 0,04; 0,99)) ergeben. [195]

Hieftje et al. [243] evaluierten den Nutzen von computer- und videospielbasierten Interventionen zur Verbesserung des Gesundheitsverhaltens von Jugendlichen. In zwei der eingeschlossenen Primärstudien verbesserte sich das Selbstmanagement der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Des Weiteren ergab eine Primärstudie des systematischen Reviews eine Verminderung der Symptome und der Hospitalisierungen zugunsten der Interventionsgruppe. [243] Als limitierend wird gesehen, dass der Suchzeitraum der systematischen Übersichtsarbeit mit dem Jahr 2010 endet und die untersuchten Interventionen gegebenenfalls nicht mehr dem heutigen Stand der Technik entsprechen. Des Weiteren wird in der Anwendung von computer- oder videospielbasierten Programmen die Gefahr der Förderung der Inaktivität von Kindern und Jugendlichen gesehen.

## 6.12 Digitale Anwendungen

### Rationale

Die Ergebnisse der systematisch identifizierten Evidenz lassen sich nach Einschätzung der Leitliniengruppe schwer auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da insbesondere nicht vergleichbare Versorgungsprobleme adressiert werden und auch die Kontrollgruppen nicht zufriedenstellend definiert wurden. Sie weist zudem darauf hin, dass im BfArM-Verzeichnis aktuell keine digitalen Gesundheitsanwendungen zum Thema Asthma aufgenommen bzw. angemeldet sind (Stand 03/2024). Auch werden die Aufnahmebedingungen in das BfArM-Verzeichnis aufgrund der sehr geringen Anforderungen als nicht zufriedenstellend und die qualitativen Prüfverfahren als nicht ausreichend eingeschätzt, um den Stellenwert der DiGAs für Patient\*innen mit Asthma adäquat beurteilen zu können. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe können weder zum Nutzen für die Patient\*innen noch für die Ärzt\*innen verlässliche Aussagen getroffen werden. Daher spricht sie keine Empfehlung zugunsten digitaler Anwendungen aus. Die Leitliniengruppe hält es jedoch für plausibel, dass diese Anwendungen bei bestimmten Patient\*innen die Arzt-Patienten-Interaktion hilfreich ergänzen, oder eine Adhärenzverbesserung bewirken können.

### Grundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche konnte ein Cochrane-Review identifiziert werden [245].

### Evidenzbeschreibung

Chan et al. untersuchten die Wirksamkeit digitaler Interventionen zur Verbesserung der Therapieadhärenz im Vergleich zu nicht-digitalen Therapietreue-Interventionen oder üblicher Versorgung bei Kindern und Erwachsenen mit Asthma [245]. Der Prozentsatz der Personen, die sich an die verordneten Medikamente hielten war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 14,7% höher (95% KI 7,74; 21,57);  $I^2 = 94\%$ , 16 RCTs;  $n = 8\,885$ , Aussagesicherheit niedrig). Auch zeigten sich Hinweise, dass digitale Interventionen die Asthmakontrolle verbessern (0,31 SD höher (95%KI 0,17; 0,44);  $I^2 = 35\%$ , 15 RCTs,  $n = 1\,638$ , Aussagesicherheit moderat), asthma-bedingte Exazerbationen verringern (105/1 000 vs. 198/1 000; RR 0,53 (95%KI 0,32; 0,91);  $I^2 = 37\%$ , 6 RCTs,  $n = 678$ , Aussagesicherheit niedrig) und die Lebensqualität erhöhen können (0,26 SD höher (95%KI 0,07; 0,45),  $I^2 = 38\%$ , 10 RCTs,  $n = 848$ , Aussagesicherheit moderat). In Subgruppenanalysen, welche die unterschiedlichen Arten digitaler Interventionen betrachteten, zeigte sich eine möglicherweise bessere Adhärenz bei elektronischen Überwachungsgeräten (EMDs) (22,5 MD (95% KI 10,84; 34,16);  $I^2 = 92\%$ , 7 RCTs,  $n = 932$ , Aussagesicherheit na) und



bei Kurznachrichtendiensten (SMS) (12,12 MD (95% KI 6,22; 18,03);  $I^2 = 24\%$ , 4 RCTs, n = 391, Aussagesicherheit na). [245]

### Hinweis: DiGA-Verzeichnis (BfArM); Einschätzung pneumologischer Apps

Für digitale Anwendungen gibt es das Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ([diga.bfarm.de](http://diga.bfarm.de)), das erstattungsfähige DiGAs listet. Die Bundesärztekammer und die Kassenärztliche Bundesvereinigung haben eine Handreichung „Gesundheitsapps im klinischen Alltag“ für Ärzt\*innen herausgebracht. Sie bietet Orientierung bei Fragen rund um die Beurteilung und Verordnung von Apps ([www.aezq.de/publikationen/gesundheits-apps](http://www.aezq.de/publikationen/gesundheits-apps)).

Die Deutsche Atemwegsliga e. V. bietet auf ihren Internetseiten eine Option für App-Nutzer an, die Qualität und Vertrauenswürdigkeit von pneumologischen Apps einzuschätzen ([www.atemwegsliga.de/pneumodigital.html](http://www.atemwegsliga.de/pneumodigital.html)). In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Telematik und Telemedizin in Bochum und durch individuelle Bewertungen von Patient\*innen wird eine zusammenfassende Beurteilung öffentlich zur Verfügung gestellt.

## 6.13 Thermoplastie

### Rationale

Bei kleiner Fallzahl und teilweise nicht verblindetem Studiendesign wird die Evidenz als unzureichend eingeschätzt. Daher spricht die Leitliniengruppe hier keine Empfehlung aus. Insbesondere in der Langzeitbetrachtung erscheinen die Effekte nicht überzeugend. Die Intervention kommt daher allenfalls bei Patient\*innen in Frage, die auf keine der verfügbaren leitliniengerechten medikamentösen Maßnahmen mit einer Verbesserung der Asthmakontrolle ansprechen. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass die Durchführung der Intervention spezialisierten Zentren vorbehalten ist, die viel Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung des schweren Asthmas haben.

### Grundlage

In der systematischen Recherche wurden ein systematischer Review und ein HTA-Bericht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Thermoplastie identifiziert. [246,247]

### Evidenzbeschreibung

Der Cochrane-Review von Torrego et al. [246] schloss drei RCTs ein, von denen jedoch nur einer verblindet durchgeführt wurde (AIR 2). Die Fallzahlen waren klein und die Vergleichsinterventionen unterscheiden sich, sodass nur für einige Endpunkte ein Pooling durchgeführt wurde. Während sich für den Endpunkt Lebensqualität 12 Monate nach der Intervention, erfasst mit dem AQLQ eine signifikante, jedoch klinisch nicht relevante Verbesserung ergab, wies die Symptomkontrolle, gemessen mit dem ACQ im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede auf. Hospitalisierungen in der Behandlungsphase waren in der Interventionsgruppe häufiger (RR 3,50 (95% KI 1,26; 9,68);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs, n = 429, Aussagesicherheit hoch). In den drei eingeschlossenen Primärstudien waren unerwünschte Wirkungen in der Interventionsgruppe häufiger. In einer der eingeschlossenen Primärstudien (AIR) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich schwerer Exazerbationen. Die Studie AIR 2 errechnete, dass die Anzahl der schweren Exazerbationen pro Patient\*in und Jahr in der Interventionsgruppe signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe ( $0,48 \pm 0,067$  vs.  $0,70 \pm 0,122$ ). [246]

Der identifizierte HTA-Bericht [247] schloss neben den oben zitierten Ergebnissen auch die der nicht verblindeten Verlängerungsstudien der drei RCTs ein. In dem Beobachtungszeitraum zwischen zwei und fünf Jahren blieben die Rate unerwünschter Wirkungen, schwerer Exazerbationen und des Aufsuchens einer Notaufnahme unverändert. [247]

## 7 Asthmaanfall bei Erwachsenen

### 7.1 Epidemiologie

Die Auswertung der Diagnosedaten der Krankenhäuser durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes zeigt eine Abnahme der altersspezifischen Fallzahl in den Jahren von 2000 bis 2017 für die Diagnose „Status asthmaticus“ (ICD-10: J 46) in den Altersgruppen 15 bis < 45 Jahre von 5 auf 4 je 100 000 Einwohner, bei den 45 bis < 65-Jährigen von 8 auf 3 je 100 000 Einwohner und bei den ≥ 65-Jährigen von 12 auf 4 je 100 000 Einwohner [248]. Die altersspezifische Fallzahl der Diagnose „Asthma bronchiale“ (ICD-10: J 45) sank in den Jahren von 2000 bis 2017 von 31 auf 27 pro 100 000 Einwohner in der Altersgruppe der 15 bis < 45-Jährigen von 40 auf 27 pro 100 000 Einwohner in der Altersgruppe der 45 bis < 65-Jährigen sowie von 66 auf 39 in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre [249].

Die altersstandardisierten Sterbefälle nahmen für die Diagnose „Asthma bronchiale“ von 5,8 im Jahr 1998 auf 1 je 100 000 Einwohner im Jahr 2016 [250] und für die Diagnose „Status asthmaticus“ von 0,5 im Jahr 1998 auf 0,1 je 100 000 Einwohner im Jahr 2016 ab [251].

Die Todesursachenstatistik beruht auf einer Auswertung des „Grundleidens“, das entsprechend der amtlichen Todesbescheinigung und anhand der von der WHO definierten Kodierkriterien ermittelt wird [252]. Die Qualität der Statistik ist von der Güte der Arbeit der Ausfüllenden und der Kodierenden abhängig [252].

### 7.2 Selbsthilfemaßnahmen

Die den Asthmaanfall kennzeichnende Atemnot ist häufig mit Angst verbunden, die nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe durch das Erlernen geeigneter Selbsthilfemaßnahmen, z. B. in einer Patientenschulung, verringert werden kann. Die ambulante Erstbehandlung beginnt häufig in Eigenverantwortung der Patient\*innen. Idealerweise haben die Patient\*innen eine Schulung erhalten und können den Asthma-Aktionsplan im Ernstfall strukturiert abarbeiten (siehe Asthma-Aktionsplan):

- Objektivierung des Schweregrades (Atmung, Sprache, PEF);
- Anwendung der Bedarfstherapie, atmungserleichternde Körperhaltung und dosierte Lippenbremse;
- Wirksamkeit der Erstmaßnahmen prüfen (Atmung, Sprache, PEF);
- Wenn unwirksam: Bedarfstherapie wiederholen, frühzeitig OCS anwenden;
- Wenn unwirksam: Arzt/Ärztin oder Notruf konsultieren.

In der praktischen Umsetzung sieht die Leitliniengruppe jedoch versorgungsrelevante Defizite. Die bundesweiten Daten zur Qualitätszielerreichung des DMP Asthma 2016 [253] weisen darauf hin, dass zu wenig Patient\*innen geschult und noch weniger mit einem schriftlichen Notfallplan versorgt waren. Daraus resultiert ein Risiko für Übertherapie sowie für Untertherapie. Aus der täglichen Erfahrung in der Versorgung zeigt sich, dass nicht geschulte Patient\*innen Schwierigkeiten haben, den Schweregrad des Asthmaanfalls einzuschätzen und oft zu lange versuchen, einen Anfall durch Bedarfsmedikamente zu kupieren. Ärzt\*innen werden vielfach erst spät konsultiert. Die Anwendung hoher repetitiver Dosen der Bedarfstherapie birgt ein Risiko für unerwünschte Wirkungen.

Wenn erwachsene Patient\*innen eine Fixkombination aus ICS und Formoterol als Bedarfsmedikament erhalten (siehe Abbildung 4), wird von der Leitliniengruppe eine bedarfsweise Anwendung auch im Selbstmanagement des Asthmaanfalls als sinnvoll erachtet. Dabei ist es wichtig, dass die Höchstdosis des Formoterols nicht überschritten wird. In der Arztpraxis oder Notaufnahme wird die Fixkombination dann durch ein SABA ersetzt (siehe Abbildung 7).

### 7.3 Versorgung des Asthmaanfalls bei Erwachsenen

#### Empfehlung

##### 7-1 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024

Bei erwachsenen Patient\*innen mit einem Asthmaanfall soll gemäß Abbildung 7 und Abbildung 8 vorgegangen werden.



#### Rationale

Die Rationale und Evidenzbeschreibungen für die in den Algorithmen empfohlenen medikamentösen Therapiemaßnahmen finden sich im Kapitel 7.11 Evidenzlage Therapie.

#### Empfehlungsgrundlage

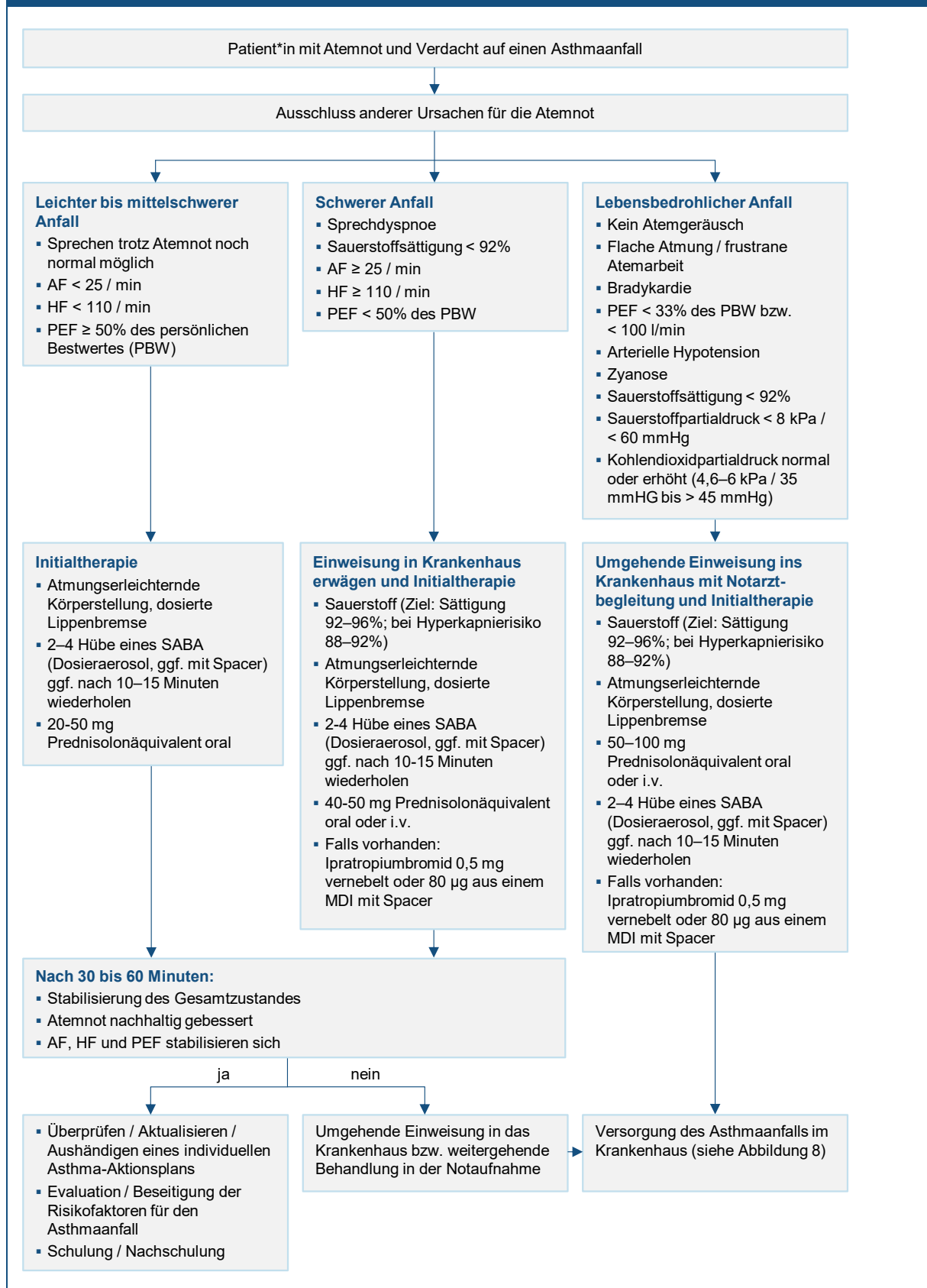
Die Abläufe zur Versorgung des Asthmaanfalls beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der in der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion sowie zur aktuellen Version identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit der therapeutischen Maßnahmen.

#### Evidenzbeschreibung

Die Evidenz für die einzelnen Maßnahmen ist in den entsprechenden Kapiteln dargestellt (siehe Kapitel 7.11 Evidenzlage Therapie).

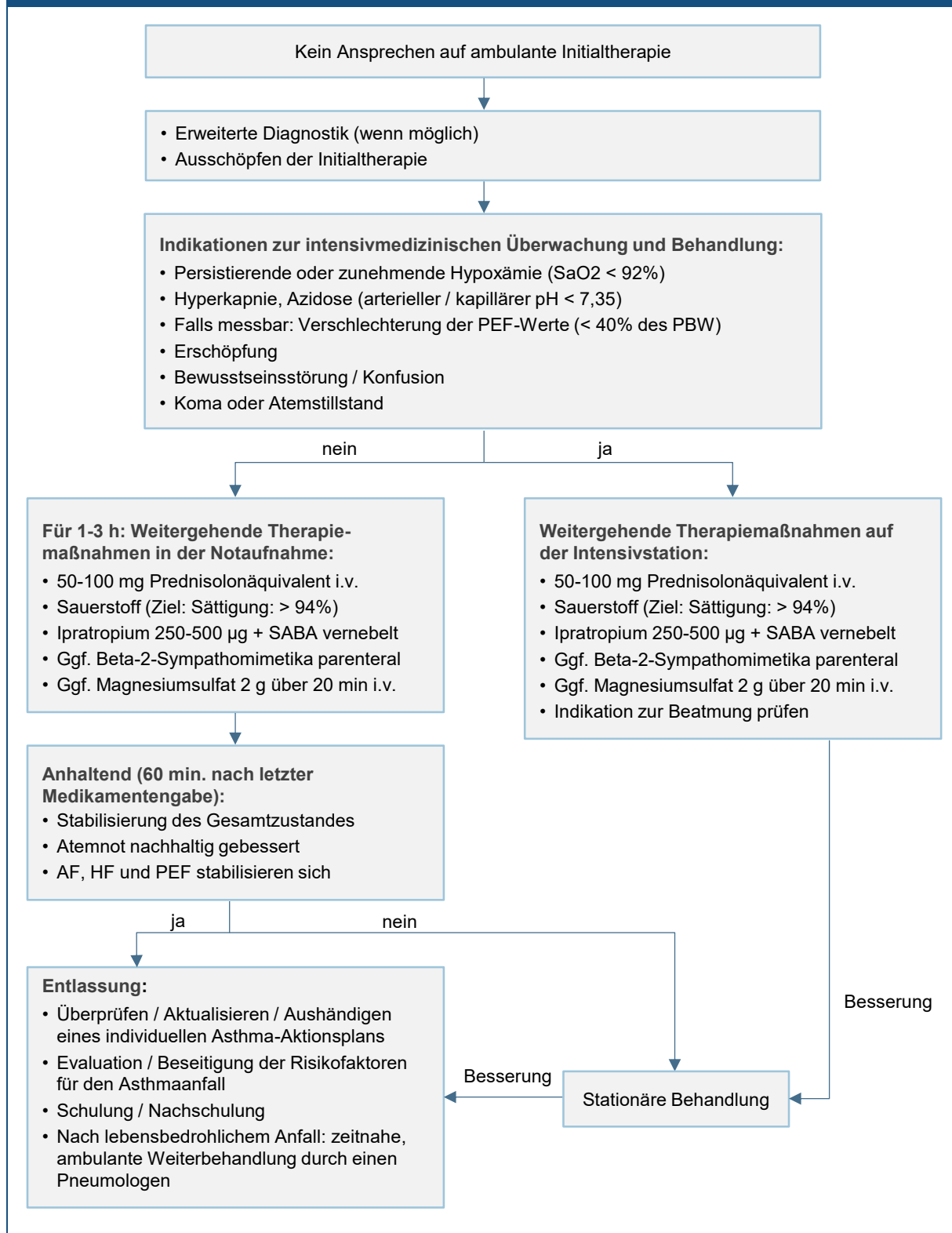
## 7.4 Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme

Abbildung 7: Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme



## 7.5 Weitergehende Versorgung des Asthmaanfalls: im Krankenhaus

Abbildung 8: Weitergehende Versorgung des Asthmaanfalls: im Krankenhaus



## 7.6 Initiale Diagnostik

Initial erfolgt die Graduierung der Schwere des Asthmaanfalls anhand der in Abbildung 7 aufgezeigten Symptome, klinischen und apparativen Zeichen. Diese müssen nicht alle erfüllt sein. Die Aufzählung dient als Orientierung zur Einschätzung im klinischen Kontext. Bei Verdacht auf einen lebensbedrohlichen Asthmaanfall empfiehlt die Leitliniengruppe zusätzlich eine Pulsoxymetrie und je nach Verfügbarkeit die Durchführung von Blutgasanalysen (siehe Abbildung 7).

## 7.7 Initialtherapie

Die Initialtherapie ist für die unterschiedlichen Schweregrade in Abbildung 7 aufgeführt. Die Reihenfolge stellt keine Rangfolge dar. Bei der Therapie sind die bereits im Selbstmanagement durchgeführten medikamentösen Maßnahmen – unter Beachtung von Höchstdosierungen und „Pausen“-Zeiten (siehe jeweilige Fachinformation) – zu berücksichtigen. Alle Dosisangaben in Abbildung 7 beruhen auf einem Expert\*innenkonsens.

Zeigt sich 30-60 Minuten nach der initialen Versorgung des leichten bis mittelschweren oder des schweren Asthmaanfalls keine nachhaltige Besserung, empfiehlt die Leitliniengruppe (siehe Abbildung 7) die umgehende Einweisung in das Krankenhaus bzw. die weitergehende Behandlung in der Notaufnahme.

## 7.8 Weitergehende Diagnostik

Die weitergehende Diagnostik im Krankenhaus beinhaltet: Blutgasanalysen, CRP- und Procalcitoninbestimmung sowie gegebenenfalls Bildgebung. Dies dient hauptsächlich dem Ausschluss von Differentialdiagnosen aber auch dem Erkennen von Pneumonien als Ursache für die Exazerbation des Asthmas.

## 7.9 Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung

Die Leitliniengruppe empfiehlt, mit Hilfe der in Abbildung 8 genannten Kriterien zu entscheiden, ob die weitergehende Behandlung im Krankenhaus auf einer Intensivstation oder zunächst in der Notaufnahme fortgeführt wird. Sie wurden auf Basis der internationalen Leitlinie „British guideline on the management of asthma“ des Jahres 2016 [16] leicht modifiziert.

Ist eine Aufnahme auf eine Intensivstation nicht indiziert, aber zeigt sich auch 60 Minuten nach der letzten Medikamentenanwendung in der Notaufnahme keine nachhaltige Besserung, empfiehlt die Leitliniengruppe eine normalstationäre Aufnahme (siehe Abbildung 8).

## 7.10 Weitergehende Therapiemaßnahmen

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Initialtherapie (siehe Abbildung 7) im stationären Versorgungsbereich zu überprüfen, fortzuführen und unter Beachtung von unerwünschten Wirkungen auszuschöpfen. Sprechen die Patient\*innen nicht auf die Initialtherapie an, stehen die in Abbildung 8 aufgezeigten weitergehenden Therapieoptionen zur Verfügung, die individualisiert und abhängig vom Zustand des Patienten bzw. der Patientin eingesetzt werden können. Alle Dosisangaben in Abbildung 8 beruhen auf einem Expert\*innenkonsens.

## 7.11 Evidenzlage Therapie

### 7.11.1 Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

#### Rationale

Der Gebrauch von SABA als Bedarfsmedikation wird in Kapitel 4.6.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA) begründet. SABA werden bei akuten Asthmaanfällen jeglichen Schweregrades empfohlen (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8).

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zum Vergleich Spacer vs. Vernebler als Applikationsform hinsichtlich Hospitalisierungen und Dauer des Aufenthaltes in einer Notaufnahme als moderat ein. Da sich keine Vorteile von Verneblern gegenüber Spacern hinsichtlich des Risikos für Hospitalisierung ergaben [174] und die Ergebnisse eines zweiten zur Verfügung stehenden Reviews [254] durch die Limitationen nur eingeschränkt auf Erwachsene übertragbar sind (siehe Evidenzbeschreibung), empfiehlt die Leitliniengruppe Dosiererosole, gegebenenfalls mit Spacern, zu nutzen (siehe Abbildung 7).



### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche zur Vorversion wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Applikationsformen von SABA bei Erwachsenen mit akutem Asthma untersuchten [174,254].

Die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika mit Spacern und Verneblern in einer Akutsituation bei Erwachsenen mit Asthma verglichen Cates et al. [174]. Das Risiko für Hospitalisierungen und die Dauer des Aufenthaltes in der Notaufnahme unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (Aussagesicherheit moderat). Während bei Kindern das Risiko für einen Tremor und die Erhöhung der Pulsfrequenz bei Anwendung von Verneblern höher war, unterschieden sich die Gruppen bei erwachsenen Patient\*innen nicht signifikant (siehe Kapitel 8.8.1 Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika). [174]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intermittierenden und der kontinuierlichen vernebelten Applikation eines Beta-2-Sympathomimetikums bei Patient\*innen mit einem Asthmaanfall in der Notaufnahme verglichen Camargo et al. [254]. Die ursprüngliche Suche des Jahres 2003 wurde 2011 von den Autor\*innen des Cochrane-Reviews aktualisiert. In einer altersgruppenübergreifenden Metaanalyse wurde errechnet, dass Hospitalisierungen bei Einsatz von kontinuierlichen Verneblern seltener waren als bei intermittierenden (51/229 vs. 75/232, RR 0,68 (95% KI 0,5; 0,9);  $I^2 = 0\%$ , 8 Studien). Die Effekte waren deutlicher in der Gruppe mit moderatem bis schwerem Asthmaanfall als in der Gruppe mit weniger schwerem Asthmaanfall. Die Aussagekraft der Ergebnisse war dadurch limitiert, dass die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien als gering angesehen wurde. Die Form der Randomisierung war häufig nicht erläutert, keine Studie war doppelt verblindet und nur eine einfach verblindet. [254]

### 7.11.2 Inhalatives Ipratropiumbromid

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zu Ipratropium als insgesamt moderat ein. Basierend auf der identifizierten Evidenz (insbesondere aufgrund des in einer Subgruppenanalyse errechneten Vorteils der Kombinationstherapie bei schweren Exazerbationen) empfiehlt die Leitliniengruppe die Kombinationstherapie aus SABA und kurzwirkenden Anticholinergika entsprechend bei schweren oder lebensbedrohlichen Asthmaanfällen. Bei einem leichten bis mittelschweren Asthmaanfall oder als Bedarfstherapie bei Patient\*innen ohne Exazerbation wird sie weiterhin nicht empfohlen (siehe Abbildung 7; siehe auch Argumentation Kapitel 4.6.5 Ipratropiumbromid). Vernebler ermöglichen nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe in einer kürzeren Zeiteinheit die Applikation einer größeren Dosis.

#### Evidenzbeschreibung

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus SABA und kurzwirkenden Anticholinergika gegenüber SABA allein bei erwachsenen Patient\*innen mit akutem Asthmaanfall untersuchten Kirkland et al. in einem Cochrane-Review, der in der strukturierten Recherche zur Vorversion identifiziert wurde [78]. Die Ergebnisse sind bereits im Kapitel 4.6.5 Ipratropiumbromid zitiert.

In einer Subgruppenanalyse für die Schweregrade des Asthmaanfalls unterschieden sich die Gruppen bei milden und moderaten Exazerbationen nicht signifikant. Bei schweren Exazerbationen errechnete sich ein Vorteil für die Kombinationstherapie hinsichtlich des Risikos für eine Hospitalisierung (61/295 vs. 118/304, RR 0,56 (95% KI 0,43; 0,72);  $I^2 = 0\%$ , 7 Studien) [78].

### 7.11.3 Inhalative Corticosteroide

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheiten der identifizierten Evidenz bezüglich der Wirksamkeit einer ICS-Dosiserhöhung bei Exazerbationen im Selbstmanagement als moderat, für die frühzeitige ICS-Gabe hinsichtlich des Risikos für Hospitalisierungen als niedrig, und für die Kombination aus ICS und OCS bei Entlassung aus der Notfallversorgung nach einem akuten Asthmaanfall als hoch ein; bei alleiniger Gabe von ICS oder OCS wird die Aussagesicherheit als moderat eingestuft.

Durch den fehlenden Nachweis eines Nutzens der Dosiserhöhung im Selbstmanagement und die nur indirekt nutzbaren Ergebnisse der Anwendungsuntersuchung in und nach der Behandlung in der Notaufnahme sieht die Leitliniengruppe in der Applikation von ICS jedoch keinen Ersatz für die Anwendung von OCS. Darüber hinaus fehlen den ICS eine permissive Wirkung.

### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurden drei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von ICS bei einem Asthmaanfall untersuchten [255–257]. In der themenübergreifenden systematischen Recherche für die aktuelle Version der NVL konnte ein Update eines bereits inkludierten Cochrane Reviews gefunden werden [258].

Die Erhöhung der ICS-Dosis im Selbstmanagement des milden bis moderaten Asthmaanfalls bei Patient\*innen aller Altersgruppen erbrachte im Vergleich zum Beibehalten der ICS-Dosis in der Vorversion der Metaanalyse von Kew et al. keine Vorteile für die Endpunkte Behandlungsversagen oder Asthmaexazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden benötigten [255]. Im Update-Review [258] konnte eine weitere Studie mit zusätzlich 254 Teilnehmenden (Kinder im Alter von 5-11 Jahren) eingeschlossen werden. Auch in dieser Metaanalyse konnte kein Vorteil einer Erhöhung der ICS-Dosis im Vergleich zum Beibehalten einer stabilen Dosis bei ersten Anzeichen einer Exazerbation hinsichtlich einer Einsparung systemischer Corticosteroide dargestellt werden (180/1000 vs. 184/1000; OR 0,97 (95% KI 0,76; 1,25);  $I^2 = 0\%$ , 8 RCTs,  $n = 1774$ , Aussagesicherheit moderat). Andere klinisch bedeutsame Vorteile oder potenzielle Schäden einer erhöhten ICS-Dosis im Vergleich zu einer gleichbleibenden Dosis konnten u.a. aufgrund fehlender Präzision (große Konfidenzintervalle) oder des Risikos für Verzerrung in den eingeschlossenen Primärstudien nicht ausgeschlossen werden [258].

Die frühe Anwendung von ICS zur Behandlung des Asthmaanfalls in der Notaufnahme bei Patient\*innen aller Altersgruppen untersuchten Edmonds et al. [256]. Erhielten erwachsene Patient\*innen ICS, so war ihr Risiko für Hospitalisierungen geringer als bei denjenigen, die Placebo bekamen (25/189 vs. 55/188, OR 0,35 (95% KI 0,20; 0,60);  $I^2 = 0\%$ , 5 Studien;  $n = 377$ , Aussagesicherheit niedrig). Bei dieser Auswertung war es in beiden Gruppen auch möglich, zusätzlich systemische Corticosteroide zu erhalten. Eine weitere Subgruppenanalyse differenzierte zwar nicht für das Alter der Patient\*innen, verglich jedoch ICS und Placebo, ohne dass systemische Corticosteroide als Begleitmedikation möglich waren. Auch hier ergab sich ein Vorteil der ICS gegenüber Placebo (12/263 vs. 40/264, OR 0,27 (95% KI 0,14; 0,52);  $I^2 = 0\%$ , 7 Studien,  $n = 327$ , Aussagesicherheit na). [256] Wurden ICS und systemische Corticosteroide, ohne Differenzierung der Altersgruppen, miteinander verglichen, errechnete sich für den Endpunkt Hospitalisierung kein signifikanter Unterschied [256].

Edmonds et al. untersuchten darüber hinaus die Wirksamkeit von ICS als Zusatz zu oder Ersatz von OCS bei Patient\*innen, die nach einem akuten Asthmaanfall aus der Notfallversorgung entlassen wurden [257]. Die Auswertungen erfolgten altersgruppenübergreifend. Durch die Kombination aus ICS und OCS ergaben sich im Vergleich zur Monotherapie mit OCS keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Rückfall nach 7-10 Tagen oder nach 20-24 Tagen (7-10d: 43/455 vs. 57/454; OR 0,72 (95%KI 0,48; 1,10);  $I^2 = 0\%$ , 3 Studien;  $n = 909$ , Aussagesicherheit hoch/20-24d: 46/455 vs. 64/454; OR 0,68 (95%KI 0,46; 1,02);  $I^2 = 0\%$ , 3 Studien;  $n = 909$ , Aussagesicherheit hoch). Das Risiko für Hospitalisierungen, Heiserkeit und Halsschmerzen sowie die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant im Gruppenvergleich. [257]

Der Vergleich von ICS und OCS, jeweils allein appliziert, erbrachte keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Rückfall nach 7 bis 10 Tagen (Aussagesicherheit moderat), Hospitalisierungen (Aussagesicherheit moderat) und Lebensqualität (Aussagesicherheit na) [257].

#### 7.11.4 Systemische Corticosteroide

##### Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt die Anwendung von systemischen Corticosteroiden bei allen Schweregraden des Asthmaanfalls, wenn notwendig bereits in der Initialtherapie (siehe Abbildung 7). Sie sieht in der kurzzeitigen Anwendung ein geringes Schadenspotenzial und relativiert die teilweise uneindeutigen Ergebnisse der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten vor dem Hintergrund der Limitationen der eingeschlossenen Primärstudien. Diese liegen teilweise sehr lange zurück und entsprechen nur bedingt den Maßstäben für die heutige Studiendurchführung und Berichtsqualität. Die Heterogenität der Applikationsformen, Dosierungen und Begleitmedikation wurde teilweise in Subgruppen untersucht. Aus Gründen der Praktikabilität bevorzugt die Leitliniengruppe die orale Anwendung. Die intravenöse Gabe von Corticosteroiden steht als Option zur Verfügung, wenn eine orale Gabe beispielsweise durch starke Übelkeit oder Erbrechen nicht möglich ist.

##### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurden sechs Cochrane-Reviews identifiziert, die die systemische Anwendung von Corticosteroiden u. a. bei Erwachsenen mit einem akutem Asthmaanfall untersuchten [259–264].

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von systemischen Corticosteroiden beim Asthmaanfall innerhalb der ersten Stunde in der Notaufnahme untersuchten Rowe et al. im Jahr 2001 [263]. Über alle Altersgruppen hinweg konnte die Anwendung von systemischen Corticosteroiden das Risiko für Hospitalisierungen im Vergleich zu Placebo senken (159/426 vs. 209/418, OR 0,50 (95% KI 0,31, 0,81);  $I^2 = 48\%$ , 11 Studien). In Subgruppenanalysen für den Endpunkt Hospitalisierung wurden entweder die Populationen oder Applikationsformen untersucht. Im Vergleich zu Placebo errechnete sich kein Unterschied für das Risiko einer Hospitalisierung bei Erwachsenen, die systemische Corticosteroide erhielten (54/221 vs. 78/220, OR 0,58 (95% KI 0,32; 1,07);  $I^2 = 43\%$ , 6 Studien). Die orale Anwendung wurde nur bei Kindern untersucht. Die intravenöse Applikation wurde in einer Metaanalyse von Studien mit Kindern und Erwachsenen gemeinsam betrachtet. Die Ergebnisse sind daher nur indirekt übertragbar. Es ergab sich kein Unterschied im Vergleich zu Placebo (71/263 vs. 93/266; OR 0,68 (95% KI 0,39; 1,21);  $I^2 = 50\%$ , 7 Studien,  $n = 229$ ). In zwei weiteren Subgruppenanalysen wurden die Ergebnisse anhand des Schweregrades des Asthmaanfalls berechnet. Der Schweregrad wurde über die Hospitalisierungen in den jeweiligen Placebogruppen bestimmt. Lagen mehr als 40% Hospitalisierungen vor, wurde der Anfall als schwer klassifiziert. Die frühe Anwendung von systemischen Corticosteroiden senkte das Risiko für Hospitalisierungen in der Gruppe, die als schwer klassifiziert wurde (127/300 vs. 180/289; OR 0,35 (95% KI 0,21; 0,59);  $I^2 = 38\%$ , 7 Studien) während sich in der Gruppe der als leicht klassifizierten Anfälle kein Unterschied im Gruppenvergleich ergab (32/131 vs. 28/130, OR 1,21 (95% KI 0,66; 2,22);  $I^2 = 0\%$ , 4 Studien). Unerwünschte Wirkungen unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. [263]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Dosierungen systemischer Corticosteroide im stationären Versorgungsbereich bei Erwachsenen mit einem schweren Asthmaanfall untersuchten Manser et al. [264]. Es wurden neun Primärstudien eingeschlossen. Die Dosisbereiche wurden im Review in niedrig ( $\leq 80$  mg Methylprednisolon oder  $\leq 400$  mg Hydrocortison oder  $\leq 100$  mg Prednisolon), mittel ( $> 80$ -360 mg Methylprednisolon oder  $> 400$ -1 800 mg Hydrocortison oder  $> 100$ -400 mg Prednisolon) und hoch ( $> 360$  mg Methylprednisolon oder  $> 1$  800 mg Hydrocortison oder  $> 450$  mg Prednisolon) eingeteilt und die Auswertungen nicht nach Applikationsform differenziert. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes wurde in zwei der eingeschlossenen Primärstudien untersucht und unterschied sich im Vergleich der Dosierungen nicht signifikant. Der Endpunkt respiratorisches Versagen wurde nicht untersucht (4 Studien) oder nicht berichtet (3 Studien). In keiner der eingeschlossenen Primärstudien wurden Todesfälle berichtet. In vier Primärstudien wurden unerwünschte Effekte nicht untersucht. In drei Studien wurden keine schweren unerwünschten Effekte berichtet. In Einzelfällen traten in der Gruppe der Patient\*innen, die eine niedrige Dosierung erhielten, Blutungen eines duodenalen Ulkus, eine transiente Sinustachykardie und ein Delir bei psychischer Vorerkrankung auf. [264]

Die Effekte von Corticosteroiden jeglicher Applikationsform, die Patient\*innen bei einem akuten Asthmaanfall vor Entlassung aus der Notaufnahme oder einem ähnlichen Versorgungsbereich erhielten, wurden in einem weiteren Cochrane-Review von Rowe et al. im Vergleich zu Placebo untersucht [262]. Die Altersgruppen wurden gemeinsam betrachtet, sodass die Ergebnisse indirekt herangezogen werden können. Das Risiko für einen Rückfall innerhalb der ersten Woche nach Entlassung war in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patient\*innen größer als in der, die OCS erhielten (8/127 vs. 19/129; RR 0,44 (95% KI 0,21; 0,94);  $I^2 = 0\%$ , 4 Studien). Das Risiko für unerwünschte Effekte wurde durch die gemeinsame Betrachtung von 2 Studien ermittelt und unterschied sich nicht zwischen der Gabe systemischer Corticosteroide und Placebo (17/72 vs. 15/60, RR 0,96 (95% KI 0,53; 1,74);  $I^2 = 76\%$ ). [262]

Kirkland et al. untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der einmaligen intramuskulären Anwendung eines Corticosteroides im Vergleich zu OCS über ein bis vier Tage nach Entlassung aus einem Bereich der Akutversorgung [261]. In fünf der neun eingeschlossenen Primärstudien wurden Erwachsene untersucht. Das Risiko für einen Rückfall unterschied sich zwischen der intramuskulären und der oralen Anwendung nicht: (57/282 vs. 59/277; RR 0,97 (95% KI 0,71; 1,33);  $I^2 = 0\%$ , 5 Studien,  $n = 559$ ). Schwere unerwünschte Effekte wurden lediglich in einer Studie mit Kindern untersucht. Jegliche unerwünschte Effekte wurden altersübergreifend in einer Metaanalyse aus fünf Primärstudien untersucht. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen. [261]

Zwei Cochrane-Reviews wurden nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen weil die Fragestellung nicht relevant war [260] oder von den Autor\*innen des Cochrane-Reviews keine Primärstudien identifiziert wurden [259].

### 7.11.5 Intravenöses Magnesiumsulfat

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz bezüglich intravenös applizierten Magnesiumsulfats hinsichtlich einer Reduktion des Hospitalisationsrisikos als hoch ein. Einen Nutzen für die inhalative Anwendung von Magnesiumsulfat für diesen Endpunkt konnte sie aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

Da das Risiko für Hospitalisierungen nur von der intravenösen Anwendung von Magnesiumsulfat positiv beeinflusst werden konnte, sieht die Leitliniengruppe nur in dieser eine Möglichkeit, die weitergehende Therapie bei ungenügender Wirksamkeit der Initialtherapie zu ergänzen (siehe Abbildung 8).

### Evidenzbeschreibung

Die Anwendung von Magnesiumsulfat bei einem Asthmaanfall wurde in zwei Cochrane-Reviews untersucht [265,266].

Die Effektivität und Sicherheit von intravenös appliziertem Magnesiumsulfat bei erwachsenen Patient\*innen mit akutem Asthma in der Notaufnahme verglichen Kew et al. mit Placebo [265]. Während sich das Risiko für Hospitalisierungen durch die Intervention reduzierte (469/891 vs. 503/878, OR 0,75 (95% KI 0,60; 0,92);  $I^2 = 28\%$ , 11 Studien,  $n = 972$ , Aussagesicherheit hoch), errechnete sich kein Unterschied hinsichtlich der Aufnahme zur intensivmedizinischen Betreuung (11/394 vs. 5/358, OR 2,03 (95% KI 0,70; 5,89); 1 Studie,  $n = 752$ , Aussagesicherheit moderat). Zu den unerwünschten Wirkungen wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Sie wurden narrativ berichtet: Die häufigsten waren Hitzewallungen, Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen und Hypotension. [265]

Die inhalative Anwendung von Magnesiumsulfat wurde von Knightly et al. anhand von drei Vergleichen untersucht [266]. In den ersten beiden Interventionsgruppen wurde dem Magnesiumsulfat entweder SABA allein oder SABA plus Ipratropiumbromid zugefügt. Die dazugehörigen Kontrollgruppen erhielten statt Magnesiumsulfat Placebo. In der dritten Gruppe wurde die Anwendung von Magnesiumsulfat mit der eines SABA, jeweils als Monotherapie, verglichen. In allen drei Vergleichen ergab sich für den Endpunkt Hospitalisierung kein Hinweis für einen Nutzen der Anwendung von inhaliertem Magnesiumsulfat (Aussagesicherheiten Gruppe 1: moderat; Gruppe 2 niedrig; Gruppe 3: sehr niedrig). Auch unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte unterschieden sich bei Erwachsenen in allen Vergleichen nicht signifikant zwischen Intervention und Placebo. [266]

## 7.11.6 Parenterale kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Qualität und die Aussagekraft der identifizierten Evidenz für die parenterale Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika als sehr gering ein. Die Anwendung bei schweren Asthmaanfällen ist historisch bedingt und basiert auf Erfahrung sowie praxisrelevanten Aspekten: Sie kann gegebenenfalls die teilweise mehrere Stunden dauernde Inhalation verhindern und ermöglicht so beispielsweise einen ungestörten Nachtschlaf. Allerdings ist dafür ein Monitoring der Herzfrequenz notwendig. Herzerkrankungen bilden eine Kontraindikation für die parenterale Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika.

### Evidenzbeschreibung

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika zusätzlich zu inhalativen SABA bei Patient\*innen mit schwerem Asthmaanfall wurden in einem Cochrane-Review von Travers et al. untersucht [267]. In einer weitreichenden Literaturrecherche identifizierten die Autor\*innen des Reviews nur drei Primärstudien, von denen lediglich eine erwachsene Patient\*innen betrachtete. Diese untersuchte an 29 Teilnehmenden den Wirkstoff Bedoradrine und war nur als Abstract veröffentlicht, sodass keine Bewertung des Verzerrungsrisikos vorgenommen werden konnten. [267]

In einem weiteren Cochrane-Review verglichen Travers et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös applizierten Beta-2-Sympathomimetika im Vergleich zu Aminophyllin intravenös bei Patient\*innen aller Altersgruppen mit einem schweren Asthmaanfall [268]. Der klinisch relevante Endpunkt Hospitalisierung wurde in keiner der 11 identifizierten Primärstudien betrachtet. Die Länge des Aufenthaltes in der Notaufnahme wurde in zwei Studien nur bei Kindern untersucht. Für die Sicherheitsendpunkte Kopfschmerz, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Schmerz an der Einstichstelle, Taubheitsgefühl, Palpitationen, Schwitzen, Tremor und Ventrikuläre Extrasystolen ergaben sich bei geringen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen. Das Risiko für Übelkeit und Erbrechen war in der mit Aminophyllin behandelten Gruppe höher. [268]

Da die Suchzeiträume der Cochrane-Reviews bereits weiter in der Vergangenheit lagen, entschied sich die Leitliniengruppe zu einer systematischen Literaturrecherche. Auf Basis von randomisiert kontrollierten Studien sollte die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Anwendung von Terbutalin und der intravenösen Anwendung von Reproterol bei Patient\*innen mit einem Asthmaanfall untersucht werden. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt (siehe Leitlinienreport zur 4. Auflage [1]). Zur Behandlung von erwachsenen Patient\*innen wurden keine RCTs

identifiziert. Zwei nicht randomisierte Studien verglichen die subkutane Anwendung von Terbutalin mit der von Adrenalin [269] bzw. Epinephrin [270]. In beiden Studien lag der Fokus auf Surrogatendpunkten zur Lungenfunktion [269,270].

### 7.11.7 Sauerstofftherapie

#### Rationale

Die Empfehlungen zur Sauerstofftherapie wurde analog der Ausführungen der S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-021)) [271] formuliert. Die Leitliniengruppe empfiehlt auf Basis dessen und aufgrund ihrer klinischen Erfahrung die Sauerstoffgabe mit dem Zielbereich einer Sättigung von 92 – 96%; bei einem Hyperkapnierisiko von 88-92% (siehe Abbildung 7).

Zu den Modalitäten der Sauerstofftherapie wird auf die S2k-Leitlinie "Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004)) [272] und die S3-Leitlinie "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021)) [273] verwiesen.

#### Evidenzbeschreibung

Zur Anwendung der Sauerstofftherapie bei einem Asthmaanfall wurde für die 4. Auflage der NVL Asthma kein Cochrane-Review identifiziert.

Eine von den Autor\*innen eingebrachte Studie [274] verglich bei 106 Patient\*innen mit einem schweren Asthmaanfall die Auswirkungen einer hochkonzentrierten mit einer titrierten Sauerstoffapplikation. Der Anteil der Patient\*innen, der 60 Minuten nach Beginn der Therapie einen Anstieg des Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes von mindestens 4 mmHg hatte, war bei hochkonzentrierter Sauerstoffgabe (n = 22 (44%)) höher als bei titrierter Anwendung (n = 10 (19%)), RR 2,3 (95% KI 1,2; 4,4). [274] Die Studie erfolgte nicht verblindet und es wird ein hohes Risiko für Reportingbias gesehen.

### 7.11.8 Antibiotika

#### Empfehlung

7-2 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024

Ohne hinreichende Belege für eine bakterielle Infektion sollen Antibiotika bei Erwachsenen nicht zur Behandlung des Asthmaanfalls eingesetzt werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt zwar die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit von Makroliden als moderat ein, zieht diese Daten jedoch nur indirekt für die Empfehlungsformulierung heran, da in den vorliegenden Daten meist nur Patient\*innen ohne bakteriellen Infekt betrachtet wurden. Aus Sicht der Leitliniengruppe gibt die Evidenz aber auch keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Antibiotika bei Patient\*innen mit einem akuten Asthmaanfall ohne bakterielle Infektion. Die Relevanz der Symptomverbesserung bleibt unklar.

Die starke Negativ-Empfehlung ist begründet durch den nicht plausiblen Vorteil von Antibiotika ohne Hinweise auf eine bakterielle Infektion sowie insbesondere den Prinzipien des antibiotic stewardship. Antibiotika werden erfahrungsgemäß häufig unnötig zur Behandlung des Asthmaanfalls eingesetzt. Hier wird ein relevantes Versorgungsproblem gesehen. Ein Asthmaanfall bildet keine eigenständige Indikation für die Anwendung von Antibiotika. Nur wenn eine bakterielle Infektion zugrunde liegt, ist der Einsatz aus Sicht der Leitliniengruppe angemessen.

#### Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden strukturierten Recherche zur Vorversion wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Antibiotika bei einem akuten Asthmaanfall untersuchte [275].

#### Evidenzbeschreibung

Normansell et al. [275] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Antibiotika bei einem akuten Asthmaanfall. Von den sechs Primärstudien hatten fünf Patient\*innen ausgeschlossen, bei denen eine bak-



terielle Infektion vermutet wurde. Die Schweregrade des Asthmaanfalls und die angewandten Antibiotika unterschieden sich zwischen den eingeschlossenen Primärstudien. Selten wurden klinisch relevante Endpunkte untersucht. In zwei der eingeschlossenen Studien wurden nur Erwachsene und in einer Studie Erwachsene sowie Jugendliche betrachtet. [275]

Der Endpunkt Dauer der Exazerbation bzw. der Symptome wurde in drei Studien untersucht. Die Ergebnisse zweier konnten in einer Metaanalyse zusammengefasst werden: Für die Anwendung von Makroliden ergaben sich im Vergleich zu Placebo Vorteile für den Endpunkt Symptome nach 10 Tagen, erfasst mittels Tagebuch (MD -0,34 (95% KI -0,60, -0,08);  $I^2 = 0\%$ , 2 Studien,  $n = 416$ , Aussagesicherheit moderat). [275]

Das Risiko für unerwünschte (102/229 vs. 104/233; OR 1,00 (95% KI 0,69; 1,45); 2 Studien) sowie schwere unerwünschte Wirkungen (5/228 vs. 5/234; RD 0,00 (95% KI -0,03; 0,03); 2 Studien) unterschied sich bei Erwachsenen in einer Metaanalyse nicht signifikant zwischen den Gruppen. [275]

## 7.12 Betreuung nach einem Asthmaanfall

Nach der Akutversorgung oder (intensiv-)stationären Behandlung ist neben der Nachsorge die Prävention eines weiteren Asthmaanfalls entscheidend. Dazu empfiehlt die Leitliniengruppe folgende Maßnahmen (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8) durch den Primärversorgenden:

- Überprüfen/Aktualisieren/Aushändigen eines individuellen Asthma-Aktionsplans (siehe Asthma-Aktionsplan);
- Evaluation/Beseitigung der Risikofaktoren für den Asthmaanfall (siehe Kapitel 2.11 Klassifikation des Asthmas: Asthmakontrolle und 2.12 Monitoring);
- Schulung/Nachschulung (siehe Kapitel 6.1 Selbsthilfemaßnahmen);
- bei einem lebensbedrohlichen Anfall: zeitnahe ambulante Weiterbehandlung durch einen Pneumologen oder eine Pneumologin.

Die Leitliniengruppe erachtet es auf Basis ihrer klinischen Erfahrung als wichtig, den Patient\*innen eine handlungsleitende und individualisierte Unterstützung zu geben und empfiehlt daher das Aushändigen eines Asthma-Aktionsplanes, der auch die kurzfristig erforderlichen Änderungen der medikamentösen Therapie beinhaltet (siehe Asthma-Aktionsplan). Die Aktualisierung des individuellen Asthma-Aktionsplanes beinhaltet zudem eine Prüfung und gegebenenfalls Anpassung der Langzeittherapie.

### Evidenzbeschreibung

Tapp et al. untersuchten in einem Cochrane-Review die Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen bei der Inanspruchnahme einer Notaufnahme wegen eines Asthmaanfalls bei Erwachsenen [276]. Die eingeschlossenen Interventionen beinhalteten unterschiedliche Maßnahmen und wurden wie folgt kategorisiert: schriftlicher Selbstmanagementplan, Schulung zu Symptomen und Triggerfaktoren, Informationskarte, Training der Inhalationstechnik, Wichtigkeit der Nachsorge vermitteln. Das Risiko für nachfolgende Krankenhausaufnahmen konnte durch die Interventionen gesenkt werden (40/286 vs. 74/286; RR 0,50 (95% KI 0,27; 0,91);  $I^2 = 51\%$ , 5 Studien,  $n = 572$ , Aussagesicherheit hoch). Hinsichtlich der Endpunkte „erneute Vorstellung in einer Notaufnahme“ und „Abwesenheit von Schule oder Arbeit“ unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. [276]

Ein Cochrane-Review von Gatheral et al. fand uneindeutige Ergebnisse mit niedriger bis sehr niedriger Aussagesicherheit der Evidenz für die Wirksamkeit der Anwendung eines Asthma-Aktionsplans bei Erwachsenen [277].



## 8 Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen

### 8.1 Epidemiologie

Die Auswertung der Diagnosedaten der Krankenhäuser durch die Gesundheitsberichterstattung des Bundes zeigte eine Abnahme der altersspezifischen Fallzahl in den Jahren von 2000 bis 2017 in der Altersgruppe der unter 15-Jährigen für die Diagnose „Status asthmaticus“ (ICD-10: J 46) von 13 auf 6 je 100 000 Einwohner [248] und für die Diagnose „Asthma bronchiale“ (ICD-10: J 45) von 101 auf 43 je 100 000 Einwohner. [249]

Die altersstandardisierten Sterbefälle reduzierten sich im Zeitraum von 1998 bis 2016 für die Diagnose „Asthma bronchiale“ in der Altersgruppe 1 Jahr bis < 15 Jahre von 0,1 auf 0 je 100 000 Einwohner und für die Altersgruppe 15 Jahre bis < 20 Jahre von 0,2 auf 0 je 100 000 Einwohner [250]. Die Diagnose „Status asthmaticus“ war so selten, dass teilweise keine altersstandardisierten Sterbefälle je 100 000 Einwohner berechnet werden konnten. Absolut traten in der Altersgruppe 1 Jahr bis < 15 Jahre 2 Sterbefälle im Jahr 1998 und im Jahr 2016 auf. In der Altersgruppe 15 Jahre bis < 20 Jahre gab es 2 Sterbefälle im Jahr 1998 und 1 im Jahr 2015. Das Jahr 2016 war nicht berichtet. [251]

Die Todesursachenstatistik beruht auf einer Auswertung des „Grundleidens“, das entsprechend der amtlichen Todesbescheinigung und anhand der von der WHO definierten Kodierkriterien ermittelt wird [252]. Die Qualität der Statistik ist von der Güte der Arbeit der Ausfüllenden und der Kodierenden abhängig [252]

### 8.2 Selbsthilfemaßnahmen

Ein Asthmaanfall ist oft eine durch Angst bestimmte Situation. Die ambulante Erstbehandlung beginnt häufig in Eigenverantwortung der Patient\*innen und ihrer Angehörigen. Idealerweise haben die Patient\*innen und deren Angehörige eine Schulung erhalten und können den Asthma-Aktionsplan im Ernstfall strukturiert abarbeiten (siehe Asthma-Aktionsplan):

- Selbsteinschätzung des Schweregrades (Atmung, Sprache, PEF);
- Anwendung der Bedarfstherapie, atmungserleichternde Körperhaltung und dosierte Lippenbremse;
- Wirksamkeit objektivieren (Atmung, Sprache, PEF);
- wenn unwirksam: Bedarfstherapie wiederholen, frühzeitig und soweit vorhanden OCS anwenden;
- wenn unwirksam: Arzt/Ärztin oder Notaufnahme aufsuchen.

Nicht geschulte Patient\*innen und Angehörige haben Schwierigkeiten, den Schweregrad des Asthmaanfalls einzuschätzen und versuchen oft zu lange, einen Anfall durch Bedarfsmedikamente zu kupieren. Die Anwendung hoher repetitiver Dosen der Bedarfstherapie birgt ein Risiko für unerwünschte Wirkungen. Zudem besteht bei Eltern häufig Besorgnis über die unerwünschten Wirkungen von OCS, sodass die Anwendung verzögert erfolgt.

Wenn jugendliche Patient\*innen eine Fixkombination aus ICS und Formoterol als Bedarfsmedikament erhalten (siehe Abbildung 5), erachtet die Leitliniengruppe eine bedarfsweise Anwendung auch im Selbstmanagement des Asthmaanfalls als sinnvoll. Dabei ist es wichtig, dass die Höchstdosis des Formoterols nicht überschritten wird. In der Arztpraxis oder Notaufnahme wird die Fixkombination dann durch ein SABA ersetzt (siehe Abbildung 9).

### 8.3 Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen

#### Empfehlung

**8-1 | KINDER UND JUGENDLICHE | e | bestätigt 2024**

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Asthmaanfall soll gemäß Abbildung 9 vorgegangen werden.



#### Rationale

Die Rationale für die im Algorithmus und in den entsprechenden Tabellen empfohlenen medikamentösen Therapiemaßnahmen finden sich im Kapitel 8.8 Evidenzlage der Therapie.

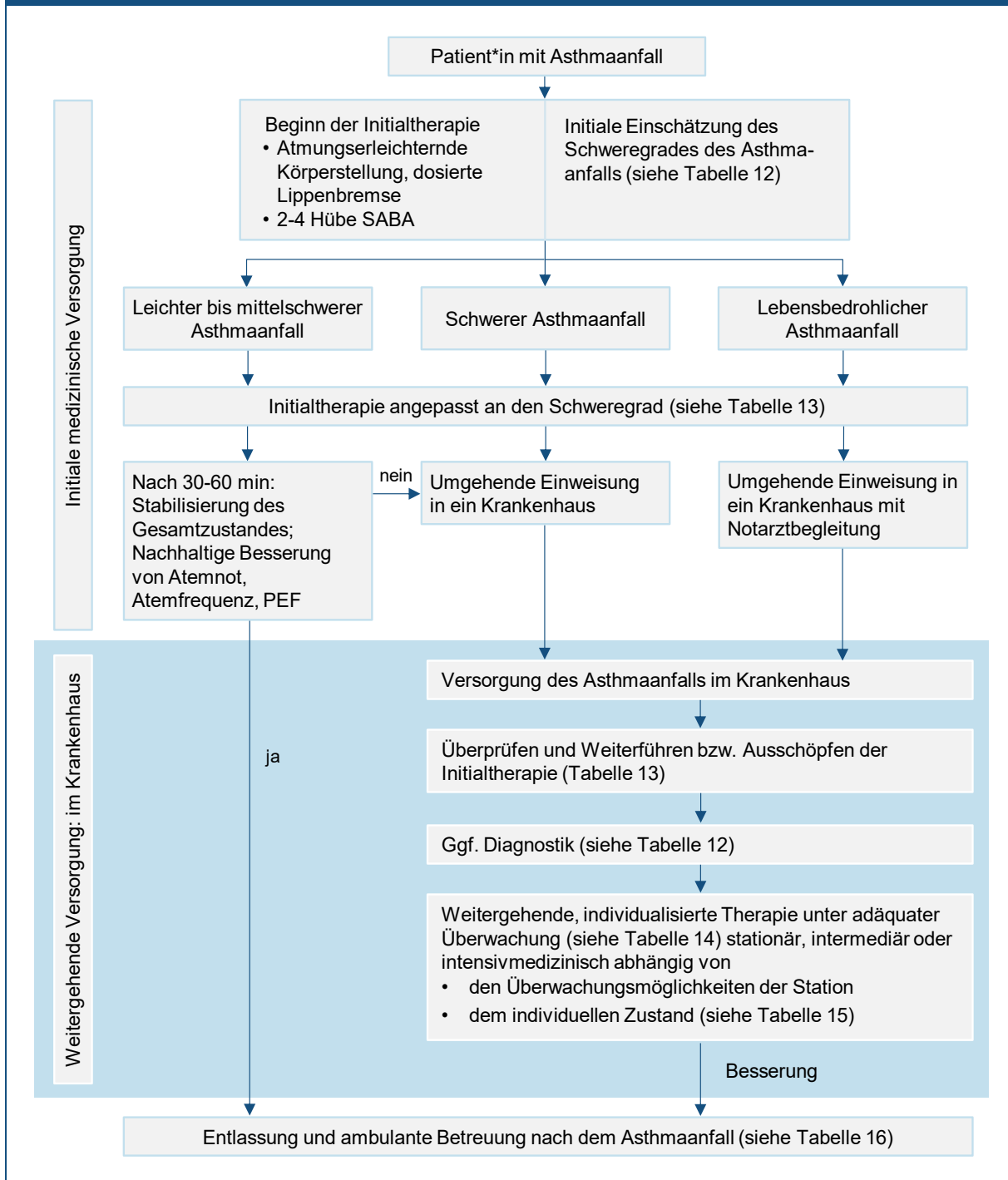
### **Empfehlungsgrundlage**

Die Abläufe zur Versorgung des Asthmaanfalls beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der in der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion identifizierten Evidenz. In der systematischen Recherche für die aktuelle Version konnte ein zusätzlicher Cochrane-Review identifiziert werden [278]. Dieser fasst alle bereits publizierten Cochrane-Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit der Zweitlinienbehandlung von Kindern mit akuten Asthmaexazerbationen zusammen. Alle in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Cochrane-Reviews wurden bereits für die 3. und Auflage der NVL Asthma identifiziert und in den Hintergrundtexten ausführlich dargestellt.

### **Evidenzbeschreibung**

Die Evidenz für die einzelnen Maßnahmen ist in den entsprechenden Kapiteln dargestellt (siehe Kapitel 8.8 Evidenzlage der Therapie).

Abbildung 9: Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen



## 8.4 Diagnostik

Initial erfolgt die Graduierung der Schwere des Asthmaanfalls anhand der in Tabelle 12 aufgezeigten Symptome sowie klinischen und apparativen Zeichen. Dabei dient die Tabelle 12 als Orientierung zur Einschätzung im klinischen Kontext. Wichtig ist, dass direkt und parallel zur Einschätzung mit der Initialtherapie begonnen wird (siehe Abbildung 9 und Tabelle 13).

Die Peak-Flow-Messung kann zur Graduierung im Asthmaanfall eingesetzt werden, wenn die Patient\*innen am Gerät geschult sind. Sie unterstützt die Einschätzung des Schweregrades, insbesondere, wenn weniger Erfahrung in der Versorgung des Asthmaanfalls vorliegt.

**Tabelle 12: Graduierung des Asthmaanfalls**

	Leichter bis mittelschwerer Anfall	Schwerer Anfall	Lebensbedrohlicher Anfall
<b>Symptome</b>	Unvermögen einen längeren Satz während eines Atemzuges zu vollenden	Satz während eines Atemzuges	Erschöpfung, Konfusion
<b>Klinische Zeichen</b>			
Atemfrequenz	< 30/min	> 5 Jahre: > 30/min 2-5 Jahre: > 40/min	> 5 Jahre: > 30/min 2-5 Jahre: > 40/min Auch Bradypnoe oder Apnoe möglich
Atemmuster	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verlängerte Ausatmung</li> <li>• Zeichen der Dyspnoe: Einziehungen, Nasenflügeln</li> <li>• trockene Rasselgeräusche im Expirium: Giemen und Brummen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeichen der Dyspnoe: Einziehungen, Nasenflügeln</li> <li>• trockene Rasselgeräusche im Expirium: Giemen und Brummen</li> <li>• auch fehlendes Atemgeräusch („Stille Lunge“) möglich</li> </ul>
<b>Apparative Zeichen</b>			
Blutdruck	normoton		hypoton
PEF (wenn am Gerät geschult)	< 80% und > 50% des persönlichen Bestwertes	< 50% des persönlichen Bestwertes	ggf. nicht messbar
Pulsoxymetrie	SaO <sub>2</sub> ≥ 92%	SaO <sub>2</sub> < 92% Zyanose	

## 8.5 Initialtherapie

Die Initialtherapie (siehe Tabelle 13) findet in der Arzt- oder Notfallpraxis, im Rettungswagen oder in der Notaufnahme statt. Dabei ist die vorab im Selbstmanagement angewandte Medikation – unter Beachtung von Höchstdosierungen und den „Pausen“-Zeiten (siehe jeweilige Fachinformation) – zu berücksichtigen. Neben den genannten Selbsthilfetechniken ist auf ein nicht vergrößertes Einatemvolumen zu achten (siehe Kapitel 6.4 Atemphysiotherapie). Die Reihenfolge der einzelnen Maßnahmen in der Tabelle 13 stellt keine Rangfolge dar. Alle Dosisangaben beruhen auf einem Expert\*innenkonsens.

Zeigt sich 30-60 Minuten der initialen Versorgung des leichten bis mittelschweren Asthmaanfalls keine nachhaltige Besserung, empfiehlt die Leitliniengruppe (siehe Abbildung 9) die umgehende Einweisung in das Krankenhaus bzw. die weitergehende Behandlung in der Notaufnahme.

**Tabelle 13: Initialtherapie abhängig vom Schweregrad des Asthmaanfalls**

	Leichter bis mittelschwerer Anfall	Schwerer Anfall	Lebensbedrohlicher Anfall
<b>Sauerstoff</b>	In der Regel nicht erforderlich	Zielsättigung: > 94%	
<b>Selbsthilfetechniken</b>	Atmungserleichternde Körperstellungen, dosierte Lippenbremse anwenden		
<b>SABA inhalativ</b>	2-4 Hübe alle 10-20 Minuten		2-4 Hübe alle 10-20 Minuten <i>alternativ:</i> Dauervernebelung des SABA mit Sauerstoff unter Kontrolle der Herzfrequenz
<b>Ipratropiumbromid inhalativ</b>	nicht anwenden	2-4 Hübe alle 6-8 Stunden als Add-on zu SABA	
<b>Prednisolon</b>	Wenn kein ausreichendes Ansprechen auf 2-4 Hübe SABA alle 10 Minuten zweimal in Folge: 1-2 mg/kg Körpergewicht Prednisolon oral oder i.v.	Sofort, soweit möglich: 1-2 mg/kg Körpergewicht Prednisolon i.v.	

## 8.6 Weitergehende Therapiemaßnahmen

Die Leitliniengruppe empfiehlt, die Initialtherapie im stationären Versorgungsbereich zu überprüfen, fortzuführen und unter Beachtung von unerwünschten Wirkungen auszuschöpfen (siehe Algorithmus in Abbildung 9). Sprechen die Patient\*innen nicht auf die Initialtherapie an, stehen weitergehende Therapieoptionen (siehe Tabelle 14) im stationären Versorgungsbereich zur Verfügung. Alle Dosisangaben beruhen auf einem Expert\*innenkonsens.

**Tabelle 14: Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung**

Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Initialtherapie (siehe Tabelle 13) weiterführen und ausschöpfen;</li> <li>▪ bei respiratorischer Insuffizienz Sauerstoffgabe;</li> <li>▪ Flüssigkeit bei Bedarf substituieren (oral oder i.v.);</li> <li>▪ Magnesium 25-50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2 g) über 20-30 min i.v. anwenden, üblicherweise 1x pro Tag.</li> </ul>

### Hiweis: Beta-2-Sympathomimetika i.v. und oder Theophyllin i.v.

Zusätzlich ist die individualisierte Therapie mit Beta-2-Sympathomimetika i.v. und oder Theophyllin i.v. als Ultima Ratio unter Einhaltung des Facharztstandards und mit Überwachung entsprechend dem Standard einer intermediär- oder intensivmedizinischen Versorgung möglich. Leitend ist hier die Überlegung, einen weiteren Wirkmechanismus probatorisch anzuwenden, um damit gegebenenfalls eine Beatmung zu vermeiden.

## 8.7 Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung

Anhand der klinischen Symptomatik lässt sich nach der Erfahrung der Leitliniengruppe meist eindeutig über eine intensivmedizinische Überwachung und Behandlung entscheiden. In Anlehnung an die britische Leitlinie „British guideline on the management of asthma“ des Jahres 2016 [16] hat die Leitliniengruppe Kriterien zur intensivmedizinischen Versorgung (siehe Tabelle 15) erstellt. Hyperkapnie, als Signal für eine Verschlechterung des Asthmaanfalls und Azidose helfen insbesondere weniger erfahrenen Ärzt\*innen bei der Einschätzung. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass auch (pseudo-) normale CO<sub>2</sub>-Werte einen Hinweis für eine drohende respiratorische Insuffizienz geben können. Die Kriterien sind als Hilfestellung gedacht und können nur in der klinischen Gesamtschau des individuellen Patienten bzw. der individuellen Patientin angewendet werden. So ist zum Beispiel bei einem schweren Asthmaanfall ohne Vigilanzminderung und Besserung innerhalb von zwei Stunden bei erfahrenerm Personal und ausreichendem Monitoring auch eine normalstationäre Weiterbehandlung denkbar.

**Tabelle 15: Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung****Indikation zur pädiatrischen-intensivmedizinischen\* Überwachung und Therapie**

- Initiale Präsentation mit einem lebensbedrohlichen Anfall;
- refraktäre Hypoxämie trotz ausgeschöpfter Therapie (siehe Tabelle 14);
- Erschöpfung/drohender Intubationsbedarf;
- Bewusstseinsstörung/Konfusion;
- Koma oder Atemstillstand;
- Hyperkapnie trotz ausgeschöpfter Therapie (siehe Tabelle 14).

\* Bei fehlender Verfügbarkeit einer pädiatrischen Intensivstation kann im individuellen Fall eine Intermediärstation genutzt werden, die hinsichtlich der Überwachung den Standard einer Intensivstation aufweist. Falls dies nicht möglich ist, soll eine Verlegung in eine entsprechende Fachklinik erfolgen.

## 8.8 Evidenzlage der Therapie

### 8.8.1 Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

#### Rationale

SABA werden bei akuten Asthmaanfällen jeglichen Schweregrades empfohlen (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14). Die Evidenz für die Anwendung von SABA bei Bedarf sind im Kapitel 4.6.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA), die Evidenz zur Anwendungsform in diesem Abschnitt beschrieben.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zum Einsatz von Verneblern im Vergleich zu Spacern bei Kindern mit Asthma in einer Akutsituation hinsichtlich des Hospitalisierungsrisikos als gering ein. Eine moderate Aussagesicherheit sieht sie bezüglich der Endpunkte Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme sowie dem Risiko für die Entwicklung eines Tremors. Auf Basis der vorliegenden Daten ergaben sich keine Vorteile von Verneblern gegenüber Spacern hinsichtlich des Risikos für Hospitalisierung. Jedoch war das Risiko, einen Tremor zu entwickeln und eine erhöhte Pulsfrequenz zu haben, bei Anwendung von Verneblern erhöht. Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Dauerverneblung von SABA bei Kindern und Jugendlichen daher nur als alternative Option bei lebensbedrohlichen Asthmaanfällen, wenn eine Inhalation mit Dosieraerosol und Spacer nicht umsetzbar ist (siehe Tabelle 13).

Während Überdosierungen von SABA bei der häuslichen Selbstmedikation der Patient\*innen aus Sicht der Leitliniengruppe besorgniserregend sind, so darf die Sorge vor Nebenwirkungen (Tachykardie und Herzrhythmusstörungen) dieses therapeutisch wichtigen Akutmedikaments bei der klinischen Behandlung des akuten Asthmaanfalls im Krankenhaus nicht zu einer Unterdosierung mit dem Risiko vital bedrohlicher Asthmasymptome führen. Unter adäquater klinischer Überwachung und Möglichkeit ärztlichen Eingreifens führen selbst hohe SABA-Dosierungen in aller Regel zu keiner relevanten Problematik. Um eine individuelle Einschätzung der Ärztin oder des Arztes zu ermöglichen, empfiehlt die Leitliniengruppe eine gewisse Bandbreite von 2 bis 4 Hüben alle 10-20 Minuten. Die Handhabung von Verneblern ist umständlich. Zudem konnte die Anwendung von Verneblern im ambulanten Versorgungsbereich Hospitalisierungen nicht verhindern. Hingegen waren das Risiko für Tremor sowie Herzfrequenzerhöhung höher. Die Leitliniengruppe sieht Fenoterol bei der Behandlung des Asthmaanfalls aus der klinischen Erfahrung als eher weniger geeignet. Erfahrungsgemäß verstärken sich hierunter die Unruhe und die damit einhergehende Angst bei einem Asthmaanfall.

#### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Applikationsformen von SABA bei Patient\*innen mit akutem Asthma untersuchten [174,254].

Die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika mit Spacern und Verneblern in einer Akutsituation bei Kindern mit Asthma verglichen Cates et al. (siehe Kapitel 4.11 Inhalationssysteme) [174]. Das Risiko für Hospitalisierungen unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (Aussagesicherheit niedrig). Kinder, die Spacer nutzten, hatten eine kürzere Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme (MD -33 Minuten (95% KI -43; -24);  $I^2 = 66\%$ , 3 Studien,  $n = 398$ , Aussagesicherheit moderat). Eine Subgruppenanalyse untersuchte Kinder und Jugendliche im stationären Versorgungsbereich. Die Dauer der Hospitalisierung unterschied sich nicht signifikant im Vergleich der Gruppen (MD 0,33 Tage (95% KI -0,10; 0,76);  $I^2 = 0\%$ , 2 Studien,  $n = 75$ ). Bei der Anwendung von Verneblern waren das



Risiko für einen Tremor (RR 0,64 (95% KI 0,44; 0,95);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 132$ , Aussagesicherheit moderat) und die Erhöhung der Pulsfrequenz (MD -5,41% (95% KI -8,34; -2,48);  $I^2 = 53\%$ , 8 Studien,  $n = 670$ ) höher. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war häufig durch fehlende Erläuterung zur Randomisierung, fehlende Verblindung und geringe Fallzahlen eingeschränkt. [174]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intermittierenden und der kontinuierlichen vernebelten Applikation eines Beta-2-Sympathomimetikums bei Patient\*innen mit einem Asthmaanfall in der Notaufnahme verglichen Camargo et al. [254]. Eine Metaanalyse, in der Kinder und Erwachsene gemeinsam betrachtet wurden, errechnete, dass das Risiko für Hospitalisierungen bei Einsatz von kontinuierlichen Verneblern seltener war (51/229 vs. 75/232; RR 0,68 (95% KI 0,5; 0,9);  $I^2 = 0\%$ , 8 Studien). Die Effekte waren deutlicher in der Gruppe mit moderatem bis schwerem Asthmaanfall als in der Gruppe mit weniger schwerem Asthmaanfall. Eine der eingeschlossenen Studien betrachtete nur Kinder im Alter von 2 bis 18 Jahren: Hier waren Hospitalisierungen bei Anwendung bei kontinuierlichen Verneblern geringfügig seltener (8/35 (22%) vs. 9/35 (26%)). In den Endpunkten Tremor, Übelkeit und Palpationen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Die Aussagekraft der Ergebnisse war dadurch limitiert, dass die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien als gering angesehen wurde. Die Form der Randomisierung war häufig nicht erläutert, keine Studie war doppelt verblindet und nur eine einfach verblindet. Zudem sind die Ergebnisse von Camargo et al. durch die Limitationen nur eingeschränkt auf Kinder und Jugendliche übertragbar. [254]

## 8.8.2 Inhalatives Ipratropiumbromid

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz hinsichtlich möglicher Hospitalisierungen aufgrund akuter Exazerbationen bei Verwendung einer Kombinationstherapie aus Anticholinergika und SABA im Vergleich zu SABA allein als hoch ein. Sie entscheidet sich daher aufgrund der vorliegenden Daten, insbesondere wegen der Vorteile der Kombinationstherapie gegenüber SABA allein für den Endpunkt Hospitalisierung bei schwerem Asthmaanfall im ambulanten Versorgungsbereich und der geringeren Wahrscheinlichkeit für Übelkeit und Tremor, Ipratropiumbromid als Zusatz zu SABA bei schwerem oder lebensbedrohlichem Asthmaanfall zu empfehlen (Tabelle 13). Trotz der fehlenden Hinweise für einen Nutzen im stationären Bereich werden SAMA als Add-on zu SABA von der Leitliniengruppe empfohlen, da die parasympholytische Wirkung der SAMA die betasympathomimetische Wirkung der SABA ergänzen kann. Auch wenn dies durch die identifizierte Evidenz nicht hinreichend belegt ist, erscheint der Leitliniengruppe das Schadenspotenzial vor dem Hintergrund der akuten Notfallsituation vernachlässigbar. Die Anwendung mit Dosieraerosol und Spacer ist auch hier wegen der erfahrungsgemäß besseren Deposition der Verneblung vorzuziehen.

### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurden drei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von Ipratropiumbromid bei Kindern und Jugendlichen mit einem Asthmaanfall untersuchten [79–81]

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Anticholinergika und SABA im Vergleich zur Monotherapie mit SABA bei Kindern ab einem Alter von 18 Monaten mit akutem Asthma in der Notaufnahme untersuchten Griffiths et al. [80]. In 19 der 20 eingeschlossenen Studien war Ipratropiumbromid das verwendete Anticholinergikum. In einer Studie mit 44 Teilnehmenden wurde Atropin-Sulfat untersucht. Krankenhausaufnahmen aufgrund akuter Exazerbationen waren bei Anwendung der Kombinationstherapie seltener als mit SABA allein (17% vs. 23%, RR 0,73 (95% KI 0,63; 0,85);  $I^2 = 0\%$ , 19 RCTs,  $n = 2\,497$ , Aussagesicherheit hoch). Der primäre Endpunkt Krankenhausaufnahmen wurde in Subgruppen für den Schweregrad des Asthmaanfalls genauer betrachtet. Der Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie wurde in den Subgruppenanalysen für den schweren (139/608 vs. 173/580; RR 0,73 (95% KI 0,61; 0,87);  $I^2 = 0\%$ , 8 Studien,  $n = 1\,188$ ) und moderaten bis schweren Anfall (30/189 vs. 49/182; RR 0,60 (95% KI 0,41; 0,89);  $I^2 = 0\%$ , 4 Studien,  $n = 371$ ) deutlich. Bei mildem, mildem bis moderatem und moderatem Asthmaanfall unterschieden sich die Effekte zwischen Intervention und Kontrolle jeweils nicht signifikant. Für ein erneutes Aufsuchen einer Notaufnahme sowie die Nebenwirkung Erbrechen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert. Tremor und Übelkeit waren in der Gruppe seltener, die die Kombinationstherapie erhielt. [80]

Teoh et al. [81] verglichen bei Kindern mit akutem Asthma ab zwei Jahren drei Therapien: Anticholinergika allein, SABA allein oder SABA kombiniert mit einem Anticholinergikum. Vier der sechs identifizierten Primärstudien verwendeten Ipratropiumbromid, eine Oxitropiumbromid und eine Atropin. Der Versorgungsbereich, in dem die Behandlung stattfand, wurde nicht thematisiert. Die Schweregrade des Asthmaanfalls wurden nicht in Subgruppenanalysen untersucht. [81]. Weitere Ergebnisse wurden bereits im Kapitel 4.6.5 Ipratropiumbromid zitiert.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von kurzwirkenden Anticholinergika in Kombination mit SABA im Vergleich zu SABA allein bei Kindern und Jugendlichen mit einem Asthmaanfall im Krankenhaus untersuchten Vezina et al. [79]. Für den Endpunkt „Dauer des Krankenhausaufenthaltes“ unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (MD -0,28h (95% KI -5,07; 4,52);  $I^2 = 0\%$ , 3 RCTs, n = 327, Aussagesicherheit moderat). Unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet. Es wurde keine Subgruppenanalyse für die Applikationsform (vernebelt oder inhalativ) identifiziert. [79]

### 8.8.3 Inhalative Corticosteroide

#### Empfehlung

**8-2 | KINDER UND JUGENDLICHE | e | bestätigt 2024**

Bei Kindern und Jugendlichen sollen ICS als Hochdosistherapie nicht zur Notfallbehandlung des Asthmaanfalls eingesetzt werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenz als nicht ausreichend ein, um die Anwendung von hochdosierten ICS bei einem Asthmaanfall zu empfehlen. Zwar deuten sich bei der Anwendung von ICS in der Notaufnahme positive Effekte im Vergleich zu Placebo an, allerdings differenzierten die Subgruppenanalysen nur jeweils für Alter oder Begleitmedikation, nicht aber für beide Parameter zusammen. Im Vergleich zur Anwendung von systemischen Corticosteroide errechnete sich in der Metaanalyse jedoch kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt Hospitalisierung. Zur Beurteilung der Effekte von ICS ist die Dosierung entscheidend. Insbesondere hohe inhalative Dosen bilden ein Risiko für nicht abschätzbare systemische Wirkungen, ohne dabei effektiv bei einem Asthmaanfall zu helfen. Hochdosierte ICS werden immer noch in der Therapie des Asthmaanfalls angewandt. Die Leitliniengruppe sieht hierin ein Risiko für eine Unterversorgung, da den Patient\*innen gegebenenfalls eine gezielte, abschätzbare und steuerbare Wirkung von systemischen Corticosteroiden vorenthalten wird. Aufgrund dieses Versorgungsproblems formulieren sie eine starke Negativempfehlung.

#### Empfehlungsgrundlage

In der strukturierten Recherche wurden drei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von ICS bei einem akuten Asthmaanfall in unterschiedlichen Versorgungsbereichen untersuchten: im Selbstmanagement [255], in der Notaufnahme [256] und zur Entlassung [257]. In der themenübergreifenden systematischen Recherche für die aktuelle Version der NVL konnte ein Update eines bereits inkludierten Cochrane Reviews gefunden werden [258].

#### Evidenzbeschreibung

Bei Patient\*innen mit mildem bis moderatem Asthmaanfall verglichen Kew et al. die Anwendung einer stabilen ICS-Dosis mit einer erhöhten Dosis im Selbstmanagement [255]. In einer Subgruppenanalyse für Kinder und Jugendliche ergaben sich keine Unterschiede im Gruppenvergleich für den Endpunkt Behandlungsversagen (OR 0,93 (95% KI 0,61; 1,41);  $I^2 = 3\%$ , 3 Studien, keine Fallzahl angegeben). Die Endpunkte Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden erforderten, unerwünschte Wirkungen und schwere unerwünschte Wirkungen wurden altersgruppenübergreifend betrachtet. Hier ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich. Die Qualität der eingeschlossenen Primärstudien wird von den Autor\*innen des Cochrane-Reviews als gut eingeschätzt, allerdings waren die Fallzahlen und Ereignisraten gering. [255] Im Update-Review [258] konnte eine weitere Studie mit zusätzlich 254 Kindern im Alter von 5-11 Jahren eingeschlossen werden. Auch in dieser Metaanalyse konnte in einer Subgruppenanalyse für Kinder und Jugendliche kein Vorteil einer Erhöhung der ICS-Dosis im Vergleich zum Beibehalten einer stabilen Dosis bei ersten Anzeichen einer Exazerbation hinsichtlich einer Einsparung systemischer Corticosteroide dargestellt werden (OR 1,07 (95% KI 0,76; 1,49);  $I^2 = 10\%$ , 4 Studien, keine Fallzahl angegeben, Aussagesicherheit na). Andere klinisch bedeutsame Vorteile oder potenzielle Schäden einer erhöhten ICS-Dosis im Vergleich zu einer gleichbleibenden Dosis konnten u.a. aufgrund fehlender Präzision (große Konfidenzintervalle) oder des Risikos für Verzerrung in den eingeschlossenen Primärstudien nicht ausgeschlossen werden. [258]

Die frühe Anwendung von ICS zur Behandlung des Asthmaanfalls in der Notaufnahme bei Patient\*innen aller Altersgruppen untersuchten Edmonds et al. [256]. Erhielten Kinder und Jugendliche ICS, so war ihr Risiko für Hospitalisierungen geringer als bei denjenigen, die Placebo bekamen (70/295 vs. 95/288; OR 0,52 (95% KI 0,33; 0,80);  $I^2 = 52\%$ , 7 Studien, n = 583). Bei dieser Auswertung war es in beiden Gruppen auch möglich, zusätzlich systemi-

sche Corticosteroide zu erhalten. Eine weitere Subgruppenanalyse differenzierte zwar nicht für das Alter der Patient\*innen, verglich jedoch ICS und Placebo, ohne dass systemische Corticosteroide als Begleitmedikation möglich waren. Auch hier ergab sich ein Vorteil der ICS gegenüber Placebo (12/263 vs. 40/264, OR 0,27 (95% KI 0,14; 0,52);  $I^2 = 0\%$ , 7 Studien,  $n = 327$ ). [256] Wurden ICS und systemische Corticosteroide, ohne Differenzierung der Altersgruppen, miteinander verglichen, errechnete sich für den Endpunkt Hospitalisierung kein signifikanter Unterschied (44/359 vs. 73/404; OR 0,56 (95% KI 0,25; 1,24);  $I^2 = 61\%$ ,  $n = 763$ , Aussagesicherheit niedrig, 10 Studien: 8 Studien mit Kindern ( $n = 595$ ), 2 mit Erwachsenen ( $n = 168$ )). [256]

Edmonds et al. untersuchten darüber hinaus die Wirksamkeit von ICS als Zusatz zu oder Ersatz von OCS bei Patient\*innen, die nach einem akuten Asthmaanfall aus der Notfallversorgung entlassen wurden [257]. Die Auswertungen erfolgten altersgruppenübergreifend. Für die Kombination aus ICS und OCS ergaben sich im Vergleich zur Monotherapie mit OCS keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Rückfall nach 7 bis 10 Tagen oder nach 20 bis 24 Tagen. Das Risiko für Hospitalisierungen, Heiserkeit und Halsschmerzen sowie die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant im Gruppenvergleich. [257] Der Vergleich von ICS und OCS, jeweils allein appliziert, erbrachte keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Rückfall nach 7 bis 10 Tagen, Hospitalisierungen und Lebensqualität [257].

## 8.8.4 Systemische Corticosteroide

### Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt die Anwendung von systemischen Corticosteroiden bei primär leichtem bis mittelschweren sowie bei schwerem Asthmaanfall, sofern die Therapie mit kurzwirkenden Bronchodilatoren ohne Wirkung geblieben ist. Bei lebensbedrohlichen Asthmaanfällen erachtet sie einen sofortigen Einsatz als notwendig (siehe Tabelle 13). Die kurzzeitige Anwendung birgt aus ihrer Sicht ein geringes Schadenspotenzial. Sie relativiert die teilweise uneindeutigen Ergebnisse der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten vor dem Hintergrund der Limitationen der eingeschlossenen Primärstudien. Diese liegen teilweise sehr lange zurück und entsprechen nur bedingt den Maßstäben für die heutige Studiendurchführung und Berichtsqualität. Die Heterogenität der Applikationsformen, Dosierungen und Begleitmedikation wurden teilweise in Subgruppen untersucht. Die Leitliniengruppe bevorzugt eine orale Anwendung, gegebenenfalls auch als Saft. Bei schweren Asthmaanfällen hängt die Applikationsform von der klinischen Situation ab. Erbrechen, Schluckunfähigkeit oder Ähnliches können eine intravenöse Applikation notwendig machen.

### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurden sechs Cochrane-Reviews identifiziert, die die systemische Anwendung von Corticosteroiden u. a. bei Kindern und Jugendlichen untersuchten [259–263,279]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von systemischen Corticosteroiden beim Asthmaanfall innerhalb der ersten Stunde in der Notaufnahme untersuchte ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2001 [263]. In Subgruppenanalysen wurden die Populationen oder Applikationsformen untersucht. Im Vergleich zu Placebo war das Risiko für eine Krankenhausaufnahme für Kinder, die systemische Corticosteroide erhielten, niedriger (105/210 vs. 130/199; OR 0,40 (95% KI 0,17; 0,94);  $I^2 = 63\%$ , 6 Studien,  $n = 409$ ). In einer Subgruppenanalyse für die orale Anwendung bei Kindern wurden Vorteile gegenüber Placebo errechnet (84/151 vs. 111/140; OR 0,24 (95% KI 0,11; 0,53);  $I^2 = 26\%$ , 4 Studien,  $n = 191$ ). Die intravenöse Applikation wurde in einer Metanalyse von Studien mit Kindern und Erwachsenen zusammen untersucht. Die Ergebnisse sind daher nur indirekt übertragbar: hier ergab sich kein Unterschied im Vergleich zu Placebo (71/263 vs. 93/266; OR 0,68 (95% KI 0,39; 1,21);  $I^2 = 50\%$ , 7 Studien,  $n = 229$ ). Unerwünschte Wirkungen unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. In zwei weiteren Subgruppenanalysen wurden die Ergebnisse anhand des Schweregrades des Asthmaanfalls berechnet. Die frühe Anwendung von systemischen Corticosteroiden senkte das Risiko für Hospitalisierungen in der Gruppe, die als schwer klassifiziert wurde, während sich in der Gruppe der als leicht klassifizierten Anfälle kein Unterschied im Gruppenvergleich ergab. Unerwünschte Wirkungen unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. [263]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Corticosteroiden jeglicher Applikationsform bei Kindern und Jugendlichen in der stationären Versorgung untersuchten Smith et al. [279]. Die Auswertung wurde differenziert nach systemischer und vernebelter Applikation. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unterschied sich nicht zwischen systemischen Corticosteroiden und Placebo (MD -8,75 (95% KI -19,23; 1,74); 3 Studien,  $n = 142$ ). Die Rückfallrate nach der Entlassung wurde in vier Primärstudien auf unterschiedliche Art untersucht und narrativ berichtet. Nur in einer Studie mit 39 Teilnehmenden ergaben sich Hinweise, dass das Rückfallrisiko in der Interventionsgruppe geringer ist als in der Kontrollgruppe (OR 0,19 (95% KI 0,05; 0,76). Unerwünschte Wirkungen wurden

nicht untersucht. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien war dadurch limitiert, dass nur drei Studien eine geeignete verdeckte Zuordnung der Behandlungsgruppen durchführten. Eine Studie war nicht verblindet und in zwei Studien wurde die Durchführung der Verblindung nicht erläutert. [279] Darüber hinaus wird die Aussagekraft der Ergebnisse dadurch eingeschränkt, dass keine Subgruppenanalyse für die Applikationsform der systemischen CS durchgeführt wurde.

Der Effekt von Corticosteroiden – jeglicher Applikationsform – die Patient\*innen bei einem akuten Asthmaanfall vor Entlassung aus der Notaufnahme oder einem ähnlichen Versorgungsbereich erhielten, wurde in einem weiteren Cochrane-Review von Rowe et al. im Vergleich zu Placebo untersucht [262]. Die Altersgruppen wurden gemeinsam betrachtet, sodass die Ergebnisse nur indirekt herangezogen werden können. Das Risiko für einen Rückfall innerhalb der ersten Woche nach Entlassung war in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patient\*innen größer als in der, die OCS erhielten (8/127 vs. 19/129; RR 0,44 (95% KI 0,21; 0,94). Die Autor\*innen des Cochrane-Reviews sehen nur ein geringes Verzerrungsrisiko durch die methodische Qualität der Primärstudien, sie haben allerdings nur die Domänen zur Randomisierung und der verdeckten Zuordnung bewertet. [262]

Drei Cochrane-Reviews wurden nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen weil die Fragestellung nicht relevant war [260,261] oder von den Autor\*innen des Cochrane-Reviews keine Primärstudien identifiziert wurden [259].

### 8.8.5 Intravenöses Magnesiumsulfat

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für intravenös verabreichtes Magnesiumsulfat hinsichtlich einer Senkung des Risikos für Hospitalisierungen als niedrig ein. Sie empfiehlt die intravenöse Anwendung von  $MgSO_4$  in der weitergehenden Therapie des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen trotz der unsicheren Ergebnisse dennoch. Die Leitliniengruppe begründet diese Entscheidung damit, einen weiteren Wirkmechanismus in der Notfallsituation anzuwenden, wenn das Ausschöpfen der Initialtherapie nicht zu einer zufriedenstellenden Verbesserung der Symptome geführt hat. Für die Anwendung weist sie darauf hin, dass das Ziel verfolgt wird, den schweren akuten Asthmaanfall mit einer einmaligen Gabe zu kupieren. Eine Indikation für die Postakutbehandlung bzw. die Gabe über mehrere Tage sieht die Leitliniengruppe nicht.

#### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von Magnesiumsulfat ( $MgSO_4$ ) bei einem akuten Asthmaanfall untersuchten [266,280].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von inhaliertem  $MgSO_4$  allein im Vergleich zu SABA, als Add-on zu SABA im Vergleich zu Placebo sowie als Add-on zu SABA und Ipratropiumbromid im Vergleich zu Placebo bei Patient\*innen mit einem akuten Asthmaanfall betrachteten Knightly et al. [266]. Der Endpunkt Hospitalisierung wurde für den Vergleich  $MgSO_4$  versus SABA nur in einer Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen untersucht. In den Subgruppenanalysen für Kinder und Jugendliche wurde in keinem der übrigen Vergleiche das Risiko für Hospitalisierungen durch die Intervention positiv beeinflusst:  $MgSO_4$  plus SABA plus Ipratropiumbromid 232/252 vs. Placebo plus SABA plus Ipratropiumbromid 245/256 (RR 0,96 (95% KI 0,92; 1,01); 1 Studie, n = 508);  $MgSO_4$  plus SABA 8/81 vs. Placebo plus SABA 7/81 (RR 1,14 (95% KI 0,44; 2,98);  $I^2 = 0\%$ , 2 Studien). In keinem der Vergleiche unterschieden sich die Gruppen für den Endpunkt unerwünschte Wirkungen. Schwere unerwünschte Wirkungen traten insgesamt selten auf. Hier ergab sich bei Kindern und Jugendlichen der Hinweis auf einen Vorteil der Dreifachkombination gegenüber Placebo 3/252 vs. 12/255; RD -0,04 (95% KI -0,06; -0,01); 1 Studie). Das Verzerrungsrisiko in den Primärstudien wurde von den Autor\*innen des Cochrane-Reviews für die verschiedenen Domänen häufig als unklar oder hoch eingeschätzt. Darüber hinaus limitieren kleine Fallzahlen die Aussagekraft der Ergebnisse. [266]

Die intravenöse Anwendung von  $MgSO_4$  im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersuchten Griffiths et al. [280]. Das Risiko für Hospitalisierungen war in der Interventionsgruppe geringer als in der Placebogruppe (30/55 vs. 46/60; OR 0,32 (95% KI 0,14; 0,74);  $I^2 = 63\%$ , 3 Studien, n = 115; Aussagesicherheit niedrig). In einer Sensitivitätsanalyse, in der das Random-Effects-Modell gerechnet wurde, bestätigte sich dieser Effekt nicht: OR 0,18 (95% KI 0,02; 1,59). Die unerwünschten Wirkungen wurden uneinheitlich berichtet, sodass das Risiko für diese nicht in einer Metaanalyse untersucht wurde. Aufgetreten sind beispielsweise Schmerz und Taubheitsgefühl an der Einstichstelle. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die geringe Fallzahl der Studien und das teilweise unklare Verzerrungsrisiko für Selektionsbias gemindert. [280]

### 8.8.6 Intravenöse kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Qualität und die Aussagekraft der identifizierten Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der parenteralen Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika als sehr gering ein. Sie sieht die probatorische intravenöse Anwendung auf Basis ihrer klinischen Erfahrung in Einzelfällen als Ultima Ratio (siehe Tabelle 14). Wenn die bisherigen Therapien ausgeschöpft wurden und trotzdem wirkungslos geblieben sind, bietet die intravenöse Anwendung eine Option, möglicherweise eine Beatmung zu verhindern. Wichtig ist hierbei eine engmaschige Betreuung der Patient\*innen entsprechend dem Standard einer pädiatrischen-intensivmedizinischen Überwachung, um die Wirksamkeit zu evaluieren und die Dosis gegebenenfalls anzupassen. Die subkutane Applikation von Beta-2-Sympathomimetika wird als zu wenig steuerbar angesehen und nicht empfohlen (siehe Tabelle 14).

#### Evidenzbeschreibung

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika zusätzlich zu inhalativen SABA bei Patient\*innen mit schwerem Asthmaanfall wurde in einem Cochrane-Review von Travers et al. untersucht [267]. In einer weitreichenden Literaturrecherche identifizierten die Autor\*innen des Reviews nur drei Primärstudien, von denen zwei Kinder und Jugendliche betrachteten. Eine Studie untersuchte bei 46 Teilnehmenden die Anwendung von Terbutalin i.v. als Zusatz zu Albuterol. Die andere betrachtete bei 29 Patient\*innen die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Salbutamol i.v. als Zusatz zu Salbutamol vernebelt. Hier war das Risiko für Verzerrung in allen Kategorien unklar. Es wurden keine der als klinisch kritisch bewerteten Endpunkte ausgewertet. [267]

In einem weiteren Cochrane-Review verglichen Travers et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von intravenös applizierten Beta-2-Sympathomimetika im Vergleich zu Aminophyllin intravenös bei Patient\*innen aller Altersgruppen mit einem schweren Asthmaanfall [268]. Der klinisch relevante Endpunkt Hospitalisierung, wurde in keiner der elf identifizierten Primärstudien betrachtet. Die Länge des Aufenthaltes in der Notaufnahme wurde in zwei Studien bei Kindern verglichen und ergab keine Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle (MD 23,19 Stunden (95% KI -2,40; 48,77h); n = 73). Für die Sicherheitsendpunkte Kopfschmerz, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Schmerz an der Einstichstelle, Taubheitsgefühl, Palpitationen, Schwitzen, Tremor und ventrikuläre Extrasystolen ergaben sich bei geringen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen. Das Risiko für Übelkeit und Erbrechen war in der mit Aminophyllin behandelten Gruppe höher. [268]

Da die Suchzeiträume der Cochrane-Reviews bereits weiter in der Vergangenheit lagen, entschied sich die Leitliniengruppe zu einer systematischen Literaturrecherche. Auf Basis von randomisiert kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Anwendung von Terbutalin und der intravenösen Anwendung von Reproterol bei Patient\*innen mit einem Asthmaanfall untersucht. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt (siehe Leitlinienreport zur 4. Auflage [1]).

Für Kinder und Jugendliche wurde eine Studie identifiziert, die die intravenöse Applikation von Reproterol untersuchte [281]. Die Ergebnisse können wegen der fehlenden Randomisierung und Verblindung sowie der nicht angemessenen Vergleichsintervention nicht herangezogen werden.

In vier Studien wurde die subkutane (s.c.) Anwendung von Terbutalin bei Kindern im Vergleich zu Epinephrin s.c. [282–284] oder zu Salbutamol s.c. sowie Adrenalin s.c. [285] untersucht. Die Erstellung der Studien liegt teilweise weit in der Vergangenheit, sodass diese im Vergleich zu heutigen Maßstäben deutliche Einschränkungen in der Berichtsqualität aufwiesen. Dies erschwert die Bewertung des Verzerrungsrisikos. Häufig wurden Vorher-Nachher-Vergleiche statt Gruppenvergleichen berichtet, anstelle von Effektschätzer nur p-Werte angegeben und geringe Fallzahlen ohne vorherige Planung untersucht.

### 8.8.7 Intravenöses Theophyllin

#### Rationale

Die Leitliniengruppe sieht die Qualität und Aussagekraft der identifizierten Evidenz zur intravenösen Anwendung von Theophyllin als sehr niedrig an. Im klinischen Alltag stellt die Anwendung von Theophyllin heutzutage zudem eine Rarität dar. Die Leitliniengruppe sieht die probatorische intravenöse Anwendung auf Basis ihrer klinischen Erfahrung in Einzelfällen und unter Kontrolle der Serumspiegel daher als Ultima Ratio. Wichtig ist auch hier eine engmaschige Betreuung der Patient\*innen entsprechend dem Standard einer pädiatrischen-intensivmedizinischen Überwachung, um die Wirksamkeit zu evaluieren und die Dosis gegebenenfalls anzupassen. Die Rationale für die Verwendung von Theophyllin als Ultima Ratio ist es, einen weiteren Wirkmechanismus anzuwenden, wenn das



Ausschöpfen der anderen Optionen nicht zu einer zufriedenstellenden Verbesserung der Symptome geführt hat. Risiko für unerwünschte Wirkungen von Theophyllin wird von den pädiatrischen Fachgesellschaften bei Kindern und Jugendlichen als geringer eingeschätzt als bei Erwachsenen, weil Kinder und Jugendliche weniger Komorbiditäten haben und weniger Begleitmedikation erhalten.

**Evidenzbeschreibung**

Neben dem Cochrane-Review von Travers et al. [268], dessen Ergebnisse bereits im Kapitel 8.8.6 Intravenöse kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika zitiert sind, wurde ein weiterer Cochrane-Review zur Anwendung von Aminophyllin in der strukturierten Recherche identifiziert [286]. Mitra et al. untersuchten Kinder mit schwerem Asthmaanfall, die zusätzlich zu SABA und oder Corticosteroiden Aminophyllin oder Placebo erhielten. Während sich nach sechs bis acht Stunden die Symptome durch die Intervention reduzierten (SMD -0,42 (95% KI -0,70; -0,14); I<sup>2</sup> = 0%, 2 Studien, n = 215), war nach 24 Stunden kein Unterschied mehr im Gruppenvergleich erkennbar. Das Risiko für Erbrechen war in der mit Aminophyllin behandelten Gruppe höher als in der Placebogruppe (51/151 vs. 13/154; RR 3,59 (95% KI 2,15; 6,33); I<sup>2</sup> = 0%, 5 Studien, n = 305). [286]

**8.8.8 Sauerstofftherapie**

**Rationale**


Die Leitliniengruppe entscheidet sich auf Basis ihrer klinischen Erfahrung, und auch nach Sichtung internationaler Leitlinien, für Kinder und Jugendliche in einer Asthma-Akutsituation die Sauerstoffgabe mit dem Zielbereich einer Sättigung von > 94% zu empfehlen (siehe Tabelle 13).

Zu den Modalitäten der Sauerstofftherapie bei sich nicht bessernder Tachypnoe (z. B. High Flow Nasal Cannula und NIV) wird auf die S2k-Leitlinie "Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004)) [272] und die S3-Leitlinie "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021)) [273] verwiesen.

**Evidenzbeschreibung**

Zur Anwendung der Sauerstofftherapie bei einem Asthmaanfall wurde kein Cochrane-Review identifiziert. Es erfolgte eine zusätzliche Sichtung internationaler Leitlinien [16,287]. Die empfohlene Sauerstoff-Zielsättigung entspricht daher einem Expert\*innenkonsens.

**8.8.9 Antibiotika**

Empfehlung	
<p><b>8-3   KINDER UND JUGENDLICHE   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Ohne hinreichende Belege für eine bakterielle Infektion sollen Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen nicht bei der Behandlung des Asthmaanfalls eingesetzt werden.</p>	

**Rationale**

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagekraft und Qualität der identifizierten Evidenz als deutlich eingeschränkt ein. Sie sieht in den vorliegenden Daten keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Antibiotika bei Patient\*innen mit einem akuten Asthmaanfall ohne bakterielle Infektion. Die Studien, deren Selektionskriterien eine Einschätzung ermöglicht hätten, untersuchten keine klinisch relevanten Endpunkte. Insbesondere der nicht plausible Vorteil von Antibiotika bei Fehlen einer bakteriellen Infektion sowie das Prinzip des antibiotic stewardship begründen den starken Empfehlungsgrad. Antibiotika werden erfahrungsgemäß häufig unnötig zur Behandlung des Asthmaanfalls eingesetzt. Hier wird ein relevantes Versorgungsproblem gesehen. Ein Asthmaanfall bildet keine eigenständige Indikation für die Anwendung von Antibiotika. Nur wenn eine bakterielle Infektion zugrunde liegt, ist der Einsatz aus Sicht der Leitliniengruppe angemessen. Die Empfehlung bezieht sich auf Kinder mit diagnostiziertem Asthma und nicht auf Kleinkinder mit asthmaähnlichen Symptomen.



### Evidenzbeschreibung

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Antibiotika bei einem akuten Asthmaanfall untersuchte [275]. Von den sechs Primärstudien hatten fünf Patient\*innen ausgeschlossen, bei denen eine bakterielle Infektion vermutet wurde. Die Schweregrade des Asthmaanfalls und die angewandten Antibiotika unterschieden sich zwischen den eingeschlossenen Primärstudien. Selten wurden klinisch relevante Endpunkte untersucht. In drei Studien wurden Kinder eingeschlossen. Eine dieser Studien prüfte den Einfluss auf einen klinisch relevanten Endpunkt – die Symptome. Hier wurden allerdings auch Patient\*innen mit Verdacht auf bakterielle Infektionen eingeschlossen. Es ergaben sich Hinweise, dass symptomfreie Tage häufiger in der Interventionsgruppe auftraten als in der Kontrollgruppe, die die Standardtherapie erhielt. Die Aussagekraft des Ergebnisses ist durch die fehlende Verblindung, die Fallzahl (n = 40) und die Selektion der Patient\*innen deutlich eingeschränkt. [275]

Das Risiko für unerwünschte (2/20 vs. 3/24; OR 0,78 (95% KI 0,12; 5,18); 1 Studie) und schwere unerwünschte Wirkungen (RD 0/18 vs. 0/22; RD 0,0 (95% KI -0,09; 0,09); 1 Studie) unterschied sich in einer Metaanalyse nicht signifikant zwischen den Gruppen. [275]

## 8.9 Betreuung nach einem Asthmaanfall

Nach der Akutversorgung oder der (intensiv-)stationären Behandlung ist neben der Nachsorge die Prävention eines weiteren Asthmaanfalls entscheidend. Tabelle 16 listet die einzelnen Maßnahmen durch den Primärversorgenden auf. Die Evidenzgrundlage und die Begründung für die einzelnen Maßnahmen sind in den jeweiligen Kapiteln dargestellt. Darüber hinaus können auch die Inhalte der Kapitel 6.4 Atemphysiotherapie und 6.6 Psychosoziale Aspekte eine Bedeutung haben.

**Tabelle 16: Betreuung nach einem Asthmaanfall**

### Betreuung nach einem Asthmaanfall

- Risikofaktoren für Verschlechterung der Asthmakontrolle identifizieren (siehe Kapitel 2.11 Klassifikation des Asthmas: Asthmakontrolle und 2.12 Monitoring);
- Asthmaaktionsplan aushändigen bzw. überarbeiten (siehe Kapitel 6.1 Selbsthilfemaßnahmen und Asthma-Aktionsplan);
- Schulung bzw. Nachschulung anregen (siehe Kapitel 6.1 Selbsthilfemaßnahmen);
- Notwendigkeit einer Intensivierung der Langzeittherapie prüfen (siehe Kapitel 4.5.1 Therapieintensivierung);
- Indikation zu einer Rehabilitation prüfen (siehe Kapitel 11.1 Indikation zur pneumologischen Rehabilitation).

## 9 Asthma in der Schwangerschaft

### 9.1 Schwangerschaftsplanung

#### Empfehlung

**9-1 | k | bestätigt 2024**

Primärversorgende sollen Patientinnen im gebärfähigen Alter präkonzeptionell über die Wichtigkeit einer guten Asthmakontrolle bei Eintritt in die Schwangerschaft beraten.



#### Rationale

Während der Schwangerschaft treten verschiedene physiologische Veränderungen ein, die den Verlauf des Asthmas beeinflussen können. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist es vorteilhaft, wenn Patientinnen präkonzeptionell stabil medikamentös eingestellt sind. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe das Thema Schwangerschaft mit allen Patientinnen mit Asthma im gebärfähigen Alter zu besprechen und die Wichtigkeit einer guten Asthmakontrolle bei Eintritt in die Schwangerschaft und während des Schwangerschaftsverlaufes zu erläutern. Primärversorgende bezeichnet an dieser Stelle Fachärzt\*innen für Allgemeinmedizin, hausärztlich tätige Internist\*innen, Pneumolog\*innen oder Gynäkolog\*innen. Die Empfehlung beschreibt gute klinische Praxis. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht. Insbesondere die Stärkung der Patientenautonomie durch Information begründet den starken Empfehlungsgrad.

Zur Unterstützung können nicht-medikamentöse Maßnahmen, darunter insbesondere Schulungen, angeboten werden, um das Selbstmanagement der Patientinnen gezielt zu fördern (siehe Kapitel 6 Nicht-medikamentöse Therapie).

Bei Patientinnen mit Asthma in der Schwangerschaft beobachtet die Leitliniengruppe eine zunehmende Sorge vor einer Allergieentwicklung bei den Kindern. Sie hält es nicht für hilfreich, besondere Diäten einzuhalten und verweist auf die S3-Leitlinie Allergieprävention ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016)) [17].

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einem Expert\*innenkonsens und entspricht der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

#### Patienteninformation

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patient\*innen wurde das Patientenblatt „Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)).

### 9.2 Therapie in der Schwangerschaft

#### Empfehlung

**9-2 | e | bestätigt 2024**

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



**9-3 | e | bestätigt 2024**

Frauen in der Schwangerschaft mit unzureichender Asthmakontrolle sollen vom Pneumologen/von der Pneumologin und Gynäkologen/Gynäkologin gemeinsam in enger Abstimmung betreut werden.



## Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz als unsicher ein. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass die medikamentöse Therapie, die zum Erhalt der Asthmakontrolle notwendig wäre, häufig von den Patientinnen oder Ärzt\*innen aus Angst vor unerwünschten Wirkungen reduziert oder abgesetzt wird. Die Reduktion bzw. das Absetzen der Medikation birgt das Risiko der Verschlechterung der Asthmakontrolle. Die daraus resultierende Gefahr für den Schwangerschaftsverlauf für Mutter und Kind wird, basierend auf den verfügbaren Daten, als schwerwiegender eingeschätzt als die, die von den potenziellen unerwünschten Wirkungen der Medikamente ausgeht. Diese Abwägung begründet den starken Empfehlungsgrad.

Verschlechtert sich die Asthmakontrolle während der Schwangerschaft oder ist sie unzureichend, empfiehlt die Leitliniengruppe mit starkem Empfehlungsgrad in Empfehlung 9-3 eine gemeinsame Betreuung der Patientinnen durch Gynäkolog\*innen und Pneumolog\*innen. Das ermöglicht eine intensive Aufklärung und Betreuung der Patientinnen und dadurch die Reduktion ihrer Ängste. Ein Schadenspotenzial sieht die Leitliniengruppe nicht.

Zur Risikoeinschätzung der medikamentösen Therapie des Asthmas (siehe Abbildung 4) in der Schwangerschaft wird auf das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) verwiesen. Hier werden neben Studiendaten auch Pharmakovigilanzdaten analysiert.

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen basieren auf einem Expert\*innenkonsens und entsprechen der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion wurde zudem ein Cochrane-Review identifiziert [288], welches medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen bei Patientinnen mit Asthma in der Schwangerschaft evaluierte. Bezüglich der Sicherheit der Asthma-Medikamente in der Schwangerschaft wurde zudem die Datenbank der Embryonaltoxikologie der Charité konsultiert.

## Evidenzbeschreibung

Ein Cochrane-Review fasst randomisierte kontrollierte Studien zu folgenden medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen bei Patientinnen mit Asthma in der Schwangerschaft zusammen [288]: ICS in verschiedenen Versorgungssituationen und mit verschiedenen Vergleichsinterventionen, FeNO-basiertes Management, durch Pharmazeut\*innen geleitete multidisziplinäre Versorgung, Progressive Muskelrelaxation [288].

In drei eingeschlossenen Primärstudien wurde die Anwendung von ICS als Zusatz zur Standardtherapie im Vergleich zur Standardtherapie allein untersucht. Der Endpunkt Risiko für Exazerbationen wurde lediglich in zwei Studien betrachtet, die aufgrund der Heterogenität nicht gepoolt wurden. In beiden Studien ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In einer weiteren Studie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Spontanabort oder Frühgeburt. [288]

Eine Primärstudie untersuchte den Einfluss eines FeNO-basierten Managements des Asthmas im Vergleich zur Routineversorgung. Patientinnen, deren Therapieanpassung FeNO-basiert erfolgte, hatten ein geringeres Risiko für Exazerbationen als die Vergleichsgruppe (28/111 (25,2%) vs. 45/109 (41,3%)) RR 0,61 (95% KI 0,41; 0,90). In beiden Gruppen gab es jeweils eine Totgeburt. Das Risiko für Frühgeburten oder geringes Geburtsgewicht unterschied sich nicht signifikant im Vergleich der Gruppen. [288]

Eine Primärstudie evaluierte die durch Pharmazeut\*innen geleitete multidisziplinäre Versorgung gegenüber einem Standard-Management. Für die Mütter ergaben sich Hinweise auf eine verbesserte Asthmakontrolle nach 6 Monaten. Bei den Föten/Neugeborenen zeigten sich keine Unterschiede im Gruppenvergleich hinsichtlich der Einweisung in eine neonatale Intensivstation (3/29 vs. 2/29), Frühgeburt, Geburtsgewicht und Apgar-Werte nach 1 und 5 Minuten. [288]

### 9.3 Asthma und Geburt

#### Empfehlung

9-4 | k | bestätigt 2024

Asthma ist keine primäre Indikation für eine Sectio und soll nicht als Begründung für diese herangezogen werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert und auf Basis ihrer klinischen Erfahrung eine starke Negativ-Empfehlung für Asthma als eine primäre Indikation für eine Sectio aus. Sie sieht im klinischen Alltag häufig, dass bei Patientinnen mit Asthma die Indikation zu einer primären Sectio gestellt wird. Als Ursache wird die Angst vor Asthmaanfällen während der Geburt vermutet. Aus Sicht der Leitliniengruppe ist diese Angst jedoch unbegründet. Einen Schutz vor Asthmaanfällen bietet neben der während der Geburt angewandten Langzeittherapie auch die endogene Cortisolproduktion. Gleichzeitig sind Kaiserschnitte als invasive Eingriffe mit zusätzlichen Risiken verbunden. Diese Erwägungen begründen den starken Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung basiert auf einem Expert\*innenkonsens und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe.

#### Weiterführende Informationen: Links zu thematisch zugehörigen Leitlinien

Für weitere Informationen wird auf folgende Leitlinien verwiesen:

- S3-Leitlinie "Die vaginale Geburt am Termin" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-083](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-083)) [289];
- S3-Leitlinie "Sectio caesarea" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-084](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-084)) [290];
- S2k-Leitlinie "Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-018](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-018)) [291];
- S2k-Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-063](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-063)) [292];
- S2k-Leitlinie "Prävention und Therapie der Frühgeburt" ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-025](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-025)) [293].

### 9.4 Asthma und Stillen

Zur Risikoeinschätzung der medikamentösen Therapie des Asthmas (siehe Abbildung 4) in der Stillzeit wird auf das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) verwiesen. Die Leitliniengruppe befürwortet das Stillen im Sinne der Allergieprävention und verweist dazu auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie Allergieprävention ([register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016)) [17].

### 9.5 Asthmaanfall in der Schwangerschaft

#### Empfehlung

9-5 | k | modifiziert 2023

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.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe formuliert auf Basis ihrer klinischen Erfahrung und analog der Ausführungen der S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen [271] eine starke Empfehlung zugunsten einer frühzeitigen Sauerstofftherapie bei schwangeren Patientinnen mit Asthma. Nach Ansicht der Autor\*innen der S3-Leitlinie sollte die Behandlung von Schwangeren inkl. solchen mit Asthma auf denselben Sauerstoffzielwerten basieren, von denen angenommen wird, dass sie bei anderen erwachsenen Patientengruppen auch angemessen sind. Aus diesem Grund wurde auch die Empfehlung 9-5 entsprechend modifiziert.

Ein Asthmaanfall in der Schwangerschaft stellt ein Risiko für Mutter und Kind dar. Die verminderte Sauerstoffkonzentration hat dabei eine besondere Bedeutung, weshalb es sinnvoll ist, dass Patientinnen in der Schwangerschaft auch bei leichteren Asthmaanfällen zeitnah einen Arzt aufsuchen. Die Gabe von Sauerstoff ist aus Sicht der Leitliniengruppe bereits indiziert, bevor die Sauerstoffsättigung auf unter 92% gesunken ist. Die ausreichende Versorgung des Ungeborenen soll sichergestellt werden. Bezüglich einzelner medikamentöser Maßnahmen (siehe Kapitel 7 Asthmaanfall bei Erwachsenen) wird auch hier auf [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) verwiesen. Die Indikationen zur stationären Einweisung sind in Empfehlung 13-11 im Kapitel 13.4 Einweisung in ein Krankenhaus lokalisiert.

### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung beruht insbesondere auf einem Expert\*innenkonsens und wird erfahrungsbasiert begründet. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur Vorversion konnte zudem ein Cochrane-Review [288] identifiziert werden, welcher jedoch nicht für die Empfehlungsformulierung herangezogen wurde (abweichende PICO).

### Evidenzbeschreibung

Im Cochrane-Review von Bain et al. [288] wurden Primärstudien zu inhaliertem Magnesiumsulfat und intravenösem Theophyllin für die Therapie des akuten Asthmaanfalls zusammengefasst:

Die Kombination aus Magnesiumsulfat und Salbutamol reduzierte im Vergleich zu Salbutamol allein bei einem akuten Asthmaanfall die Häufigkeit von erneuten Asthmaanfällen bis zur Geburt (0,4 (SD 0,57) vs. 3,2 (SD 0,98); MD -2,80 (95% KI -3,21; -2,39); n = 60, 1 Studie). Unerwünschte Effekte wurden als Endpunkt nicht untersucht. Die eingeschlossene Primärstudie wies in fünf der sechs Kategorien des Risk-of-Bias-Tools ein unklares Verzerrungsrisiko auf. [288]

Die intravenöse Applikation von Theophyllin und Methylprednisolon erbrachte bei 65 Patientinnen im Vergleich zu Methylprednisolon i.v. keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte Abbruch der Intervention wegen unerwünschten Wirkungen oder Dauer der Hospitalisierung. Die Endpunkte Exazerbationen oder Inanspruchnahme einer Notaufnahme wurden nicht untersucht. In keiner der beiden Gruppen wurden Totgeburten, neonatale Todesfälle oder Frühgeburten berichtet. Die eingeschlossene Primärstudie wies Limitationen hinsichtlich der Randomisierung und Verblindung auf. [288]

## 10 Asthma mit Arbeitsplatzbezug

### 10.1 Diagnostik

In den folgenden Abschnitten werden Patient\*innen adressiert, bei denen durch die Exposition am Arbeitsplatz erstmals ein Asthma aufgetreten ist und solche mit bekanntem Asthma, bei denen sich die Asthmakontrolle durch die Exposition am Arbeitsplatz verschlechtert hat. Die allgemeine Diagnostik des Asthmas ist im Kapitel 2 Diagnostik und Monitoring dargestellt.

Empfehlung	
<b>10-1   k   bestätigt 2024</b> Bei Verdacht auf ein Asthma mit Arbeitsplatzbezug soll eine Arbeitsanamnese erhoben werden (siehe Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese).	↑↑↑
<b>10-2   k   bestätigt 2024</b> Bei positiver Arbeitsanamnese soll zur weiteren Abklärung eine Überweisung zum Arbeitsmediziner bzw. zur Arbeitsmedizinerin oder Pneumologen bzw. Pneumologin erfolgen.	↑↑↑

#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht basierend auf ihren klinischen Erfahrungen starke Empfehlungen für die beschriebenen diagnostischen Maßnahmen aus. Die arbeitsplatzbezogene Anamnese kann mit Hilfe des Dokumentationsbogens (siehe Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese) erfolgen. Erhärtet sich hierbei der Verdacht auf ein Asthma mit Arbeitsplatzbezug, empfiehlt die Leitliniengruppe eine weitere Abklärung durch Fachärzt\*innen für Arbeitsmedizin oder Fachärzt\*innen für Pneumologie. Der begründete Verdacht auf eine Berufserkrankung ist meldepflichtig (siehe Kapitel 10.4 Rechtliche Aspekte).

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expert\*innenkonsens. Die Möglichkeiten der weitergehenden Diagnostik des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug (Tabelle 17) beruhen auf der klinischen Einschätzung der Leitlinienautor\*innen.

**Tabelle 17: Weitergehende Diagnostik des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug**

Möglichkeiten der weitergehenden Diagnostik des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug
Zwei unspezifische Provokationstests mit gleicher Methodik zum Vergleich der Ausprägung der bronchialen Überempfindlichkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ nach mindestens 2 Wochen relevanter Exposition möglichst am Ende einer Arbeitswoche</li> <li>■ nach mindestens 2 Wochen ohne relevante Exposition</li> </ul>
Serielle Lungenfunktionsmessungen mindestens viermal täglich über mindestens 4 Wochen mit Führen eines Tagebuchs: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2 Wochen mit Arbeitsexposition</li> <li>■ 2 Wochen ohne Arbeitsexposition</li> </ul>
Spezifischer Provokationstest unter Laborbedingungen

Ziel von zwei unspezifischen Provokationstests ist die Feststellung einer Änderung der Ausprägung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität. Wichtig ist dabei, die Methodik beizubehalten und Störfaktoren wie Infekte, saisonale Sensibilisierungen und Witterung zu berücksichtigen. Führt die berufliche Exposition zu keiner Änderung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität, erachtet die Leitliniengruppe einen Arbeitsplatzbezug des Asthmas als eher unwahrscheinlich.

Darüber hinaus ist eine serielle Lungenfunktionsmessung durch die Patientin oder den Patienten mit vier Dreifachmessungen pro Tag über mindestens vier Wochen mit ungefähr gleicher Anzahl von Tagen mit und ohne Exposition möglich. Ergänzt werden die Messungen durch ein Tagebuch mit Angaben zu beruflichen Tätigkeiten und Exposi-



tionen, Medikamentenverbrauch und klinischen Symptomen. Die serielle Lungenfunktionsmessung ist nur anwendbar, wenn die Patient\*innen sich noch am Arbeitsplatz befinden, bzw. eine Re-Exposition möglich ist. Es gibt Fälle, in denen dies – z. B. aufgrund von Kündigung – nicht möglich ist. Zudem kann die fehlende Bereitschaft der Patient\*innen zur regelmäßigen Erfassung der Werte der Untersuchung entgegenstehen. Treten diese Limitationen auf, ist zur Sicherung der Diagnose eine spezifische Provokation unter Laborbedingungen möglich. Es wird auf das Kapitel 2.6 Allergiediagnostik verwiesen.

## 10.2 Berufswahl

### Empfehlung

**10-3 | k | bestätigt 2024**

Bei Jugendlichen mit Asthma soll die anstehende Berufswahl thematisiert werden.



### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht konsensbasiert eine starke Empfehlung zur Thematisierung der Berufswahl bei Jugendlichen aus. Ziel ist es, Patient\*innen und ihre Angehörigen bei der Berufswahl dafür zu sensibilisieren, dass es Berufe gibt, die weniger geeignet für Patient\*innen mit Asthma sind. Die Leitliniengruppe verweist dazu auf die unterstützenden Materialien der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) [294] ([www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Praxis/A79.html](http://www.baua.de/DE/Angebote/Publicationen/Praxis/A79.html)) und der GPA [295] ([www.gpau.de/eltern-kinderinfos/elternratgeber/#c4152](http://www.gpau.de/eltern-kinderinfos/elternratgeber/#c4152)). Die Leitliniengruppe sieht in dieser Empfehlung einen großen Nutzen; einen Schaden sieht sie in der Thematisierung nicht.

### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung beruht auf einem Expert\*innenkonsens.

## 10.3 Therapie

### Empfehlung

**10-4 | k | bestätigt 2024**

Vor einer Empfehlung zur Aufgabe der Berufstätigkeit bzw. zum Berufswechsel soll eine ausreichende Sicherung der Diagnose durch Spezialisten (Pneumolog\*innen, Arbeitsmediziner\*innen) inklusive Befunddokumentation mit und ohne Arbeitsplatzexposition erfolgen.



### Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt konsensbasiert, diese gegebenenfalls weitreichende Empfehlung situationsbezogen und nicht übereilt zu treffen. Im Versorgungsalltag erkennt die Leitliniengruppe zwei Problemsituationen: Einerseits wird aus Vorsicht häufig zu einem zu frühen Zeitpunkt die Arbeitsunfähigkeit attestiert, bzw. zur Kündigung geraten, ohne dass die Diagnose hinreichend gesichert und dokumentiert ist. Eine Diagnostik im Nachgang und bei fehlender Exposition ist schwer durchführbar. Im Gegensatz dazu gibt es auch Patient\*innen, die wegen des nicht gut kontrollierten Asthmas eine komplexe, hochdosierte medikamentöse Therapie erhalten, obwohl sie durch eine Expositionsvermeidung deutliche Vorteile hätten. Ein Schadenspotenzial in der Umsetzung der Empfehlung sieht die Leitliniengruppe nicht. Der große Nutzen für Betroffene im Hinblick auf ihre berufliche Zukunft begründet den starken Empfehlungsgrad.

Die Therapie des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug erfolgt entsprechend dem Stufenschema (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie).

### Empfehlungsgrundlage

Diese Empfehlung beruht insbesondere auf einem Expert\*innenkonsens. In der strukturierten Recherche zur Vorversion wurde zudem ein Cochrane-Review identifiziert, das die Wirksamkeit von Arbeitsplatzinterventionen bei Patient\*innen mit berufsbedingtem Asthma untersucht [296]. In der themenübergreifenden systematischen Recherche für die aktuelle Version konnte ein Update dieses Cochrane-Reviews identifiziert werden [297]. Aufgrund der abweichenden PICO werden diese Reviews nicht direkt zur Empfehlungsformulierung herangezogen, jedoch zur Information dargestellt.

### Evidenzbeschreibung

Groene et al. [296] schlossen in ihrem Cochrane-Review kontrollierte Vorher-Nachher-Studien ein, in denen die Exposition beibehalten, verringert oder beendet wurde. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Patient\*innen eine Abwesenheit von Symptomen berichteten, war in der Gruppe, der nicht mehr exponierten im Vergleich zu exponierten Patient\*innen (155/324 vs. 0/138; RR 21,42 (95% KI 7,20; 63,77);  $I^2 = 0\%$ , 6 Studien,  $n = 462$ ) und im Vergleich zu Patient\*innen mit reduzierter Exposition (83/190 vs. 0/67; RR 39,16 (95% KI 7,21; 212,83);  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 257$ , 3 Studien) größer. Die Beendigung der Exposition erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Symptome im Vergleich zur Reduktion der Exposition und im Vergleich zum Beibehalten der Exposition. Die Autor\*innen des Cochrane-Reviews bewerteten die Datenqualität für alle untersuchten Endpunkte als sehr gering. [296]

Im Update-Review von Henneberger et al. [297] konnten fünf weitere Studien inkludiert werden. In dieser Untersuchung bestätigten sich die Ergebnisse der Vorversion: die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Patient\*innen eine Abwesenheit von Symptomen berichteten, war in der Gruppe, der nicht mehr exponierten im Vergleich zu exponierten Patient\*innen (269/1000 vs. 56/1999; RR 4,80 (95% KI 1,67; 13,86),  $I^2 = 66,89\%$ ,  $n = 641$ , 9 Studien, Aussagesicherheit sehr niedrig) und im Vergleich zu Patient\*innen mit reduzierter Exposition (95/1000 vs. 36/1000; RR 2,65 (95% KI 1,24; 5,68),  $I^2 = 0\%$ ,  $n = 334$ , 7 Studien, Aussagesicherheit sehr niedrig) größer. Auch in der aktualisierten Version erhöhte die Beendigung der Exposition die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Symptome im Vergleich zum Beibehalten der Exposition (351/1000 vs. 142/1000; RR 2,47 (95% KI 1,26; 4,84),  $I^2 = 67,37\%$ ,  $n = 435$ , 9 Studien, Aussagesicherheit sehr niedrig).

Im Gegensatz zur Vorversion des Cochrane-Reviews zeigte sich jedoch in der aktuellen Version keine Verbesserung der Symptome bei Beendigung der Exposition im Vergleich zur Reduktion der Exposition (931/1999 vs. 839/1000; RR 1,11 (95% KI 0,84; 1,47);  $I^2 = 60,62\%$ ,  $n = 140$ , 5 Studien, Aussagesicherheit sehr niedrig). [297]

## 10.4 Rechtliche Aspekte

Auf den Internetseiten der Gesetzlichen Unfallversicherung [www.dguv.de](http://www.dguv.de) können die Informationen zu Asthma als Berufskrankheit entnommen werden.

## 11 Rehabilitation

### 11.1 Indikation zur pneumologischen Rehabilitation

#### Empfehlung

##### 11-1 | e/k | bestätigt 2024

Patient\*innen mit Asthma soll eine pneumologische Rehabilitation angeboten werden, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die die Möglichkeiten von normalen Aktivitäten bzw. der Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern. Dies gilt insbesondere bei folgenden Konstellationen:

- persistierende asthmatische Beschwerden bzw. fehlende Asthmakontrolle;
- fixierte Obstruktion mit entsprechender Symptomatik;
- Gefährdung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit, eines geeigneten und angemessenen Schulabschlusses bzw. einer Berufsausbildung;
- drohende Pflege- und Hilfsbedürftigkeit;
- Notwendigkeit von nicht-medikamentösen Therapieverfahren, wenn diese ambulant nicht im erforderlichen Ausmaß erfolgen können, z. B. Schulung, Atemphysiotherapie, Physiotherapie, medizinische Trainingstherapie, Tabakentwöhnung, psychotherapeutische Hilfen, Allergen- und Schadstoffkarenz;
- Faktoren im Bereich des familiär-sozialen Umfeldes, die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen und im Rahmen eines multiprofessionellen Rehabilitationssettings bearbeitet werden können;
- Komorbiditäten, die einen multiprofessionellen Therapieansatz benötigen, der ambulant so nicht vorhanden oder umsetzbar ist.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe spricht eine starke Empfehlung zugunsten des Angebotes einer pneumologischen Rehabilitationsmaßnahme aus. Sie zieht dafür die Evidenz zur Wirksamkeit rehabilitativer Maßnahmen heran. In den in Empfehlung 11-1 aufgeführten Konstellationen wird ein mittelfristig erhöhter Betreuungs- bzw. Förderungsbedarf der Selbstmanagementfähigkeiten gesehen, der in der ambulanten Versorgung durch die entsprechenden Berufsgruppen nicht geleistet werden kann. Dabei ist es wichtig, zu bedenken, dass Rehabilitationsmaßnahmen zeitlich aufwendige Maßnahmen darstellen und eine entsprechende Adhärenzbereitschaft bei den Patient\*innen vorliegen muss. Ziel der Rehabilitation ist das Erreichen der funktionellen Gesundheit nach der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Die Leitliniengruppe sieht darin einen großen Nutzen für Patient\*innen mit Asthma; einen potenziellen Schaden durch das Angebot einer Rehabilitation sieht sie nicht. Dies begründet zusammen mit den Hinweisen auf Wirksamkeit der Rehabilitation den starken Empfehlungsgrad.

#### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kriterien für die Indikation zu einer Rehabilitation bei Patient\*innen mit Asthma definieren. Evidenz zur Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation wurde in systematischen Recherchen für die Voraufgaben ermittelt.

## 11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma

### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma insgesamt als sehr niedrig bis niedrig ein. Bisher existierten kaum kontrollierte Studien, die die Effektivität der Rehabilitation speziell für Patient\*innen mit Asthma untersuchten, die ein methodisch hochwertiges Studiendesign mit wenig Risiko für Verzerrung der Ergebnisse aufwiesen (z. B. Randomisierung, genügend große Stichprobe) und die in einem auf die „deutsche Rehabilitation“ übertragbaren Kontext durchgeführt wurden. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma ist für den deutschen Versorgungskontext aus Sicht der Leitliniengruppe durch die Publikation der EPRA-Studie deutlich belastbarer geworden.

Da die in den identifizierten Studien beschriebenen Rehabilitationsmaßnahmen sehr heterogen sind, teilweise nur bedingt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären, und die Aussagekraft und Qualität der Studien meist als sehr niedrig eingeschätzt wurde, sieht die Leitliniengruppe vorerst noch von einer Empfehlungsformulierung ab. Sie verweist jedoch an dieser Stelle auf die Darstellung der Studienlage zur Wirksamkeit der wichtigsten therapeutischen Einzelkomponenten in den Kapiteln 4 Medikamentöse Therapie und 6 Nicht-medikamentöse Therapie. Bei der komplexen Therapiemaßnahme Rehabilitation geht die Leitliniengruppe von einer additiven bzw. synergistischen Effektivität der therapeutischen Einzelkomponenten aus.

### Grundlage

Im Jahr 2008 wurden für die Überarbeitung der 1. Auflage der NVL Asthma in einer Recherche zur Wirksamkeit von pneumologischen Rehabilitationen als Gesamtmaßnahme sechs kontrollierte Studien identifiziert [298–303]. Zur Aktualisierung erfolgte eine systematische Recherche auf Basis von systematischen Übersichtsarbeiten und randomisiert kontrollierten Studien bis April 2019. Hier wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten oder RCTs identifiziert. Im Verlauf des Aktualisierungsprozesses der NVL Asthma für die 4. Auflage wurde die Publikation der zunächst als Protokoll identifizierten EPRA-Studie von den Autor\*innen zur Verfügung gestellt und in die Entscheidungsfindung einbezogen [118,304–306]. Zusätzlich wurde gezielt nach Evaluationen von Rehabilitationsprogrammen im deutschsprachigen Versorgungskontext gesucht. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur aktuellen Version konnte ein Cochrane-Review [307] identifiziert werden, welcher auch einige der für die Vorversion identifizierten Primärstudien inkludierte [118,298,302].

### Evidenzbeschreibung

Eine randomisierte kontrollierte Studie [298], die im Jahr 2005 in Schweden bei 197 Erwachsenen mit Asthma die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage untersuchte, fand keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe, die eine stationäre Rehabilitation erhielt und einer vom Hausarzt bzw. von der Hausärztin weiterbetreuten Vergleichsgruppe, wobei in der Studiengruppe die Behandlungstage in der Reha als „Arbeitsunfähigkeitstage“ gerechnet wurden (kumulative Anzahl in der Intervention Median: 127, IQR: 69;271 vs. Kontrolle Median: 171; IQR: 60;340; n = 175). In Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise für eine Verringerung der Arbeitsunfähigkeitstage bei Patient\*innen, die zum Zeitpunkt der Rehabilitationsmaßnahme nicht geraucht haben (kumulative Anzahl in der Intervention Median: 68, IQR: 13;142 vs. Kontrolle Median: 168; IQR: 32;583; n = 88) und bei denen das Asthma bereits vor Studienbeginn ärztlich diagnostiziert war (kumulative Anzahl in der Intervention Median: 88, IQR: 25;396 vs. Kontrolle Median: 413; IQR: 52;701; n = 97). [298] Die Aussagekraft der Ergebnisse wird dadurch limitiert, dass die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde, keine Effektschätzer mit Konfidenzintervallen berichtet wurden und nicht alle randomisierten Patient\*innen in die Ergebnisauswertung einbezogen wurden. Zudem wurden die Rehabilitationspatient\*innen bis zu einem Jahr nachbetreut.

Die ESTAR-Studie wurde im deutschen Versorgungskontext bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt und wird daher – auch wenn nicht randomisiert wurde – als für Kinder und Jugendliche bestverfügbare, hinweisgebende Evidenz herangezogen. In der multizentrischen, nichtrandomisierten kontrollierten Studie wurden Lungenfunktionsdaten, Schulfehlitage, Fähigkeiten zum Krankheitsmanagement sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma nach einer stationären Rehabilitation untersucht und mit einer Kontrollgruppe von Kindern und Jugendlichen verglichen, die vom Hausarzt bzw. von der Hausärztin weiterbetreut wurden. Dazu wurden zwei Publikationen identifiziert. [300,301]

Bauer et al. präsentieren die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen mit Asthma eines Schweregrades 3 und 4 im Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der Gruppen [300]. Zwölf Monate nach der Intervention fanden sich bei beiden Gruppen Verbesserungen für die Zielparameter Schulfehltag, Krankheitsmanagement und Lebensqualität, wobei bei der Interventionsgruppe im Vergleich eine stärkere Verbesserung auftrat. Diese Ergebnisse sind aufgrund der Ausgangsunterschiede der Gruppen mit Vorsicht zu interpretieren, zudem ist ihre klinische Relevanz wegen der nicht besonders ausgeprägten Effektgrößen fraglich. [300]

Warschburger et al. untersuchten im Rahmen derselben Studie die Lebensqualität zusätzlich für die Schweregrade 1 und 2 und fanden ähnliche Ergebnisse. Die zu Beginn der Studien niedrigere Lebensqualität der Interventionsgruppe glich sich nach der Intervention denen der Kontrollgruppe an [301]. Hier müssen dieselben Einschränkungen wie bei Bauer et al. [300] beachtet werden.

Studien, die nur bedingt auf den deutschen Kontext übertragbar sind [299] oder die Patient\*innen mit Asthma und COPD gemeinsam untersuchten, ohne differenzierte asthmaspezifische Auswertungen vorzunehmen [302,303], können nicht in die Evidenzsynthese einbezogen werden.

In der systematischen Recherche wurde das Protokoll zur EPRA-Studie identifiziert [304]. Diese randomisiert kontrollierte Studie mit Wartegruppensdesign untersuchte die stationäre Rehabilitation als Gesamtmaßnahme im deutschen Versorgungskontext bei Patient\*innen mit nicht kontrolliertem Asthma – definiert als ACT < 20 Punkte. Die Interventionsgruppe begann die Rehabilitation vier Wochen nach Randomisierung, die Kontrollgruppe erst 20 Wochen nach Randomisierung. Die Datenerhebung erfolgte zu Baseline, nach 4, 7 und 20 Wochen. Darüber hinaus wurden die Patient\*innen über 12 Monate nachbeobachtet. Untersucht wurden die Asthmakontrolle als primärer Endpunkt und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angst, Selbstmanagementfähigkeiten etc. als sekundäre Endpunkte. [304]

Zum Zeitpunkt der Recherche lag die Publikation zur EPRA-Studie noch nicht vor. Die Autor\*innen stellten zunächst Konferenz-Abstracts mit ersten Ergebnissen für die Diskussion zur Verfügung [305,306].

Im Verlauf konnten der Publikation der EPRA-Studie [118] folgende Ergebnisse entnommen werden: Es wurden 412 Patient\*innen mit nicht kontrolliertem Asthma eingeschlossen. In der Interventionsgruppe war der mittlere ACT-Wert 3 Monate nach Rehabilitationsende signifikant besser als in der Kontrollgruppe, die zu dem Zeitpunkt noch nicht mit der Rehabilitation begonnen hatte (20,38 (SD 4,47) vs. 15,75 (SD 4,25); adjustierte Mittelwertdifferenz 4,71 Punkte (95% KI 3,99; 5,43)). 12 Monate nach Ende der Rehabilitation errechnete sich über alle Studienteilnehmenden hinweg ein mittlerer ACT-Wert von 19 Punkten (SD 4,5), der damit 3,54 Punkte über dem mittleren Wert am Rehabilitationsbeginn lag. Diese Veränderung wird von den Autor\*innen der Studie als klinisch relevant bewertet. [118]

Ein für die aktuelle Version identifizierter Cochrane-Review [307] bestätigt im Allgemeinen die Wirksamkeit pneumologischer Rehabilitation bei Patient\*innen mit Asthma, berichtet aber auch eher wenig belastbare Resultate. Osadnik et al. sehen mögliche Hinweise für eine Verbesserung körperlicher Leistungsfähigkeit (Aussagesicherheit moderat; nach 12 Monaten: sehr gering), Asthmakontrolle (Aussagesicherheit niedrig) und Lebensqualität (SGRQ: moderat; nach 12 Monaten: sehr niedrig; AQLQ: sehr niedrig; nach 12 Monaten: sehr niedrig) nach Beendigung der Rehabilitationsmaßnahme. Die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz wird von den Autor\*innen des Reviews als sehr unsicher eingeschätzt.

## 12 Komplementäre und alternative Therapie

### 12.1 Kommunikation zu alternativen und komplementären Verfahren

#### Empfehlung

##### 12-1 | e | bestätigt 2024

Patient\*innen sollen gefragt werden, ob sie für die Behandlung des Asthmas alternative oder komplementäre Verfahren anwenden und gegebenenfalls über damit einhergehende Risiken aufgeklärt werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zu alternativen oder komplementären Verfahren insgesamt als sehr unsicher und teilweise auch widersprüchlich ein und zieht diese nicht für die Empfehlungsformulierung heran. Da sie jedoch bei Patient\*innen mit Asthma den Wunsch nach Beratung zu alternativen und komplementären Therapien beobachtet, spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert und auf Basis ihrer klinischen Erfahrung eine starke Empfehlung aus. Die Aufklärung stärkt zudem die Autonomie der Betroffenen. Während komplementäre Therapien die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie ergänzen, ist das Ziel alternativer Therapien häufig, diese zu ersetzen. Das Ersetzen der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie birgt die Gefahr, dass sich die Asthmakontrolle verschlechtert. Bei einer parallelen Anwendung besteht das Risiko, dass Wechselwirkungen und Anwendungsfehler auftreten.

Der Fokus der Empfehlung liegt auf der Kommunikation zu alternativen und komplementären Verfahren zwischen Ärztin\*innen und Patient\*in bzw. Eltern. Eine von der Leitliniengruppe eingebrachte Querschnittstudie weist auf dieses Versorgungsproblem hin: 147 Kinder und Jugendliche mit Asthma bzw. deren Eltern wurden zu komplementären und alternativen Therapien befragt. 23,8% (n = 35) der befragten Familien nutzen komplementäre oder alternative Verfahren. Lediglich 54% von diesen (n = 19) haben darüber mit dem behandelnden Pädiaater bzw. der behandelnden Pädiaaterin gesprochen. [308]

#### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung beruht neben der klinischer Erfahrung auf den Ergebnissen der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [309–320]. Diese werden in den folgenden Abschnitten beschrieben (siehe Kapitel 12.2 Maßnahmen).

### 12.2 Maßnahmen

#### Empfehlung

##### 12-2 | e | bestätigt 2024

Akupunktur, Homöopathie und Hypnose sollen zur Behandlung des Asthmas nicht empfohlen werden.



#### Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur, Homöopathie und Hypnose insgesamt als sehr niedrig und teilweise auch widersprüchlich ein. Da sie zudem ein Schadenspotenzial darin sieht, dass die Adhärenz zu einer leitliniengerechten Therapie beziehungsweise die Arzneimitteltherapie durch die Einnahme zusätzlicher Substanzen beeinträchtigt werden kann, spricht sie eine starke Negativempfehlung aus.

Aus Sicht der Leitliniengruppe ist die Evidenz für phytotherapeutische Interventionen heterogen und nicht aussagekräftig genug, um eine Empfehlung dafür oder dagegen auszusprechen.

Zudem schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der neu identifizierten Evidenz zu Vitamin D hinsichtlich des Risikos für Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden erforderten als hoch, für Exazerbationen, die eine Behandlung in einer Notaufnahme bzw. im Krankenhaus benötigten als moderat und auch



für die Auswertung des Asthma-Kontroll-Tests (ACT) als moderat ein. Da diese Risiken in der mit Vitamin D behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe nach aktuellen Erkenntnissen weder deutlich erhöht noch erniedrigt waren, auch keine Gruppenunterschiede in der Auswertung des ACT vorlagen und sich auf Basis dieser neuen methodisch hochwertigen Evidenz damit einhergehend eine veränderte Aussage zum Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung oder seiner hydroxylierten Metaboliten im Vergleich zur 4. Auflage der NVL Asthma ergab, entschließt sich die Leitliniengruppe, die in der Vorauflage ausgesprochene Positiv-Empfehlung zugunsten einer Vitamin D-Spiegel-Bestimmung und –substitution zu streichen.

### Empfehlungsgrundlage

In der strukturierten Recherche wurden mehrere Cochrane-Reviews identifiziert, die komplementäre oder alternative Therapien bei Patient\*innen mit Asthma untersuchten [309–311,319,320]. Darüber hinaus wurde geprüft, ob die Cochrane-Reviews, die für die aktuellen Fragestellungen eine Relevanz hatten und die bereits in der 2. Auflage der NVL Asthma zitiert wurden, bereits aktualisiert wurden [313,316,318]. Da dies nicht der Fall war, erfolgte für die Vorversion im März 2019 eine systematische Recherche zu den häufig nachgefragten Themen Akupunktur, Phytotherapie, Homöopathie und Hypnose auf Basis systematischer Übersichtsarbeiten.

In der systematischen Recherche wurden systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur [312–314] und Homöopathie [315,316], nicht jedoch zu Hypnose identifiziert.

In der strukturierten Recherche für die Voraufgabe wurde zudem ein Cochrane-Review gefunden, in dem die Anwendung von Vitamin D im Vergleich zu Placebo bei Patient\*innen mit Asthma untersucht wurde [311]. Nach Ende des Suchzeitraumes für die themenübergreifende systematische Recherche zur aktuellen Version wurde ein Update dieses Cochrane-Reviews [321] identifiziert.

Die Inhalte der Cochrane-Reviews zu anderen Themen [309,310,319,320] sind in den Evidenztabellen im Leitlinienreport der 4. Auflage der NVL Asthma einsehbar [1]. Die Evidenz zu manueller Therapie, Osteopathie und Yoga ist in den Kapiteln Atemphysiotherapie bzw. körperliches Training dargestellt (siehe Kapitel 6 Nicht-medikamentöse Therapie).

### Evidenzbeschreibung: Akupunktur

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur oder Laserakupunktur wurde in einem Cochrane-Reviews jeweils mit einer Scheinintervention bei Patient\*innen mit Asthma verglichen [313]. In neun der eingeschlossenen Primärstudien wurde Nadelakupunktur und in drei Laserakupunktur untersucht. Keine der eingeschlossenen Primärstudien berichtete die Methode der Randomisierung. Darüber hinaus waren die Fallzahlen gering und es wurden keine Intention-to-treat-Analysen durchgeführt. [313]

Für die Nadelakupunktur errechnete sich im Vergleich zur Scheinakupunktur in einer Metaanalyse für den Endpunkt „Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens“ kein Vorteil (21/29 vs. 16/27; RR 1,13 (95% KI 0,51; 2,51);  $I^2 = 74,1\%$ ). Auch für die asthmabezogene Lebensqualität (1 Studie,  $n = 46$ ) und die Symptome (3 Studien,  $n = 111$ ) wurden keine Unterschiede im Vergleich zur Scheinakupunktur in den Primärstudien festgestellt. Lediglich in einer Studie mit 18 Teilnehmenden ergab sich für den Endpunkt Symptome der Hinweis auf einen Vorteil der Nadelakupunktur gegenüber der Scheinakupunktur. Die Symptome wurden in vier Studien auf unterschiedliche Weise erfasst, sodass keine Metaanalyse gerechnet werden konnte. [313]

Patientenrelevante Endpunkte wurden nur bei zwei Primärstudien für Laserakupunktur im Vergleich zu Scheinintervention untersucht. Die Symptome wurden unterschiedlich erfasst, sodass die Ergebnisse nicht gepoolt werden konnten. In einer Studie ( $n = 39$ ) ergab sich kein Unterschied im Vorher-Nachher-Vergleich und in der anderen Studie ( $n = 15$ ) wurde kein Unterschied im Gruppenvergleich errechnet. [313]

In der systematischen Recherche wurden zwei weitere systematische Übersichtsarbeiten [312,314] identifiziert, die nicht in die Evidenzsynthese einbezogen wurden. Die Arbeit von Liu et al. bezog entweder Primärstudien ein, die keine Scheinintervention als Vergleich nutzen oder die keine patientenrelevanten Endpunkte berichteten [312]. Die Arbeit von Zhang et al. erbringt keinen weiteren Erkenntnisgewinn, da hier nur eine Primärstudie eingeschlossen wurde, die mit einer Scheinintervention vergleicht. Diese Studie ist auch im Cochrane-Review zitiert. [313,314]

### Evidenzbeschreibung: Homöopathie

Die Anwendung von Homöopathie als Zusatz zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo bei Patient\*innen mit Asthma wurde in einem Cochrane-Review untersucht [316]. Eingeschlossen wurden sechs randomisiert kontrollierte Studien, zwei mit Kindern, vier mit Erwachsenen. Die Interventionen waren heterogen, sodass keine Metaanalyse gerechnet werden konnte. Die Endpunkte „Symptome“, „Exazerbationen“, „Lebensqualität“ und „unerwünschte

Wirkungen“ wurden jeweils anhand einer Studie mit unterschiedlichen Fallzahlen und Formen der Homöopathie narrativ beschrieben. Es ergaben sich jeweils keine Unterschiede zwischen Intervention und Placebo. Lediglich in einer der identifizierten Primärstudien mit 28 Teilnehmenden wurde durch die Anwendung von Homöopathie eine Verbesserung der Symptome erreicht. [316]

Ein weiterer systematischer Review, dessen Suchzeitraum bis August 2017 reichte, untersuchte die Wirksamkeit von Homöopathie anhand von kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien [315]. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen und Populationen sowie der unterschiedlichen Berichtsqualität der eingeschlossenen Primärstudien war ein Pooling der Ergebnisse nicht möglich. Die Autor\*innen des systematischen Reviews schlussfolgerten, dass die Evidenz für komplexe Homöopathie uneindeutig und für klinische Homöopathie wenig belastbar erschien. Das Verzerrungsrisiko in den Studien war häufig unklar oder hoch und die Patientenzahlen gering. [315]

### Evidenzbeschreibung: Hypnose

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Hypnose bei Patient\*innen mit Asthma untersuchten.

### Evidenzbeschreibung: Phytotherapie

Die Anwendung von Phytotherapie allein oder als Zusatz zur bestehenden Asthmatherapie im Vergleich zu Placebo wurde bei Patient\*innen aller Altersgruppen in einem Cochrane-Review untersucht [318]. In den 27 eingeschlossenen Primärstudien wurden 21 verschiedene Interventionen betrachtet. Die Berichtsqualität der Studien wurde von den Autor\*innen des Cochrane-Review als mangelhaft und das Verzerrungsrisiko häufig als unklar beschrieben, sodass sie schlussfolgerten, dass die subjektiv wahrgenommene Verbesserung der Symptome nicht objektivierbar war und auch durch Mängel in der Verblindung der Studien herbeigeführt gewesen sein kann. [318]

Die Primärstudien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Efeu und Eukalyptus betrachten, wurden von der Leitliniengruppe genauer betrachtet: Die Wirksamkeit von Efeu wurde nur mittels Surrogatparametern in einer sehr kleinen Studie mit 28 Kindern untersucht. In der Interventionsgruppe sind 4 von 28 Patient\*innen ausgeschieden. Unerwünschte Effekte wurden nicht untersucht. [318] Die Wirksamkeit von Eukalyptus wurde in einer sehr kleinen Studie mit 35 erwachsenen Patient\*innen untersucht. 32 Patient\*innen wurden in die Auswertung einbezogen. Es ergaben sich Hinweise, dass durch die Intervention die OCS-Dosis reduziert werden konnte (2,84 mg (95% KI 1,00; 4,68)) und dass sich die Symptome besserten (Dyspnoe-Score: WMD -1,5 (95% KI -0,58; -2,42)). Die Patient\*innen berichteten über gastrointestinale Nebenwirkungen. [318]

Ein von den Autor\*innen eingebrachter RCT [322] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von 600 mg Cineol pro Tag im Vergleich zu Placebo bei 247 erwachsenen Patient\*innen mit Asthma über einen Zeitraum von 6 Monaten. Der primäre, kombinierte Endpunkt bestand aus FEV1, nächtlichen Symptomen und Lebensqualität (AQLQ). Die mittlere Verbesserung der FEV1 betrug 0,31l in der Interventions- und 0,20l in der Placebogruppe. Die nächtlichen Symptome waren in der Placebogruppe ausgeprägter (Symptomscore 3,1 ( $\pm$ 3,8) vs. 5,2 ( $\pm$ 8,1)) und die asthmarelevante Lebensqualität AQLQ war in der Interventionsgruppe besser als in der Placebogruppe 5,2 ( $\pm$ 8,1) vs. 2,6 ( $\pm$ 8,1). Die Auswertung erfolgte ohne Angabe von Konfidenzintervallen. Übelkeit und Magenschmerzen wurden als unerwünschte Wirkungen in der Interventionsgruppe berichtet. [322]

Ergänzt werden diese Ergebnisse durch einen systematischen Review mit aktuellerem Suchzeitraum [317]. Hier wurden erwachsene Patient\*innen mit Asthma untersucht, die zusätzlich zur Standardtherapie orale Phytotherapeutika erhielten. Insgesamt wurden 29 Primärstudien identifiziert, von denen allerdings nur drei gegen Placebo verblindet waren. In einer Metaanalyse aus fünf nicht verblindeten Studien hat sich der Hinweis ergeben, dass die Asthmakontrolle durch die Anwendung von Phytotherapie gebessert werden konnte (MD 2,47 (95% KI 1,64; 3,29); n = 561, Aussagesicherheit niedrig). Unerwünschte Effekte wurden in acht der 29 eingeschlossenen Primärstudien thematisiert. In drei Studien traten Halsschmerzen, Pilzinfektionen, Magen-Darm-Beschwerden oder Palpitationen auf. [317]

### Evidenzbeschreibung: Vitamin D

Im Cochrane-Review von Williamson et al. [321] betrachteten von den 20 eingeschlossenen Primärstudien 15 Kinder und Jugendliche (n = 1 155) und fünf erwachsene Patient\*innen (n = 1 070). Studienteilnehmende mit schwerem Asthma und Teilnehmende mit 25(OH)D-Basiskonzentrationen < 25 nmol/l waren nur wenig vertreten. Das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden (226/1 000 vs. 219/1 000; OR 1,04 (95% KI 0,81; 1,34), I<sup>2</sup> = 0%; 14 RCTs, n = 1 778, Aussagesicherheit hoch) oder eine Behandlung in einer Notaufnahme bzw. im Krankenhaus benötigten (46/1 000 vs. 79/1 000; OR 0,56 (95% KI 0,26; 1,21); I<sup>2</sup> = 33%, 9

RCTs, n = 1 070; Aussagesicherheit moderat) war in der mit Vitamin D behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe weder deutlich erhöht noch erniedrigt. Zwischen den Gruppen ergaben sich kaum Unterschiede in der Auswertung des ACT (MD 0,23 höher in Vitamin D-Gruppe (95% KI -0,26; 0,73);  $I^2 = 29\%$ ; 7 Studien, n = 1 271; Aussagesicherheit moderat) und im Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen (49/1 000 vs. 55/1 000; OR 0,89 (95% KI 0,56; 1,41);  $I^2 = 0\%$ ; 12 Studien, n = 1 556, Aussagesicherheit hoch). [321]

## 13 Versorgungskoordination

### 13.1 Ambulante Versorgungskoordination

Empfehlung	
<p><b>13-1   e   bestätigt 2024</b></p> <p>Die Langzeitbetreuung der Patient*innen und deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms sollten durch den Hausarzt bzw. die Hausärztin oder den Kinder- und Jugendarzt bzw. die Kinder- und Jugendärztin erfolgen.</p>	↑
<p><b>13-2   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollen die Langzeitbetreuung der Patient*innen und deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms durch Pneumolog*innen bzw. pädiatrische Pneumolog*innen erfolgen. Die Gründe sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ eine dauerhaft hohe Instabilität trotz intensivierter Therapie;</li> <li>■ ein schwerer Krankheitsverlauf.</li> </ul>	↑↑
<p><b>13-3   k   bestätigt 2024</b></p> <p>Befinden sich Betroffene in kontinuierlicher spezialfachärztlicher Betreuung (Pneumologie bzw. pädiatrische Pneumologie), sollte bei einer Stabilisierung des Zustandes geprüft werden, ob eine Weiterbehandlung durch Hausarzt*innen oder Kinder- und Jugendarzt*innen möglich ist.</p>	↑

#### Rationale

Aus den Auswertungen der deutschen DMP-Programme zu Asthma liegen bei niedriger Aussagesicherheit Hinweise vor, dass in DMP eingeschriebene Patient\*innen häufiger eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie erhalten. Es ergeben sich sogar Hinweise auf eine Reduktion von Hospitalisierungen. Schäden durch eine Behandlung im Rahmen eines DMP sieht die Leitliniengruppe nicht. Zudem beruhen die Anforderungen des DMP Asthma wesentlich auf den evidenzbasierten Inhalten der NVL. Gestützt werden die deutschen Daten durch die Ergebnisse eines Cochrane-Reviews. Bei der Langzeitbetreuung, der Koordination und der Dokumentation der veranlassten und durchgeführten Maßnahmen spielen insbesondere Pädiater\*innen und Hausarzt\*innen eine tragende Rolle – es besteht aber auch die Möglichkeit, dass aufgrund fehlender Versorgungsstrukturen (pädiatrische) Pneumolog\*innen die koordinierenden Ärzt\*innen sein können. Daher spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

Nur wenn relevante medizinische Gründe es erfordern, wird eine Überweisung zu Pneumolog\*innen bzw. pädiatrischen Pneumolog\*innen empfohlen, damit diese die Langzeitbehandlung im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogrammes, gegebenenfalls für einen begrenzten Zeitraum, weiterführen. Die Komplexität der in der Empfehlung adressierten Situationen und die Dringlichkeit zu handeln begründen hier den starken Empfehlungsgrad.

Als Stabilisierung des Zustandes, der eine Rücküberweisung zur Hausärztin bzw. zum Hausarzt oder Pädiater bzw. Pädiaterin ermöglicht, gilt aus Sicht der Leitliniengruppe ein kontrolliertes Asthma über einen Zeitraum von zwei bis drei Behandlungsquartalen. Zu bedenken ist jedoch, dass in Regionen mit schwächeren Versorgungsstrukturen eine Weiterbehandlung der Patient\*innen durch andere Fachärzt\*innen bzw. andere Hausarzt\*innen nur entsprechend der Verfügbarkeit möglich ist. Daher spricht die Leitliniengruppe konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus.

#### Empfehlungsgrundlage

Unterstützend für Empfehlung 13-1 wird eine Analyse aus Versichertendaten herangezogen, die aus dem deutschen Versorgungskontext stammt und im Rahmen strukturierter Suchen zu epidemiologischen Daten ermittelt wurde. Auf eine systematische Recherche wurde verzichtet, da weitere, vergleichende Analysen aus Deutschland nicht erwartet wurden.

Die Empfehlungen 13-2 und 13-3 wurden konsensbasiert ausgesprochen und beschreiben gute klinische Praxis..

**Evidenzbeschreibung**


Für den deutschen Versorgungskontext konnte eine bevölkerungsbezogene Längsschnittstudie identifiziert werden [323], die über 100.000 DMP-Teilnehmende zwischen 2006 und 2010 umfasste. Ziel der Studie war es, das DMP für Asthma im Bundesland Bayern anhand routinemäßig erfasster Patientenakten zu evaluieren. Es zeigte sich, dass durch eine DMP-Teilnahme die Verordnungsrates von OCS von 15,7% im Jahr 2006 auf 5,9% im Jahr 2010 kontinuierlich gesenkt werden konnte. Der Anteil der Probanden mit Asthma-Selbstmanagementschulung stieg von 4,4% auf 23,4%. Auch die Inanspruchnahme eines individuellen Asthma-Aktionsplans konnte von 40,3% auf 69,3% erhöht werden. Die Krankenhauseinweisungen reduzierten sich von 2,8% auf 0,7%. Die Autor\*innen der Studie schlussfolgerten, dass das deutsche DMP für Asthma die Qualität der Versorgung im Hinblick auf eine Verbesserung der Symptommhäufigkeit, der Einhaltung der Leitlinien, der Pharmakotherapie und der Krankenhauseinweisungen wirksam verbessern konnte. [323]

Gestützt werden diese Daten durch weitere Publikationen, welche die Wirksamkeit von DMP anderer Indikationen in Deutschland evaluierten und bestätigten [324,325].

Der Qualitätssicherungsbericht 2022 über die Disease-Management-Programme in Nordrhein [200] zeigte, dass lediglich 26% (n = 125 288) der dort an Asthma erkrankten Menschen in einem DMP-Programm eingeschrieben waren. Von den erwachsenen Patient\*innen wurden 82,0% hausärztlich betreut. Kinder und Jugendliche wurden zu 90,9% pädiatrisch betreut, wobei keine Unterscheidung zwischen Pädiater\*innen und pädiatrischen Pneumolog\*innen erfolgte. [200]

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Effektivität von Disease-Management-Programmen bei Erwachsenen mit Asthma evaluiert [326]. In der Übersichtsarbeit ergaben sich Hinweise, dass durch Disease-Management-Programme die Lebensqualität tendenziell gebessert wird. Die narrative Synthese der Primärstudien für die Endpunkte Aufsuchen einer Notaufnahme, Hospitalisierung sowie Exazerbationen berichtete inkonklusive Ergebnisse [326]. Aufgrund der starken Heterogenität der untersuchten Interventionen und der internationalen Versorgungskontexte wird die Aussagesicherheit als niedrig eingeschätzt.

**13.2 Ambulante Überweisungsindikationen**

Empfehlung	
<p><b>13-4   k   bestätigt 2024</b></p> <p>In folgenden Situationen soll die Indikation zur Überweisung zu einem Pneumologen oder einer Pneumologin bzw. pädiatrischen Pneumologen oder pädiatrischer Pneumologin geprüft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ wenn Zweifel an der Diagnose bestehen;</li> <li>■ bei unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Behandlung;</li> <li>■ bei vorausgegangener Notfallbehandlung.</li> </ul>	

**Rationale**

Die Leitliniengruppe spricht auf Basis ihrer klinischen Einschätzung und praktischen Erfahrung eine starke Empfehlung für solche Situationen aus, in denen die pneumologische Fachexpertise wichtig für die weitere Therapieplanung und das Patientenwohl ist. Ziel der Überweisung ist es nicht primär, die Langzeitbehandlung zu übergeben, sondern den bisherigen Krankheitsverlauf zu beurteilen und die Behandlung gegebenenfalls anpassen zu lassen. Insbesondere das Fürsorgeprinzip begründet, gemeinsam mit der Beschreibung guter klinischer Praxis, den starken Empfehlungsgrad.

Die Besonderheiten der Betreuung von Patientinnen mit Asthma in der Schwangerschaft und von Patient\*innen mit Verdacht auf ein Asthma mit Arbeitsplatzbezug ist in den Kapiteln 9 Asthma in der Schwangerschaft und 10 Asthma mit Arbeitsplatzbezug dargestellt.

Von den in Empfehlung 13-4 genannten potenziellen Überweiskriterien sind jene abzugrenzen, die sich im Rahmen der medikamentösen Therapie ergeben (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie). Eine Übersicht über alle Überweisungsempfehlungen gibt die nachfolgende Tabelle 18.

### Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kriterien für eine Überweisung von Patient\*innen mit Asthma zu einer Pneumologin oder einem Pneumologen definieren. Die Empfehlungen beruhen daher auf einem Expert\*innenkonsens.

**Tabelle 18: Überweisungsindikationen**

Überweisung indiziert		
Indikation	Fachärzt*innen	Empfehlungsgrad
Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung der Stufe 4 erfordert. (Empfehlung 4-32)	Pädiatrische Pneumolog*innen	↑
Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung der Stufe 5 erfordert. (Empfehlung 4-43)	Pädiatrische Pneumolog*innen	↑↑
Die Indikationsstellung und Initiierung der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bei Erwachsenen. (Empfehlung 4-35)	In der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene Pneumolog*innen	↑↑
Die Indikationsstellung und Initiierung der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen. (Empfehlung 4-48)	In der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene pädiatrische Pneumolog*innen	↑↑
Kinder und Jugendliche vor dem Übergang in Stufe 5 zur erweiterten Diagnostik. (Empfehlung 4-44)	Kinderpneumologisches Zentrum	↑
Kinder und Jugendliche vor dem Übergang in Stufe 6 zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung auf Komorbiditäten bei schwierigem Asthma. (Empfehlung 4-49)	Kinderpneumologisches Zentrum	↑↑
Indikation zur Überweisung prüfen (Empfehlung 13-4)		
Wenn Zweifel an der Diagnose bestehen.	Pneumolog*innen/ pädiatrische Pneumolog*innen	↑↑
Bei unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Behandlung.		
Bei vorausgegangener Notfallbehandlung.		
Empfehlung		
<b>13-5   k   bestätigt 2024</b> Bestehen Zweifel an der Diagnose oder der Verdacht auf Begleiterkrankungen, die die Asthmakontrolle negativ beeinflussen, sollte die Indikation zur Überweisung zu einem spezialisierten Fachgebiet geprüft werden.		↑

### Rationale

Die Leitliniengruppe empfiehlt konsensbasiert das Hinzuziehen von Fachgruppen, die auf Begleiterkrankungen spezialisiert sind, welche die Asthmakontrolle negativ beeinflussen können. Der abgeschwächte Empfehlungsgrad resultiert unter anderem daraus, dass in Regionen mit schwächeren Versorgungsstrukturen eine Weiterbehandlung der Patient\*innen durch andere Fachärzt\* nur entsprechend der Verfügbarkeit möglich ist. Zudem besteht für die leitliniengerechte Versorgung relevanter Komorbiditäten auch in der Primärversorgung Kompetenz, so dass nicht in jedem Fall eine Überweisung als zwingend erachtet wird.

Relevante Komorbiditäten sind in der Empfehlung 2-1 aufgelistet. Fachgruppen, die bei Patient\*innen mit Asthma häufiger relevant sind, sind Fachärzt\*innen für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Fachärzt\*innen für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Fachärzt\*innen für Innere Medizin oder Allgemeinmedizin mit dem Zusatztitel Psychotherapie, psychologische Psychotherapeut\*innen, Fachärzt\*innen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und Physiotherapeut\*innen mit dem Schwerpunkt Atemphysiotherapie.



## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung wurde auf Basis eines Expert\*innenkonsens formuliert und entspricht guter klinischer Praxis.

### 13.3 Kooperation von Ärzt\*innen und Apotheker\*innen

Empfehlung	
<p><b>13-6   e   bestätigt 2024</b> Patient*innen sollen von ihren behandelnden Ärzt*innen oder einer geschulten Fachkraft und ggf. zusätzlich durch entsprechend qualifizierte Apotheker*innen bei Erstverordnung bzw. ärztlich intendiertem Wechsel eines inhalativen Arzneimittels eine Einweisung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik erhalten.</p>	↑↑
<p><b>13-7   e   bestätigt 2024</b> Die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik der Patient*innen sollen regelmäßig durch den Arzt bzw. die Ärztin oder eine geschulte Fachkraft und ggf. zusätzlich durch entsprechend qualifizierte Apotheker*innen überprüft werden.</p>	↑↑
<p><b>13-8   e   modifiziert 2023</b> 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>	↑↑
<p><b>13-9   k   bestätigt 2024</b> Wurde das „Aut-idem“-Kreuz nicht gesetzt und sieht der Rabattvertrag einen Wechsel des Inhalationssystems vor, sollen Apotheker*innen pharmazeutische Bedenken im Sinne des Rahmenvertrages erwägen.</p>	↑↑
<p><b>13-10   e   bestätigt 2024</b> Bei einem nicht ärztlich intendierten Wechsel des Inhalationssystems (z. B. aufgrund von Rabattverträgen) soll der Apotheker oder die Apothekerin die Patient*innen in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik einweisen.</p>	↑↑

#### Rationale

Die moderate Aussagesicherheit der Evidenz (zur Evidenzbasis siehe auch Kapitel 4.11 Inhalationssysteme, Empfehlungen 4-59 bis 4-63), welche indirekt für die Empfehlungen 13-6 und 13-7 herangezogen wird, sowie die Bedeutsamkeit der Inhalationstechnik für den Erfolg der inhalativen Therapie begründen den starken Empfehlungsgrad zugunsten der Instruktion. Zudem sieht die Leitliniengruppe hier kein Schadenspotenzial. Die Überprüfung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik ist durch beide Berufsgruppen möglich. Die primäre Verantwortung der Einweisung in das Inhalationssystem obliegt dabei dem verordnenden Arzt bzw. der verordnenden Ärztin, der/die gegebenenfalls zusätzlich durch entsprechend qualifizierte Apotheker\*innen in den Abläufen unterstützt wird.

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagekraft und methodische Qualität der identifizierten Evidenz (zur Evidenzbasis siehe Kapitel 4.11 Inhalationssysteme, Empfehlungen 4-59 bis 4-63) als moderat ein und zieht diese indirekt auch für Empfehlung 13-8 heran. Insbesondere verweist die Evidenz zu Empfehlung 4-61 auf die Bedeutung der konstanten Verordnung ein- und desselben Inhalationssystems, sofern Patient\*innen damit gut zurechtkommen. Der Austausch eines rabattbegünstigten Inhalationssystems mit vom Vorgängerpräparat abweichender Inhalationstechnik birgt aus der klinischen Erfahrung das Risiko, sowohl den Therapieerfolg als auch die Arzneimittelsicherheit zu gefährden und zu einer schlechteren Adhärenz zu führen. Um die konstante Versorgung und damit die Sicherheit der Patient\*innen zu gewährleisten, spricht die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung dafür aus, das Aut-idem-Feld auf dem Rezept anzukreuzen (d. h. durchzustreichen – ein Austausch ist damit ausgeschlossen).

Die Leitliniengruppe betont, dass das Setzen des Aut-idem-Kreuzes insbesondere bei Folgeverordnungen wichtig ist, 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.

Für Apotheken besteht zudem die Möglichkeit, von der Verpflichtung zur Abgabe rabattbegünstigter Arzneimittel abzusehen, wenn der Abgabe aus Sicht des Apothekers oder der Apothekerin im konkreten Einzelfall pharmazeutische Bedenken entgegenstehen. Pharmazeutische Bedenken bestehen, wenn durch den Austausch des Inhalationssystems trotz zusätzlicher Beratung der Patientin oder des Patienten der Therapieerfolg oder die Arzneimittelsicherheit gefährdet ist. Hier spricht die Leitliniengruppe auf Basis eines Expert\*innenkonsens ebenfalls eine starke Empfehlung 13-9 aus, um alle Möglichkeiten des Systems zu nutzen, die dazu beitragen, Patient\*innen ihr gewohntes System bereitzustellen und so die Sicherheit und Adhärenz nicht zu gefährden. Die Option empfiehlt die Leitliniengruppe, wenn das Ankreuzen des „Aut-idem“-Feldes von Ärzten nicht genutzt wurde.

Erfolgt trotz dieser Empfehlungen ein nicht ärztlich intendierter Wechsel des Inhalationssystems, so ist eine Instruktion der Patient\*innen in das neu verordnete Inhalationssystem unabdingbar. Aus diesem Grund spricht die Leitliniengruppe auf Grundlage der Evidenz zum Nutzen der Instruktion und weil sie hier ein Versorgungsproblem wahrnimmt eine starke Empfehlung 13-10 aus, um nochmals die Bedeutsamkeit der Einweisung in die Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik zu betonen.

Empfehlungen zur Anwendung von Inhalationssystemen und zur Instruktion finden sich im Kapitel 4.11 Inhalationssysteme.

### Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlungen basieren auf systematischen Recherchen sowie auf guter klinischer Praxis.

In der systematischen Recherche zur Voraufgabe wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit von Instruktionen in Inhalationssysteme untersuchten [176,177]. Inwieweit sich der Wechsel eines Inhalationssystems ohne eine erneute Instruktion auf asthmaspezifische Endpunkte auswirkt, wurde in der vorherigen Auflage mit Hilfe einer systematischen Recherche ohne Einschränkung des Studientyps geprüft. Identifiziert wurden eine qualitative Studie [178] und zwei Auswertungen von Registerdaten [179,180]. Die Ergebnisse dieser Studien wurden bereits im Kapitel 4.11 Inhalationssysteme dargestellt.

### Evidenzbeschreibung

In dem Hintergrundtext der Empfehlungen 4-59 bis 4-62 ist die identifizierte Evidenz zur Wirksamkeit von Instruktionen und zu den Folgen eines Wechsels des Inhalationssystems ohne eine erneute Instruktion dargestellt.

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Auswirkung pharmazeutischer Interventionen auf die Lebensqualität von Patient\*innen mit Asthma untersuchte [327]. Während sich in einer Metaanalyse zweier RCTs keine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch pharmazeutische Interventionen ergab, zeigte sich in einer Controlled-Before-After-Studie aus den USA nach neun sowie nach 18 Monaten eine Verbesserung des AQLQ. Eine nicht-randomisierte Studie aus Deutschland lieferte Hinweise auf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome nach 12 Monaten. [327]

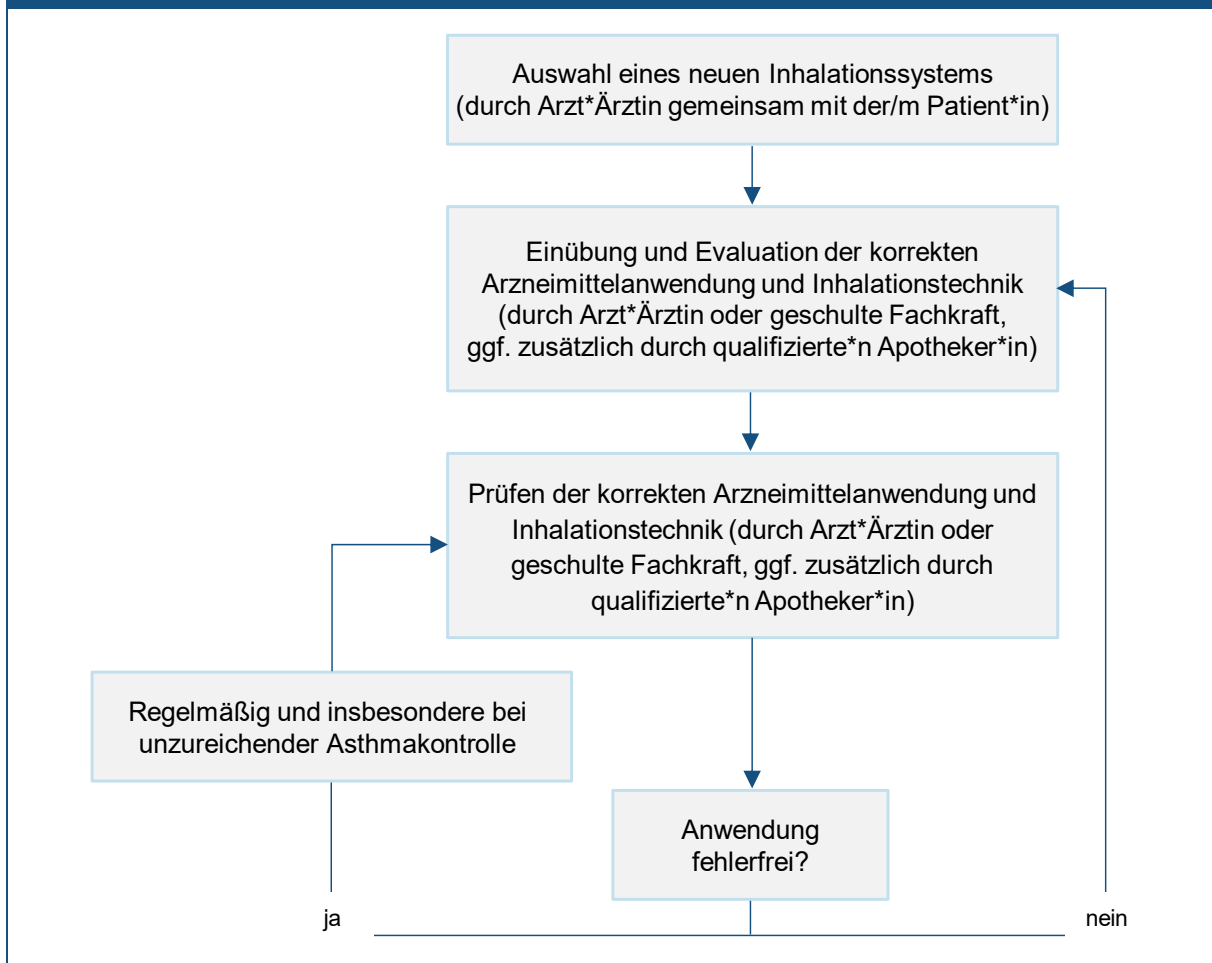
### Patienteninformation

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patient\*innen wurde das Patientenblatt „Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes“ (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](http://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)) entwickelt.

### Hinweis: Sicherstellung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik

Zur Veranschaulichung wurde zusätzlich die Abbildung 10 zur Sicherstellung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik entworfen.

Abbildung 10: Sicherstellung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik



### 13.4 Einweisung in ein Krankenhaus

#### Empfehlung

##### 13-11 | k | bestätigt 2024

In folgenden Situationen sollen Patient\*innen in ein Krankenhaus eingewiesen werden:

- trotz Behandlung persistierender und/oder schwerer Asthmaanfall;
- schwere bronchopulmonale Infektionen;
- an Asthma erkrankte Frauen in der Schwangerschaft mit Verdacht auf Gefährdung des ungeborenen Kindes.



##### 13-12 | ERWACHSENE | k | bestätigt 2024

Bei erwachsenen Patient\*innen soll während des Krankenhausaufenthaltes die Indikation für eine nachfolgende Anschlussheilbehandlung bzw. Anschlussrehabilitationsmaßnahme geprüft werden.



##### 13-13 | KINDER UND JUGENDLICHE | k | bestätigt 2024

Bei Kindern und Jugendlichen soll während des Krankenhausaufenthaltes die Indikation für eine sich direkt anschließende Rehabilitationsmaßnahme geprüft werden.



## Rationale

Die konsensbasierte, starke Empfehlung 13-11 beschreibt Situationen, die die Patientensicherheit akut gefährden oder eine intensive Überwachung erfordern und daher eine Einweisung in ein Krankenhaus notwendig werden lassen. Dabei ist zu beachten, dass diese Auflistung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt und im Einzelfall individuell entschieden werden muss, ob sich weitere Gründe für eine Einweisung in ein Krankenhaus ergeben. Basierend auf guter klinischer Praxis begründet die Dringlichkeit zu handeln und die Patientensicherheit den starken Empfehlungsgrad.

Macht das Asthma erwachsener Patient\*innen einen Krankenhausaufenthalt notwendig, so empfiehlt die Leitliniengruppe noch während des Aufenthaltes die Indikation zu einer Anschlussheilbehandlung zu prüfen. Da Anschlussheilbehandlungen bei Kindern und Jugendlichen im SGB V, § 40 Abs. 6 zum Zeitpunkt der Aktualisierung der NVL Asthma auch zur Version 5 nicht vorgesehen sind [328], empfiehlt die Leitliniengruppe, die Indikation für eine sich direkt an den Krankenhausaufenthalt anschließende Rehabilitationsmaßnahme zu prüfen. Wann Rehabilitationsmaßnahmen indiziert sein können, beschreibt die Empfehlung 11-1.

## Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kriterien für eine Einweisung in ein Krankenhaus bei Patient\*innen mit Asthma definieren. Die Empfehlungen beruhen daher auf klinischer Erfahrung und Expert\*innenkonsens.

## 13.5 Patientenselbsthilfe

### Empfehlung

**13-14 | k | bestätigt 2024**

Die Ärztin oder der Arzt soll die Patient\*innen auf die Möglichkeit der Unterstützung durch eine Patientenselbsthilfeorganisation hinweisen.



## Rationale

Asthma stellt für viele Patient\*innen eine lebensbegleitende chronische Erkrankung dar, die viele Fragen zur Krankheitsbewältigung aufwirft. Für einige Patient\*innen kann hier der Kontakt mit anderen Betroffenen hilfreich sein. Der starke Empfehlungsgrad bezieht sich auf den Hinweis bezüglich Patientenorganisationen und damit auf die Kommunikation zwischen Behandelnden und Behandelten. In wie weit Betroffene dann den Kontakt suchen, ist eine individuelle Entscheidung und nicht in dieser Empfehlung abgebildet. Als adäquate Ansprechpartner\*innen gelten die organisierten Patientenselbsthilfverbände.

- Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.: [www.pat-liga.de](http://www.pat-liga.de)
- Deutscher Allergie und Asthmabund e. V.: [www.daab.de](http://www.daab.de)
- Deutsche Atemwegsliga e. V.: [www.atemwegsliga.de](http://www.atemwegsliga.de)
- Arbeitsgemeinschaft Lungensport in Deutschland e. V.: [www.lungensport.org](http://www.lungensport.org)

## Empfehlungsgrundlage

Die Empfehlung basiert auf einem Expert\*innenkonsens.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Schema zur Graduierung von NVL-Empfehlungen (modifiziert nach [2]) .....	11
Tabelle 2:	Asthmaspezifische Anamnese .....	16
Tabelle 3:	Differentialdiagnosen   ERWACHSENE (modifiziert nach [16]).....	27
Tabelle 4:	Differentialdiagnosen   KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [16]).....	27
Tabelle 5:	Abgrenzung von Asthma und COPD (modifiziert nach [8,21]).....	29
Tabelle 6:	Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide   ERWACHSENE .....	44
Tabelle 7:	Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide   KINDER UND JUGENDLICHE .....	45
Tabelle 8:	ICS-Schwellendosen und Therapeutische Indizes für die Höchstdosis   ERWACHSENE (modifiziert nach [72]).....	46
Tabelle 9:	Biologika   ERWACHSENE .....	73
Tabelle 10:	Kriterien für die Auswahl eines Add-on-Biologikums bei Kindern und Jugendlichen <sup>1</sup> ...	84
Tabelle 11:	Prinzipiell geeignete Inhalationssysteme   KINDER BIS 6 JAHRE (modifiziert nach [175])	93
Tabelle 12:	Graduierung des Asthmaanfalls .....	128
Tabelle 13:	Initialtherapie abhängig vom Schweregrad des Asthmaanfalls .....	129
Tabelle 14:	Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung .....	129
Tabelle 15:	Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung .....	130
Tabelle 16:	Betreuung nach einem Asthmaanfall .....	137
Tabelle 17:	Weitergehende Diagnostik des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug.....	142
Tabelle 18:	Überweisungsindikationen .....	154

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Algorithmus für die Diagnostik des Asthmas.....	15
Abbildung 2:	Grade der Asthmakontrolle   ERWACHSENE (modifiziert nach [24,31] und [21]) .....	31
Abbildung 3:	Grade der Asthmakontrolle   KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [24,31] und [21]) .....	32
Abbildung 4:	Medikamentöses Stufenschema   ERWACHSENE .....	40
Abbildung 5:	Medikamentöses Stufenschema   KINDER UND JUGENDLICHE .....	41
Abbildung 6:	Therapieanpassung orientiert an der Asthmakontrolle .....	47
Abbildung 7:	Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme.....	116
Abbildung 8:	Weitergehende Versorgung des Asthmaanfalls: im Krankenhaus.....	117
Abbildung 9:	Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen.....	127
Abbildung 10:	Sicherstellung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik .....	157

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Ausschrift
ACO	Asthma-COPD-Overlap
ACT	Asthma-Kontroll-Test (Asthma Control Test)
ACQ	Asthma-Kontroll-Fragbogen (Asthma Control Questionnaire)
AHB	Anschlussheilbehandlung
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ASS	Acetylsalicylsäure
Asthma	Asthma bronchiale
BDP	Beclometasondipropionat
BHR	Bronchiale Hyperreagibilität
CF	Cystische Fibrose
cm/y	Zentimeter/Jahr
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
DA	Dosieraerosol
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DELBI	Deutsches Leitlinien-Bewertungs-Instrument
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DMP	Disease-Management-Programm
DPI	Pulverinhalator (dry powder inhaler)
e	evidenzbasiert
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FeNO	Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids
FEV1	Einsekundenkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität (functional residual capacity)
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität (forced vital capacity)
GINA	Global Initiative for Asthma
GÖR	Gastro-ösophagealer Reflux
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalatives Corticosteroid
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IK	Interessenkonflikt
INCS	Intranasales Corticosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Inzidenzratenintervall
ITT-Analyse	Intention-To-Treat-Analyse



Abkürzung	Ausschrift
i.v.	Intravenös
k	konsensbasiert
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
kU/l	Kilounits/Liter
l/min	Liter/Minute
LABA	Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (long-acting beta2-agonist)
LAIV	Lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (live attenuated influenza vaccine)
LAMA	Langwirkende Anticholinergika (long-acting muscarinic antagonist)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
MD	Mittlere Differenz (mean difference)
Min.	Minute
mg	Milligramm
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MPR	Medication possession rate
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
n	Anzahl
NNT	Number needed to treat
NOS	Newcastle–Ottawa scale
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OCS	Orale Corticosteroide
OR	Odds Ratio
PAQLQ(S)	Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
PBW	Persönlicher Bestwert
PCD	Primäre ciliäre Dysfunktion
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (peak expiratory flow)
POR	Peto Odds Ratio
PPB	Parts per billion
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RD	Risikodifferenz (risk difference)
ROCC	Mit dem Occlusionsverfahren bestimmter Atemwiderstand

Abkürzung	Ausschrift
ROSZ	Mit dem Oszillationsverfahren bestimmter Atemwiderstand
RR	Relatives Risiko (relative risk; risk ratio)
SABA	Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (short-acting beta2-agonist)
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SCIT	Subkutane spezifische Immuntherapie
SGB	Sozialgesetzbuch
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale spezifische Immuntherapie
SMD	Standardisierter Mittelwert (standard mean difference)
STIKO	Ständige Impfkommission
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VCD	Vocal Cord Dysfunction
VK	Inspiratorische Vitalkapazität
Zi	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland

## Asthma-Aktionsplan

Quelle: www.atemwegsliga.de

### Persönlicher Asthma-Aktionsplan

auf Grundlage des NASA-Schulungsprogramms

Autoren Prof. Dr. Heinrich Worth, Fürth und Dr. Christian Schacher, Nürnberg, ©Deutsche Atemwegsliga e. V.



Vorname, Nachname:

Datum:

Ist Ihre Erkrankung unter Kontrolle? Anhand Ihrer Peak-Flow-Werte können Sie den Grad der Asthmakontrolle einschätzen. Messen Sie zunächst unter optimaler medikamentöser Therapie in einer stabilen Phase der Erkrankung 14 Tage lang Ihren Peak-Flow. Der höchste Wert, den Sie hier- bei erreichen, entspricht Ihrem persönlichen Peak-Flow-Bestwert.		
Ihr persönlicher Peak-Flow-Bestwert: <input type="text"/> l/min.		
<b>Gut kontrolliertes Asthma</b>	Ihre Peak-Flow-Werte liegen zwischen <input type="text"/> und <input type="text"/> l/min. (80 bis 100% des persönlichen Bestwertes).	Nehmen Sie die von Ihrem Arzt verordneten Medikamente zuverlässig ein, um die Stabilität der Atemwege zu erhalten.
<b>Teilweise kontrolliertes Asthma</b>	Ihre Peak-Flow-Werte liegen zwischen <input type="text"/> und <input type="text"/> l/min. (50 bis 80% des persönlichen Bestwertes).	Sie müssen Ihre Medikation wie mit Ihrem Arzt besprochen anpassen. Bei einer raschen Verschlechterung z. B. im Rahmen eines Infektes, müssen Sie selbständig eine Kortison-Stoßtherapie einleiten.
<b>Unkontrolliertes Asthma</b>	Ihre Peak-Flow-Werte liegen zwischen <input type="text"/> und <input type="text"/> l/min. (unter 50% des persönlichen Bestwertes).	Bewahren Sie Ruhe und befolgen Sie die unten genannten Ratschläge zum Umgang mit Notfällen.

Medikamente richtig einsetzen Tragen Sie in diese Tabelle, zusammen mit Ihrem Arzt, die verordneten Medikamente ein:		
Ihr Asthma ist gut kontrolliert	Ihr Asthma ist nur teilweise kontrolliert	Ihr Asthma ist unkontrolliert
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Richtiges Verhalten im Notfall (leichter bis mittelschwerer Anfall)		
1. Messen		Ermitteln Sie Ihren Peak-Flow-Wert.
2. Inhalieren		Zwei Hübe eines <b>schnellwirksamen Betamimetikums</b> (Bedarfspray) <input type="text"/> am besten mit Inhalationshilfe.
3. Warten		Fünf bis zehn Minuten - <b>atemerleichternde Körperhaltung</b> - <b>Lippenbremse</b> .
4. Messen		Ermitteln Sie Ihren Peak-Flow-Wert. Falls keine Besserung oder gar eine Verschlechterung eingetreten ist:
5. Inhalieren		Zwei Hübe eines <b>schnellwirksamen Betamimetikums</b> (Bedarfspray) <input type="text"/> am besten mit Inhalationshilfe.
Einnehmen		<b>Kortison-tablette: 50 mg Prednisolon</b> beim leichten bis mittelschweren Anfall, <b>100 mg Prednisolon</b> beim schweren Anfall
6. Warten		Zehn bis fünfzehn Minuten - <b>atemerleichternde Körperhaltung</b> - <b>Lippenbremse</b> .
7. Messen		Ermitteln Sie Ihren Peak-Flow-Wert.
		Bei weiterer Verschlechterung <b>Notarzt rufen (Telefon 112)</b> .

## Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese

modifiziert nach [329,330]; abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002)

### Welche Symptome liegen vor?

- Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, Konjunktivitis
- Husten, Luftnot, Pfeifen, Giemen, bronchiales Engegefühl
- systemische Symptome (v. a. Fieber, Arthralgien, Myalgien – aus differentialdiagnostischen Überlegungen – exogenallergische Alveolitis oder Organic Dust Toxic Syndrome)

### Bei welchen Tätigkeiten/Expositionen treten die Symptome auf?

### Seit wann treten die Symptome auf?

### Seit wann wird die zu Symptomen führende Tätigkeit ausgeübt?

### Beginn der Symptome

- |   |                             |                               |                                |
|---|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ▪ bei Betreten der Arbeitsstätte                                    | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ kurz nach Beginn der Tätigkeit                                    | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ verzögert - Beschwerdebeginn 4-12 Stunden nach Tätigkeitsaufnahme | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ nach Arbeitsende  | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ Sonstiges   |                             |                               |                                |

### Besserung der Symptome

- |  |                             |                               |                                |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ▪ kurz nach Beenden der Tätigkeit                  | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ nach 1-2 arbeitsfreien Tagen                     | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ nach mehreren arbeitsfreien Tagen oder im Urlaub | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ an frischer Luft                                 | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ nach Anwenden eines Notfallsprays                | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> | k. A. <input type="checkbox"/> |
| ▪ Sonstiges  |                             |                               |                                |

## Tätigkeitsbeschreibung inkl. Arbeitsvorgängen und -stoffen

Aktuell:

Früher – mit Zeitangabe ab Schulabgang; einschließlich Wehrdienst, nichtversicherten Zeiten/  
Schwarzarbeit, Auslandseinsätzen etc.:

Unfallartige Expositionen in der Vorgeschichte, z. B. bei Betriebsstörungen/Revisionen, Dämpfen,  
Verschütten größerer Chemikalienmengen

## Typische Beispiele für Tätigkeitsbereiche und Tätigkeiten mit besonderer Gefährdung für ein Asthma mit Arbeitsplatzbezug

modifiziert nach [8]

Tätigkeitsbereiche	Tätigkeiten
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bäckerei, Konditorei, Mühle</li> <li>▪ Küchenbetriebe</li> <li>▪ Landwirtschaft, Gärtnerei</li> <li>▪ Obstverwertung, Plantagenarbeit</li> <li>▪ Veterinärwesen, Geflügelfarmen, Imkerei</li> <li>▪ Futter- und Nahrungsmittelindustrie</li> <li>▪ Textilindustrie, Färberei</li> <li>▪ Friseurbetriebe</li> <li>▪ Chemische, pharmazeutische, elektronische Industrie</li> <li>▪ Laboratorien</li> <li>▪ Lackiererei</li> <li>▪ Sägerei, Möbelindustrie</li> <li>▪ Dock- und Lagerarbeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herstellung und Verarbeitung von                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Polyisocyanaten</li> <li>▫ Polyurethanweichschaum und -hartschaum</li> <li>▫ Kunststoffen</li> <li>▫ Zement</li> <li>▫ PVC</li> </ul> </li> <li>▪ Löten, Schweißen, Veredeln oder Galvanisieren von Metall</li> <li>▪ Einsatz von Desinfektionsmittel</li> <li>▪ Exposition gegenüber felltragenden Tieren</li> <li>▪ Verarbeitung von enzymhaltigen Fleischweichmachern</li> <li>▪ Arbeit an Nahrungsmittelaerosolen</li> </ul>

### Darüber hinaus: atemwegssensibilisierende und -irritierende Noxen

- Latex
- Persulfate
- Aldehyde
- Methylmethacrylate
- Aliphatische Amine
- Persulfate
- Ammoniak
- Epichlorhydrin
- Kühlschmiermittel

## Patientenblätter

Die NVL Asthma stellt für spezifische Entscheidungs- oder Informationssituationen evidenzbasierte Materialien in allgemeinverständlicher Sprache bereit. Diese auf den Empfehlungen der NVL beruhenden Patientenblätter sollen die behandelnden Ärzt\*innen in der Beratung der Patient\*innen unterstützen und so zur gemeinsamen Entscheidungsfindung beitragen:

- Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray
- Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten
- Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes
- Asthma: Warum Rauchstopp hilft
- Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie
- Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt

Die Patientenblätter sind abrufbar unter [register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002](https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002).

### Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray

**NVL NATIONALE  
VERSORGUNGS  
LEITLINIEN**

Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

#### Asthma

#### Behandlung mit Kortison-Spray

Bei Asthma sind die Atemwege ständig entzündet. Sie schwellen an und werden eng. Dadurch bekommt man schlecht Luft. Das kann bedrohlich sein. Viele Menschen brauchen dann dauerhaft Medikamente. Das wichtigste Medikament ist Kortison, das inhaliert wird. Warum Sie oder Ihr Kind ein Kortison-Spray keinesfalls einfach weglassen sollten, lesen Sie in dieser Information.

**Was ist Kortison?**  
Kortison ist ein Stoff, den der Körper selbst bildet. Es beeinflusst zum Beispiel das körpereigene Abwehrsystem und kann Entzündungen hemmen. Kortison als Arzneimittel wird künstlich hergestellt. Die korrekte Bezeichnung lautet „Glukokortikoid“. Fachleute benutzen häufig auch das Wort „Kortikosteroid“. Einfachheit halber finden Sie hier immer den Begriff „Kortison“.

**Warum ist Kortison-Spray wichtig?**  
Bei Asthma sind die Atemwege entzündet. Wenn die Beschwerden länger anhalten, empfehlen Fachleute als erstes Dauermedikament ein Kortison-Spray. Es wirkt gegen die Entzündung und damit gegen die Ursache der Beschwerden. Es kann verhindern, dass ein gefährlicher Asthma-Anfall auftritt. Wer Kortison-Spray nimmt, hat seltener einen solchen Anfall und kommt seltener deswegen ins Krankenhaus. Kortison-Spray kann auch Todesfälle durch Asthma verhindern.

**Gibt es andere Asthma-Medikamente?**  
Bei manchen Menschen sind die Beschwerden so stark, dass Kortison als alleiniges Dauermedikament nicht ausreicht. Dann können andere Wirkstoffe dazu. Sie sorgen dafür, dass sich die Atemwege weiten. Die Atembeschwerden lassen schnell nach.

Manche Menschen denken dann, sie brauchen das Kortison-Spray nicht mehr und lassen es weg. Aber das ist gefährlich. Die Entzündung besteht weiter. Denn dagegen wirken diese Medikamente nicht stark genug, sondern nur das Kortison-Spray.

**Warum darf ich das Kortison-Spray nicht weglassen?**  
Gute Studien zeigen: Wer bei Asthma das Kortison-Spray weglässt und nur ein Medikament nimmt, das die Atemwege erweitert, erleidet häufiger einen schweren Asthma-Anfall. Das kann lebensbedrohlich sein.

Deshalb sollten Sie oder Ihr Kind atemwegenerweiternde Medikamente auf keinen Fall dauerhaft ohne Kortison-Spray einnehmen. Es gibt Geräte, die bereits beide Medikamente enthalten. Dann besteht keine Gefahr, das Kortison zu vergessen.

**Welche Nebenwirkungen hat inhaliertes Kortison?**  
Kortison-Spray hat viel weniger Nebenwirkungen als in Tablettenform. Denn so wirkt es nicht im ganzen Körper, sondern vor allem in der Lunge. Wichtig sind die Dosis und die richtige Inhalationstechnik. Seltener kann es zum Beispiel zu Heiserkeit kommen. Seltener kann sich ein Pilz im Mund bilden. Das können Sie verhindern, indem Sie nach dem Inhalieren den Mund ausspülen, Zähne putzen oder etwas trinken.

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, warum Sie oder Ihr Kind keinesfalls das Kortison-Spray weglassen sollten. Das gilt vor allem, wenn Sie zusätzlich weitere Medikamente inhalieren, die Ihre Beschwerden gut lindern.



© NVL-Programm 2024

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Asthma. AWMF-Registe-Nr. nvl-002. Programm für Nationale Versorgungsleitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzentraler Bundesvereinigung KfV und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). E-Mail: [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/asthma](http://www.leitlinien.de/asthma). © NVL-Programm 2024

### Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten

**NVL NATIONALE  
VERSORGUNGS  
LEITLINIEN**

Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

#### Asthma

#### Unterschiede bei Inhaliergeräten

Wer Asthma hat, muss meist jeden Tag inhalieren. Dafür gibt es unterschiedliche Geräte. Damit das Medikament tief in die Lunge gelangt, kommt es auf die richtige Technik an. Daher ist es wichtig, dass Sie sich erklären lassen, welches Gerät für Sie gut geeignet ist und wie Sie es anwenden. Das gilt insbesondere für Kinder.

**Welche Geräte gibt es?**  
Es gibt mehrere Geräte, um Asthma-Medikamente einzuziehen. Sie sind unterschiedlich anzusehen. Welches Gerät für Sie am besten ist, hängt von vielen Umständen ab. Dazu gehören Ihre Geschicklichkeit und Ihre Vorlieben. Auch ob ein Kind oder Erwachsener das Gerät benutzt, spielt eine Rolle. Folgende Geräte können in Frage kommen:

- » **Dosier-Aerosol (Spray)**  
Bei einem Dosier-Aerosol wird das Asthma-Medikament versprüht. Es erreicht die Lunge in vielen winzigen Tröpfchen oder Teilchen. Schützen Sie das Asthma-Spray kräftig, bevor Sie inhalieren. Dann atmen Sie tief aus, nehmen das Mundstück zwischen die Lippen und umschließen dieses fest. In der Regel lösen Sie den Sprühstoß („Hub“) mit der Hand aus. Das Einatmen muss genau auf den Sprühstoß abgestimmt sein: Sie sollten gleichzeitig drücken und tief einatmen. Wichtig dabei ist, langsam einzuziehen. Ansonsten bleiben Wirkstoffteilchen in Mund und Rachen hängen und kommen nicht in der Lunge an. Danach nehmen Sie das Gerät aus dem Mund und halten für 5 Sekunden die Luft an. Ansonsten kann es passieren, dass Sie die Wirkstoffteilchen wieder ausatmen und sie sich nicht in der Lunge ablagern. Anschließend atmen Sie langsam über die fast geschlossenen Lippen aus.
- » **Pulver-Inhalator**  
Diese Geräte gibt es in mehreren Formen. Sie enthalten ein Pulver. Vor dem Inhalieren ist es wichtig, auszuatmen. Achten Sie darauf, nicht in das Gerät zu atmen. Das Pulver verklumpt sonst. Im Gegensatz zu Sprays müssen Sie nicht im selben Moment drücken und einatmen. Allerdings brauchen Sie beim Einatmen viel mehr Kraft. Sie sollten stark und schnell einatmen. Nur dann verdrängen sich die Pulverteilchen so, dass sie bis in die Lunge kommen. Anschließend nehmen Sie das Gerät aus dem Mund und halten für 5 Sekunden die Luft an. Danach atmen Sie langsam über die fast geschlossenen Lippen aus. Nicht jeder hat eine ausreichend kräftige Atmung. Daher ist ein Pulver-Inhalator für kleinere Kinder oder bei einem Asthma-Anfall nicht geeignet.
- » **Elektrischer Vernebler**  
Hierbei handelt es sich um ein elektrisches Inhaliergerät. Um zu inhalieren, benutzen Sie ein Mundstück. Kinder bis etwa 2 Jahre bekommen eine Maske. Sie sollen den Nebel erst langsam und tief einatmen. Dann atmet man in das Mundstück oder die Maske aus. Das Inhalieren dauert hierbei länger als bei anderen Geräten. Danach müssen die Geräteteile gereinigt und getrocknet werden, damit sich keine Keime ansammeln. Außerdem sind die meisten Vernebler zu groß, um sie unterwegs zu benutzen.



© NVL-Programm 2024

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Asthma. AWMF-Registe-Nr. nvl-002. Programm für Nationale Versorgungsleitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzentraler Bundesvereinigung KfV und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). E-Mail: [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/asthma](http://www.leitlinien.de/asthma). © NVL-Programm 2024



## Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes

**NL NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN**  
Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

**Asthma**

**Wechsel des Inhaliergerätes**

Wer Asthma hat, muss meist dauerhaft inhalieren. Das ist wichtig und will gelernt sein. Nur dann können die Medikamente richtig wirken. Es gibt unterschiedliche Arten von Inhaliergeräten. Ihren Gebrauch muss man erst erlernen. Es kann vorkommen, dass Sie in der Apotheke ein neues Gerät erhalten, das Sie noch nicht kennen. Warum es wichtig ist, dass Sie dies sofort ansprechen, lesen Sie in dieser Information.

**Warum ist richtiges Inhalieren wichtig?**  
Bei Asthma sind die Atemwege ständig entzündet. Das führt zu Atembeschwerden. Es gibt wirksame Medikamente dagegen. Sie werden inhaliert und wirken so direkt in der Lunge.  
Inhalieren will gelernt sein. Ihr Arzt oder Ihre Ärztin soll Ihnen genau zeigen, wie Ihr Inhaliergerät zu benutzen ist. Das ist wichtig, denn nur mit der richtigen Technik kommt der Wirkstoff in der richtigen Dosis in der Lunge an.

**Warum erhalte ich ein anderes Gerät?**  
Es kann vorkommen, dass der Apotheker oder die Apothekerin Ihnen ein Inhaliergerät aushandigt, das Sie noch nicht kennen. Vielleicht hat Ihnen der Arzt oder die Ärztin absichtlich ein anderes Gerät verschrieben, weil Sie mit dem alten nicht zurechtkommen sind.  
Es kann aber auch sein, dass Sie in der Apotheke ein anderes Gerät erhalten als das verordnete. Das liegt an besonderen Verträgen zwischen Krankenkassen und bestimmten Herstellern, die die Apotheke erhalten muss. Sie erhalten dann den verordneten Wirkstoff, aber der „steckt“ in einem anderen Gerät.

**Was kann ich tun, wenn ich ein unbekanntes Gerät bekomme?**  
Wenn Sie in der Apotheke ein Inhaliergerät erhalten, das Sie noch nicht kennen, sprechen Sie dies an. Das ist wichtig. Denn es gibt Hinweise aus Studien, dass ein Gerätewechsel ungünstig sein kann: Viele Menschen kommen ohne Erklärung mit einem neuen Gerät nicht klar. Manche nehmen deshalb ihr Spray nicht mehr und warten, bis die Asthma-Beschwerden zunehmen. Möglicherweise kommt es dann zu einem Asthma-Anfall.

**Wie geht es weiter?**  
Der Apotheker oder die Apothekerin kann zuhause prüfen, ob Sie doch Ihr vertrautes Gerät erhalten können. Dies nennt man „pharmazeutische Bedenken anmelden“. Wenn das nicht geht, sollen Sie in der Apotheke eine Einweisung in das neue Gerät erhalten und die Anwendung üben.  
Wichtig ist auch, dass Sie beim nächsten Besuch in der Arztpraxis von dem neuen Gerät berichten. So kann das Praxispersonal dies berücksichtigen, wenn es das nächste Rezept ausstellt.

**Empfehlung:** Wenn Sie in der Apotheke ein Inhaliergerät erhalten, mit dem Sie sich nicht auskennen, sprechen Sie dies sofort an. Lassen Sie prüfen, ob Sie nicht doch Ihr vertrautes Gerät erhalten können. Wenn das nicht möglich ist, lassen Sie sich in der Apotheke zeigen, wie Sie das neue Inhaliergerät benutzen sollten. Und üben Sie es dort.

Dieser Patientenleit ist Bestandteil der NVL Asthma. AWMF-Register-Nr. m/002. Programm für Nationale Versorgungsleitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzentraler Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). E-Mail: [ml@azq.de](mailto:ml@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/asthma](http://www.leitlinien.de/asthma). © NVL-Programm 2024

## Asthma: Warum Rauchstopp hilft

**NL NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN**  
Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

**Asthma**

**Warum Rauchstopp hilft**

Bei Asthma sind die Atemwege ständig entzündet. Sie ziehen sich zusammen. Das führt zu Atembeschwerden, die bedrohlich werden können.  
Tabakrauch belastet die Lunge zusätzlich. Das erschwert nicht nur die Behandlung von Asthma. Es kann auch dazu führen, dass Erkrankte öfter einen schweren Asthma-Anfall erleiden und ins Krankenhaus müssen.

**Warum ist Tabakrauch schädlich bei Asthma?**  
Es gibt mehrere gute Gründe, mit dem Rauchen aufzuhören, wenn Sie oder Ihr Kind von Asthma betroffen sind. Zum Beispiel:

- Der Tabakrauch kann bei Menschen mit Asthma einen bedrohlichen Asthma-Anfall auslösen.
- Tabakrauch verschlimmert die Entzündung der Atemwege. Dadurch werden Beschwerden noch stärker.
- Rauchen schwächt die körpereigenen Abwehrkräfte. Wer raucht, ist deshalb anfälliger für Atemwegsinfekte. Diese können die Lunge angreifen und die Asthma-Beschwerden verschlimmern.

**Was heißt das für die Behandlung?**  
Es gibt wirksame Medikamente gegen Asthma. Sie lindern Beschwerden und verhindern schwere Anfälle. Wer raucht, braucht meist mehr oder stärkere Medikamente, um die Asthma-Beschwerden in den Griff zu bekommen. Dann steigt auch das Risiko für Nebenwirkungen. Wer nicht raucht, braucht weniger Medikamente.

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, warum es gut ist, bei Asthma aufs Rauchen zu verzichten. Das gilt auch, wenn Ihr Kind Asthma hat. Besprechen Sie, welche Angebote zur Unterstützung für Sie in Frage kommen.

**Hilft es wirklich, wenn ich aufhöre zu rauchen?**  
Gute Studien zeigen: Menschen mit Asthma, die weniger Tabakrauch ausgesetzt waren, hatten seltener einen schweren Asthma-Anfall und mussten deshalb seltener notfallmäßig behandelt werden.  
Das gilt auch für Kinder mit Asthma, die vor Passivrauchen geschützt wurden.

**Aufhören ist nicht einfach – Was kann mir helfen?**  
Der erste wichtige Schritt: Sprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt und vereinbaren Sie möglichst ein konkretes Ziel. Zum Beispiel, bis wann Sie mit dem Rauchen aufgehört haben. Es gibt viele wirksame Maßnahmen, um Sie dabei zu unterstützen. Dazu gehören Beratungen und Beratungsangebote ebenso wie Nikotinersatz oder Medikamente. Gemeinsam können Sie überlegen, was Ihnen helfen kann.  
Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet ein kostenfreies Beratungstelefon an: 0 800 8 31 31 31.

Dieser Patientenleit ist Bestandteil der NVL Asthma. AWMF-Register-Nr. m/002. Programm für Nationale Versorgungsleitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzentraler Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). E-Mail: [ml@azq.de](mailto:ml@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/asthma](http://www.leitlinien.de/asthma). © NVL-Programm 2024

## Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie

**NL NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN**  
Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

**Asthma**

**Haustier abgeben bei Tierallergie**

Bei allergischem Asthma entzündet sich die Atemwege, weil der Körper empfindlich auf einen bestimmten Auslöser reagiert. Manchmal ist das Haustier so ein Auslöser. Ihre Ärztin oder Ihr Arzt soll Ihnen dann empfehlen, das Haustier wegzugeben. Warum das so wichtig ist, lesen Sie in dieser Information.

**Was passiert bei allergischem Asthma?**  
Menschen mit allergischem Asthma reagieren auf an sich harmlose Stoffe (Allergene). Die Atemwege entzündet sich und es kommt zu Luftnot. Diese kann lebensbedrohlich werden.  
Häufige Allergene sind zum Beispiel Tierhaare, Vogelfeiden, Hausstaub oder Pollen.

**Was hilft bei allergischem Asthma?**  
Die Fachleute sind sich einig: Am wichtigsten bei allergischem Asthma ist es, den Auslöser – soweit es geht – zu meiden. Wenn das allein nicht hilft, kommen Medikamente zum Einsatz.

**Muss ich das Haustier weggeben?**  
Mit speziellen Untersuchungen kann der Arzt oder die Ärztin feststellen, ob Sie oder Ihr Kind empfindlich auf Tiere reagieren.  
Das heißt leider auch: Haben Sie ein Haustier und reagieren Sie oder Ihr Kind allergisch darauf, ist es wichtig, sich davon zu trennen. Da sich die Tierallergene noch sehr lange in der Wohnung befinden, kann es Monate dauern, bis sich die Asthma-Beschwerden bessern.

**Warum ist das so wichtig?**  
So schwer es ist, dieser Empfehlung zu folgen: Die Fachleute sind sich sicher, dass es hilfreich ist, sich von seinem Haustier zu trennen. Die Asthma-Beschwerden bessern sich deutlich. Sie oder Ihr Kind benötigen keine oder weniger Medikamente. Bei vielen reicht dann eine niedrige Dosis aus, starke Medikamente sind meist nicht nötig. Dadurch gibt es weniger Nebenwirkungen. Bei Kindern kann das allergische Asthma auch ganz verschwinden, wenn das Tier nicht mehr in der Wohnung ist.

**Was kann vielleicht helfen?**  
Ein Haustier ist wie ein Familienmitglied. Sich von ihm zu trennen, ist für alle – und vor allem für Kinder – sehr traurig. Damit Sie oder Ihr Kind weniger Asthma-Beschwerden haben und dauerhaft mit weniger Medikamenten zurechtkommen, ist es jedoch sehr wichtig, Überlegen Sie, was in der Zeit des Abschiedes helfen kann. In welche liebevollen Hände kann das Tier gegeben werden? Gibt es andere Dinge, die Freude machen können? Ein anderes Hobby, um sich abzulassen?

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, warum es wichtig ist, sich bei allergischem Asthma und Tierallergie von seinem Haustier zu trennen.

Dieser Patientenleit ist Bestandteil der NVL Asthma. AWMF-Register-Nr. m/002. Programm für Nationale Versorgungsleitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzentraler Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). E-Mail: [ml@azq.de](mailto:ml@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/asthma](http://www.leitlinien.de/asthma). © NVL-Programm 2024

## Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt

**NL NATIONALE VERSORGUNGS LEITLINIEN**  
Information für Patientinnen und Patienten  
Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

**Asthma**

**Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt**

Kann ich meine Asthma-Medikamente weiter nehmen? Was muss ich beachten? Diese Fragen stellen sich viele Frauen mit Asthma, die schwanger sind oder sich ein Kind wünschen. Oft steckt die Angst dahinter, dem Ungeborenen zu schaden. Gerade in der Schwangerschaft ist es wichtig, das Asthma gut mit Medikamenten zu kontrollieren. Auch der Verzicht auf das Rauchen oder das Vermeiden von Asthma-Auslösern helfen dabei.

**Kinderwunsch – Lassen Sie sich beraten**  
In der Schwangerschaft verändern sich viele Vorgänge im Körper. Das kann Ihr Asthma beeinflussen. Wenn Sie schwanger werden wollen, ist es besonders wichtig, dass Ihr Asthma gut unter Kontrolle ist. Das heißt: Sie sollten möglichst keine Beschwerden haben und Ihr Bedarfspray nicht benötigen. Dazu gehört auch, dass Sie regelmäßig Ihre Asthma-Medikamente anwenden. Ihr Arzt oder Ihre Ärztin soll Sie beraten. Deshalb sprechen Sie frühzeitig an, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.

**Medikamente in der Schwangerschaft?**  
Manche Schwangere nehmen aus Sorge weniger Asthma-Medikamente oder lassen diese weg. Dann steigt das Risiko für einen Asthma-Anfall. Dieser kann für das ungeborene Baby gefährlicher sein, als mögliche Nebenwirkungen der Asthma-Medikamente. Daher setzen Sie diese bitte nicht eigenmächtig ab.  
Für Ärztinnen, Ärzte und Eltern gibt es das Internetportal [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de), das aktuell und nach Prüfung aller verfügbaren Daten zu Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit berät. Nach derzeitigem Kenntnisstand werden die üblicherweise eingesetzten Asthma-Medikamente in der Schwangerschaft als sicher eingeschätzt. Fachleute empfehlen, dass Sie dort mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt die Wirkstoffe überprüfen, die Sie einnehmen. Embryotox bietet zudem eine kostenlose Beratung für Schwangere an: Telefon 030 4 50 525 700.

**Asthma-Anfall – Was soll man tun?**  
Ein Asthma-Anfall kann zu Sauerstoffmangel führen und das ungeborene Kind gefährden. Es ist daher empfehlenswert, dass Sie in der Schwangerschaft schon bei einem leichten Asthma-Anfall schnell ärztliche Hilfe suchen. Dann wird das Ungeborene überwacht und geprüft, ob Sie Sauerstoff erhalten sollen. Und natürlich wird der Asthma-Anfall behandelt.

**Kaiserschnitt oder natürliche Geburt?**  
Aus Angst vor einem Anfall wird Schwangeren mit Asthma oft zu einem Kaiserschnitt geraten. Diese Furcht ist nach Einschätzung von Fachleuten unbegründet – vorausgesetzt, Sie inhalieren Ihre Asthma-Medikamente regelmäßig. Auch Frauen mit Asthma können ihr Kind auf natürlichem Weg zur Welt bringen, sofern keine anderen Gründe dagegen sprechen.

**Was kann ich selbst noch tun?**  
• Rauchen schadet Ihnen und Ihrem Kind erheblich. Es gibt daher keinen besseren Anlass, als jetzt damit aufzuhören.  
• Versuchen Sie, Auslöser von Asthma so gut wie möglich zu vermeiden.  
• Eine besondere Diät ist nicht hilfreich, um Ihr Kind vor Allergien oder Asthma zu schützen.  
• Schulungen vermitteln Wissen über Asthma.

**Empfehlung:** Besprechen Sie mit Ihrem Arztteam, warum es wichtig ist, vor oder während einer Schwangerschaft das Asthma gut zu kontrollieren und dazu Ihre Medikamente wie verordnet anzunehmen.

Dieser Patientenleit ist Bestandteil der NVL Asthma. AWMF-Register-Nr. m/002. Programm für Nationale Versorgungsleitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzentraler Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege (bis 31.12.2024): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). E-Mail: [ml@azq.de](mailto:ml@azq.de); Internet: [www.leitlinien.de/asthma](http://www.leitlinien.de/asthma). © NVL-Programm 2024

## Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinienreport, 4. Auflage. Version 1. 2020 [cited: 2020-09-07]. DOI: 10.6101/AZQ/000470. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000470>.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.1. 2023 [cited: 2023-10-24]. <https://www.awmf.org/regelwerk>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997; 94(33):A-2154-5.
4. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl. Fortbild. Qualitätssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, Version 6.0. 2024 [cited: 2024-02-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000514. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000514>.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Leitlinienreport, Version 5.0. 2024. In Erstellung.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated 2024. 2024 [cited: 2024-07-16]. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf).
8. 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>.
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43(2):343–73. DOI: 10.1183/09031936.00202013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24337046>.
10. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2020; 55(1). DOI: 10.1183/13993003.00588-2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31558662>.
11. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. J Health Monit 2017; 2(3):36–45.
12. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):698–706. DOI: 10.1007/s00103-012-1652-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703488>.
13. Robert Koch-Institut (RKI). KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. J Health Monit 2018(1). DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-003. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/Health-Monitoring\\_01\\_2018\\_KiGGS-Welle2\\_erste\\_Ergebnisse.pdf;jsessionid=B06E6EAADB75F222A208DAD3DBCD5875.1\\_cid298](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf;jsessionid=B06E6EAADB75F222A208DAD3DBCD5875.1_cid298).
14. Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, et al. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016). 2018 (Versorgungsatlas-Bericht; Nr. 18/08) [cited: 2020-03-25]. DOI: 10.20364/VA-18.08. [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/92/VA\\_18-08\\_Bericht-Asthma\\_2019-01-09\\_1.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/92/VA_18-08_Bericht-Asthma_2019-01-09_1.pdf).
15. Langer S, Horn J, Kluttig A, et al. Häufigkeit von Asthma bronchiale und Alter bei der Erstdiagnose – erste Ergebnisse der NAKO Gesundheitsstudie. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2020; 63(4):397–403. DOI: 10.1007/s00103-020-03105-y. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125462>.
16. British Thoracic Society (BTS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2016 [cited: 2016-10-11]. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma>.
17. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). S3-Leitlinie Allergieprävention: Registernummer 061-016. Version 2022-11. 2022 [cited: 2024-03-21]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/061-016>.
18. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: A meta-analysis. Allergy 2013; 68(5):569–79. DOI: 10.1111/all.12124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23590215>.

19. Rix I, Hakansson K, Larsen CG, et al. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. *Am J Rhinol. Allergy* 2015; 29(3):193–201. DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25975250>.
20. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. 2013 [cited: 2017-01-04]. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153714/pdf/Bookshelf\\_NBK153714.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153714/pdf/Bookshelf_NBK153714.pdf).
21. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: Registernummer 020-009, Version 2017-11\_1. 2017 [cited: 2017-12-19]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html>.
22. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(4):779–86. DOI: 10.1378/chest.13-1235. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24202435>.
23. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: A meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015; 70(7):828–35. DOI: 10.1111/all.12629. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25855099>.
24. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update). 2023 [cited: 2024-03-27]. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf).
25. Deutsche Atemwegsliga, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). S2k-Leitlinie Spirometrie: Registernummer 020-017, Version 2015-05. 2014 [cited: 2021-06-23]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html>.
26. Broekhuizen BD, Sachs AP, Moons KG, et al. Diagnostic value of oral prednisolone test for chronic obstructive pulmonary disorders. *Ann Fam Med* 2011; 9(2):104–9. DOI: 10.1370/afm.1223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21403135>.
27. Luisi F, Pinto LA, Marostica L, et al. Persistent pulmonary function impairment in children and adolescents with asthma. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(2):158–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22576422>.
28. Riaño Pérez A, Pérez de Llano LA, Mengual N, et al. Clinical significance of the oral corticosteroid reversibility test in asthma with fixed airflow obstruction [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(1):40. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.07.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27484463>.
29. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948–68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16264058>.
30. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, et al. Whole-Body Plethysmography in Suspected Asthma: A Prospective Study of Its Added Diagnostic Value in 302 Patients. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(24):405–11. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159217>.
31. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 [cited: 2017-03-15]. <http://ginasthma.org/download/317>.
32. Guo Z, Wang Y, Xing G, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Asthma* 2016:1–9. DOI: 10.3109/02770903.2015.1101132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796787>.
33. Li Z, Qin W, Li L, et al. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: A meta-analysis of 4,691 participants. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(6):8516–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26309503>.
34. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: A systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technol Assess* 2015; 19(82):1–330. DOI: 10.3310/hta19820. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484874>.
35. Karrasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax* 2017; 72(2):109–16. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27388487>.
36. Tang S, Xie Y, Yuan C, et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(2):129–138. DOI: 10.1007/s12016-016-8573-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444490>.
37. Wang Z, Pianosi P, Keogh K, et al. The Clinical Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. 2017 (AHRQ Publication; 17(18)-EHC030-EF) [cited: 2018-05-28]. DOI: 10.23970/AHRQEPCCER197. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-197-fractional-exhaled-nitric-oxide.pdf>.
38. Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(1):29–39. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30424-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108938>.
39. Murray C, Foden P, Lowe L, et al. Diagnosis of asthma in symptomatic children based on measures of lung function: An analysis of data from a population-based birth cohort study. *The lancet child & adolescent health* 2017; 1(2):114–23. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30008-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034296>.
40. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(4):290–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801413>.
41. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(11):849–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493938>.



42. Aaron SD, Vandemheen KL, Fitzgerald JM, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA* 2017; 317(3):269–79. DOI: 10.1001/jama.2016.19627. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114551>.
43. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). S3-Leitlinie Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. Empfehlungen zum Umgang mit Multimedikation bei Erwachsenen und geriatrischen Patienten. Langfassung; Registernummer 053-043. Version 2021-08. 2021 [cited: 2022-07-01]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html>.
44. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD Overlap Syndrome (ACOS): A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS. One.* 2015; 10(9):e0136065. DOI: 10.1371/journal.pone.0136065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26336076>.
45. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(5):CD005535. DOI: 10.1002/14651858.CD005535.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464739>.
46. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD009611. DOI: 10.1002/14651858.CD009611.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450606>.
47. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003137. DOI: 10.1002/14651858.CD003137.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459050>.
48. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD011306. DOI: 10.1002/14651858.CD011306.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26089258>.
49. 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>.
50. 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>.
51. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3):695–703. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23058645>.
52. Gionfriddo MR, Hagan JB, Hagan CR, et al. Stepping down inhaled corticosteroids from scheduled to as needed in stable asthma: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(4):262–7. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26108083>.
53. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014; 69(4):510–6. DOI: 10.1111/all.12368. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24571355>.
54. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(3):724–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.038. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321206>.
55. Petsky HL, Cates CJ, Li A, et al. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD006340. DOI: 10.1002/14651858.CD006340.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821360>.
56. Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:CD011440. DOI: 10.1002/14651858.CD011440.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27580628>.
57. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27825189>.
58. Engelkes M, Janssens HM, Jongste JC de, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J* 2015; 45(2):396–407. DOI: 10.1183/09031936.00075614. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323234>.
59. Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, et al. Shared decision-making for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD012330. DOI: 10.1002/14651858.CD012330.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28972652>.
60. Elwyn G, Edwards A, Mowle S, et al. Measuring the involvement of patients in shared decision-making: A systematic review of instruments. *Patient Educ Couns.* 2001; 43(1):5–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311834>.
61. Härter M, Loh A, Spies C. Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005.
62. Loh A, Simon D, Kriston L, et al. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen - Effekte der Partizipativen Entscheidungsfindung aus systematischen Reviews. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(21):A-1483-8.
63. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM). Gute Praxis Gesundheitsinformation. Liste der Unterzeichner. 2016 [cited: 2018-02-07]. <http://www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/gpgi-unterzeichner.pdf>.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der genehmigten Anwendungsgebiete (Off-Label-Use). 2015 [cited: 2018-03-01]. <https://www.g-ba.de/institution/themenschwerpunkte/arzneimittel/off-label-use>.
65. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(5):CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592685>.
66. Chauhan BF, Chartrand C, Ni CM, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11:CD007949. DOI: 10.1002/14651858.CD007949.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594816>.
67. Chauhan BF, Ben SR, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD009585. DOI: 10.1002/14651858.CD009585.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089325>.
68. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD011438. DOI: 10.1002/14651858.CD011438.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26031392>.
69. Levenson M. Long-Acting Beta-Agonists and Adverse Asthma Events Meta-Analysis. Statistical Briefing Package for Joint Meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and Pediatric Advisory committee on December 10-11, 2008. 2008 [cited: 2017-09-19]. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>.
70. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New safety requirements for long-acting inhaled asthma medications called Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2010 [cited: 2018-08-30].
71. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Rösler A, et al. Auswertungen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas (Präsentation); 2017.
72. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: Potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(3):372–80. DOI: 10.1111/bcp.12637. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25808113>.
73. Melén E, Nwaru BI, Wiklund F, et al. Short-acting  $\beta_2$ -agonist use and asthma exacerbations in Swedish children: A SABINA Junior study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33(11):e13885. DOI: 10.1111/pai.13885.
74. 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>.
75. Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD009019. DOI: 10.1002/14651858.CD009019.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343671>.
76. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD007313. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633340>.
77. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and inhaled steroid versus beta2-agonist as relief medication for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD007085. DOI: 10.1002/14651858.CD007085.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160317>.
78. Kirkland SW, Vandenbergh C, Voaklander B, et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1:CD001284. DOI: 10.1002/14651858.CD001284.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076656>.
79. Vezina K, Chauhan BF, Ducharme FM. Inhaled anticholinergics and short-acting beta(2)-agonists versus short-acting beta2-agonists alone for children with acute asthma in hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD010283. DOI: 10.1002/14651858.CD010283.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25080126>.
80. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD000060. DOI: 10.1002/14651858.CD000060.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23966133>.
81. Teoh L, Cates CJ, Hurwitz M, et al. Anticholinergic therapy for acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(4):CD003797. DOI: 10.1002/14651858.CD003797.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513916>.
82. Chong J, Haran C, Chauhan BF, et al. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD011032. DOI: 10.1002/14651858.CD011032.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197430>.
83. 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>.
84. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). 2019 [cited: 2019-11-21]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

85. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, et al. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35(4):278–87. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3745. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992547>.
86. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information der Britischen Arzneimittelbehörde zu Montelukast: Risiko von neuropsychiatrischen Reaktionen. 2019 (Drug Safety Mail; 2019-59) [cited: 2019-11-21].
87. 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>.
88. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD009471. DOI: 10.1002/14651858.CD009471.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030198>.
89. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD009878. DOI: 10.1002/14651858.CD009878.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030199>.
90. Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6(6):CD010126. DOI: 10.1002/14651858.CD010126.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31194879>.
91. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, et al. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015; 5(11):e008554. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008554. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603243>.
92. Ducharme FM, Ni CM, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(4):CD005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393943>.
93. Ni CM, Greenstone I, Lasserson TJ, et al. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD005307. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821344>.
94. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: Serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744625>.
95. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, et al. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: Serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3:CD006922. DOI: 10.1002/14651858.CD006922.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543548>.
96. Hernandez G, Avila M, Pont A, et al. Long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids safety: A systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Respir Res* 2014; 15:83. DOI: 10.1186/1465-9921-15-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25038591>.
97. Cates CJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: Serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD007694. DOI: 10.1002/14651858.CD007694.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091646>.
98. Janjua S, Schmidt S, Ferrer M, et al. Inhaled steroids with and without regular formoterol for asthma: Serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9(9):CD006924. DOI: 10.1002/14651858.CD006924.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31553802>.
99. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, et al. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: Serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12):CD006922. DOI: 10.1002/14651858.CD006922.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521673>.
100. O'Shea O, Stovold E, Cates CJ. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: Serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4(4):CD007694. DOI: 10.1002/14651858.CD007694.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33852162>.
101. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). 2011 [cited: 2017-09-19]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>.
102. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med* 2016; 375(9):850–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1511190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579635>.
103. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016; 374(19):1822–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1511049. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26949137>.
104. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2016; 375(9):840–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1606356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579634>.



105. Evans DJ, Kew KM, Anderson DE, et al. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus higher dose ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD011437. DOI: 10.1002/14651858.CD011437.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26196545>.
106. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2016. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2016.
107. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26798035>.
108. 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>.
109. 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>.
110. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: A systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115(3):211–6. DOI: 10.1016/j.anai.2015.06.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231467>.
111. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(2):441–50. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960245>.
112. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Pfizer Inc. Efficacy and Safety of 2 Doses of Tiotropium RespiMat® Compared to Placebo in Children With Moderate Persistent Asthma. NCT01634139. 2012 [cited: 2017-06-14]. <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT01634139>.
113. Vogelberg C, Engel M, Laki I, et al. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol. Pract* 2018; 6(6):2160–2162.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.032.
114. Vrijlandt EJ, El Azzi G, Vandewalker M, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2):127–37. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30012-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29361462>.
115. Turner S, Richardson K, Murray C, et al. Long-Acting  $\beta$ -Agonist in Combination or Separate Inhaler as Step-Up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 5(1):99-106.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27421902>.
116. Vedel-Krogh S, Fallgaard NS, Lange P, et al. Association of Blood Eosinophil and Blood Neutrophil Counts with Asthma Exacerbations in the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2017; 63(4):823–32. DOI: 10.1373/clinchem.2016.267450. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28209625>.
117. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8):804–11. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23471469>.
118. Schultz K, Wittmann M, Wagner R, Leibert N, Schwarzkopf L, Szentes B, Nowak D, Faller H, Schuler M, Schultz K, Wittmann M, et al. In-patient pulmonary rehabilitation to improve asthma control – a randomized controlled study (EPRA, Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation for Patients with Asthma). DOI: 10.3238 (accepted) // In-patient pulmonary rehabilitation to improve asthma control. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118(3):23–30. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0003.
119. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5):355–66. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990>.
120. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060>.
121. Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7:CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214266>.
122. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1:CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414989>.
123. Corren J, Weinstein S, Janka L, et al. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016; 150(4):799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27018175>.
124. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016; 150(4):789–98. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056586>.

125. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016; 38(9):2058–70. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553751>.
126. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(25):2448–58. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530840>.
127. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17(52):1–342. DOI: 10.3310/hta17520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267198>.
128. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26(6):551–6. DOI: 10.1111/pai.12405. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963882>.
129. Lai T, Wang S, Xu Z, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5:8191. DOI: 10.1038/srep08191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645133>.
130. European Medicines Agency (EMA). Xolair Omalizumab. Product information. 2016 [cited: 2017-07-13]. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf).
131. Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2007; 38(7):71.
132. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2009; 40(8):76.
133. Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 7(7):CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35838542>.
134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 (IQWiG-Berichte; 385) [cited: 2017-06-27]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02\\_A16-03\\_Mepolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02_A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
135. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) - Addendum zum Auftrag A16-03. 2016 (IQWiG-Berichte; 407) [cited: 2017-06-27]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1434/2016-07-21\\_AM-RL-XII\\_Mepolizumab\\_D-211\\_Addendum.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1434/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_Addendum.pdf).
136. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 (IQWiG-Berichte; 505) [cited: 2017-06-27]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Reslizumab-D-271.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf).
137. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) - Addendum zum Auftrag A17-02. 2017 (IQWiG-Berichte; 516) [cited: 2017-07-10]. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1849/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Reslizumab\\_D-271\\_Addendum.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1849/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_Addendum.pdf).
138. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Benralizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 (IQWiG-Berichte; 625) [cited: 2017-06-14]. [http://www.iqwig.de/download/A18-11\\_Benralizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/A18-11_Benralizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
139. Bleecker ER, Fitzgerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056):2115–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408>.
140. Fitzgerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056):2128–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609406>.
141. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(7):568–76. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30190-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545978>.
142. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Nucala International non-proprietary name: Mepolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. 2015 [cited: 2017-06-27]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003860/WC500198038.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf).
143. European Medicines Agency (EMA). Nucala. mepolizumab. Assessment report. 16/09/2021 Mepolizumab - EMEA/H/C/003860/II/0037. 2021 [cited: 2023-11-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala#ema-inpage-item-assessment-history>.
144. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Cinqaero International non-proprietary name: Reslizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. 2016 [cited: 2017-06-27]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003912/WC500212252.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf).
145. European Medicines Agency (EMA). Fasenra. international non-proprietary name: benralizumab. assessment report. 2017 [cited: 2018-04-26]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004433/WC500245333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf).
146. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(6):1572-1581.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29122156>.

147. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5):1742–1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681>.
148. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1):46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416083>.
149. Teva Branded Pharmaceutical Products, R&D Inc. A Study of Reslizumab in Patients 12 Years of Age and Older With Severe Eosinophilic Asthma. NCT03052725. 2017 [cited: 2019-05-24]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052725>.
150. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2486–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782217>.
151. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2018; 378(26):2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782224>.
152. Gallagher A, Edwards M, Nair P, et al. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 10(10). DOI: 10.1002/14651858.CD012929.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34664263>.
153. 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>.
154. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-74. Version: 1.0. 2019 (IQWiG-Berichte; 845) [cited: 2023-11-27]. [https://www.iqwig.de/download/a19-74\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-74_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf).
155. European Medicines Agency (EMA). Dupixent. International non-proprietary name: dupilumab. CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. 2019 [cited: 2019-10-21]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
156. European Medicines Agency (EMA). Dupixent. Extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004390/II/0017. 2019 [cited: 2020-03-30]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
157. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Information zu Dupilumab: Risiko von Nebenwirkungen am Auge. 2022 (Drug Safety Mail; 2022-51) [cited: 2022-12-22]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/drug-safety-mail/newsdetail/drug-safety-mail-2022-51>.
158. 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>.
159. 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>.
160. 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>.
161. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tezepelumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A22-122. Version: 1.1. 2023 (IQWiG-Berichte; 1513) [cited: 2023-11-27]. [https://www.iqwig.de/download/a22-122\\_tezepelumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-122_tezepelumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-1.pdf).
162. Hamelmann E, Bernstein JA, Vandewalker M, et al. A randomised controlled trial of tiotropium in adolescents with severe symptomatic asthma. *Eur Respir J* 2017; 49(1):1601100. DOI: 10.1183/13993003.01100-2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27811070>.
163. Szeffler SJ, Murphy K, Harper TI, et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(5):1277–87. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28189771>.
164. 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>.
165. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dupilumab (Asthma bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A22-46. Version: 1.0. 2022 (IQWiG-Berichte; 1388) [cited: 2023-11-27]. [https://www.iqwig.de/download/a22-46\\_dupilumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-46_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf).
166. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9:CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28933516>.



167. European Medicines Agency (EMA). Nucala. International non-proprietary name: mepolizumab. Assessment report. 2018 [cited: 2019-10-22]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nucala-h-c-3860-ii-0013-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
168. Lu Y, Xu L, Xia M, et al. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: A meta-analysis. *Respir Care* 2015; 60(2):269–78. DOI: 10.4187/respcare.03399. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389355>.
169. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. 2013 [cited: 2017-01-04]. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/pdf/Bookshelf\\_NBK133240.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/pdf/Bookshelf_NBK133240.pdf).
170. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8:CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315994>.
171. Liao W, Hu Q, Shen LL, et al. Sublingual Immunotherapy for Asthmatic Children Sensitized to House Dust Mite: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(24):e701. DOI: 10.1097/MD.0000000000000701. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26091451>.
172. Larenas-Linnemann D, Blaiss M, van Bever HP, et al. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: Evidence analysis, 2009–2012. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110(6):402–15. DOI: 10.1016/j.anai.2013.02.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706708>.
173. Fortescue R, Kew KM, Leung MS. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 9(9):CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32926419>.
174. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD000052. DOI: 10.1002/14651858.CD000052.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037768>.
175. Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden: Sachgerechte Anwendung und Aufbewahrung der Arzneimittel. 4th ed. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.; 2016.
176. Normansell R, Kew KM, Mathioudakis AG. Interventions to improve inhaler technique for people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD012286. DOI: 10.1002/14651858.CD012286.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288272>.
177. Gillette C, Rockich-Winston N, Kuhn JA, et al. Inhaler Technique in Children With Asthma: A Systematic Review. *Acad Pediatr* 2016; 16(7):605–15. DOI: 10.1016/j.acap.2016.04.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27130811>.
178. Doyle S, Lloyd A, Williams A, et al. What happens to patients who have their asthma device switched without their consent? *Prim Care Respir J* 2010; 19(2):131–9. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20174771>.
179. Thomas M, Price D, Chrystyn H, et al. Inhaled corticosteroids for asthma: Impact of practice level device switching on asthma control. *BMC Pulm Med* 2009; 9:1. DOI: 10.1186/1471-2466-9-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121204>.
180. Ekberg-Jansson A, Svenningsson I, Ragdell P, et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int J Clin Pract* 2015; 69(10):1171–8. DOI: 10.1111/ijcp.12685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26234385>.
181. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD000364. DOI: 10.1002/14651858.CD000364.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450529>.
182. Andersohn F, Bornemann R, Damm O, et al. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine - analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technol Assess* 2014; 10:Doc03. DOI: 10.3205/hta000119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371764>.
183. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 65(8):1388–95. DOI: 10.1093/cid/cix524. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591866>.
184. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, et al. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD001116. DOI: 10.1002/14651858.CD001116.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085631>.
185. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, et al. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013; 43(11):1157–70. DOI: 10.1007/s40279-013-0077-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846823>.
186. Pakhale S, Luks V, Burkett A, et al. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: A systematic review. *BMC Pulm Med* 2013; 13:38. DOI: 10.1186/1471-2466-13-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23758826>.
187. Cramer H, Posadzki P, Dobos G, et al. Yoga for asthma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(6):503–10. DOI: 10.1016/j.anai.2014.03.014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726198>.
188. Grande AJ, Silva V, Andriolo BN, et al. Water-based exercise for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7:CD010456. DOI: 10.1002/14651858.CD010456.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032820>.

189. Beggs S, Foong YC, Le HC, et al. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD009607. DOI: 10.1002/14651858.CD009607.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633375>.
190. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, et al. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(5):1292–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665489>.
191. Bonini M, Di Mambro C, Calderon MA, et al. Beta(2)-agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD003564. DOI: 10.1002/14651858.CD003564.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089311>.
192. Pinnock H, Epiphaniou E, Pearce G, et al. Implementing supported self-management for asthma: A systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. *BMC Med* 2015; 13:127. DOI: 10.1186/s12916-015-0361-0. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26032941>.
193. Denford S, Taylor RS, Campbell JL, et al. Effective behavior change techniques in asthma self-care interventions: Systematic review and meta-regression. *Health Psychol*. 2014; 33(7):577–87. DOI: 10.1037/a0033080. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23815765>.
194. Kirk S, Beatty S, Callery P, et al. The effectiveness of self-care support interventions for children and young people with long-term conditions: A systematic review. *Child Care Health Dev* 2013; 39(3):305–24. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2012.01395.x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676438>.
195. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, et al. Smartphone and tablet self management apps for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD010013. DOI: 10.1002/14651858.CD010013.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24282112>.
196. Jongh de T, Guroi-Urganci I, Vodopivec-Jamsek V, et al. Mobile phone messaging for facilitating self-management of long-term illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD007459. DOI: 10.1002/14651858.CD007459.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235644>.
197. Harris K, Kneale D, Lasserson TJ, et al. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: A mixed methods systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1):CD011651. DOI: 10.1002/14651858.CD011651.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30687940>.
198. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme, Groos S, Kretschmann J, et al. Qualitätssicherungsbericht 2015. Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2015 [cited: 2017-09-19]. [http://www.kvno.de/downloads/quali/qualibe\\_dmp15.pdf](http://www.kvno.de/downloads/quali/qualibe_dmp15.pdf).
199. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm Asthma bronchiale – Qualitätszieleerreichung 2015. 2017 [cited: 2018-01-03]. [http://www.kbv.de/media/sp/DMP\\_Asthma\\_Ergebnisse\\_QS.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Ergebnisse_QS.pdf).
200. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2022. Disease-Management-Programme in Nordrhein. 2022 [cited: 2024-03-21]. [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/quali/KVNO\\_DMP\\_Qualitaetsbericht\\_2022.pdf?v=1707925011](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/quali/KVNO_DMP_Qualitaetsbericht_2022.pdf?v=1707925011).
201. Blakemore A, Dickens C, Anderson R, et al. Complex interventions reduce use of urgent healthcare in adults with asthma: Systematic review with meta-regression. *Respir Med* 2015; 109(2):147–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.11.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433953>.
202. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD001290. DOI: 10.1002/14651858.CD001290.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370563>.
203. Bailey EJ, Cates CJ, Kruske SG, et al. Culture-specific programs for children and adults from minority groups who have asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD006580. DOI: 10.1002/14651858.CD006580.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19370643>.
204. Welsh EJ, Hasan M, Li P. Home-based educational interventions for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(10):CD008469. DOI: 10.1002/14651858.CD008469.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975783>.
205. Quinones AR, Richardson J, Freeman M, et al. Educational group visits for the management of chronic health conditions: A systematic review. *Patient Educ Couns*. 2014; 95(1):3–29. DOI: 10.1016/j.pec.2013.12.021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468199>.
206. Chang AB, Taylor B, Masters IB, et al. Indigenous healthcare worker involvement for Indigenous adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(5):CD006344. DOI: 10.1002/14651858.CD006344.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464742>.
207. Keim-Malpass J, Letzkus LC, Kennedy C. Parent/caregiver health literacy among children with special health care needs: A systematic review of the literature. *BMC Pediatr*. 2015; 15:92. DOI: 10.1186/s12887-015-0412-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26242306>.
208. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD001117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535399>.
209. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD010523. DOI: 10.1002/14651858.CD010523.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733495>.
210. Worth H, Schacher C, Deutsche Atemwegsliga. Persönlicher Asthma-Aktionsplan auf Grundlage des NASA-Schulungsprogramms. 2016 [cited: 2018-03-12].

- [http://www.atemwegsliga.de/asthma.html?file=tl\\_files/eigene-dateien/Train-The-Trainer/Aktionsplan%20Asthma.pdf](http://www.atemwegsliga.de/asthma.html?file=tl_files/eigene-dateien/Train-The-Trainer/Aktionsplan%20Asthma.pdf).
211. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD001277. DOI: 10.1002/14651858.CD001277.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085551>.
  212. Barker NJ, Jones M, O'Connell NE, et al. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD010376. DOI: 10.1002/14651858.CD010376.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347088>.
  213. Silva IS, Fregonezi GA, Dias FA, et al. Inspiratory muscle training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD003792. DOI: 10.1002/14651858.CD003792.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014205>.
  214. Macedo TM, Freitas DA, Chaves GS, et al. Breathing exercises for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD011017. DOI: 10.1002/14651858.CD011017.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27070225>.
  215. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA, et al. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3(3):CD001277. DOI: 10.1002/14651858.CD001277.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32212422>.
  216. Scholten-Peeters GG, Thoomes E, Konings S, et al. Is manipulative therapy more effective than sham manipulation in adults: A systematic review and meta-analysis. *Chiropr Man Therap* 2013; 21(1):34. DOI: 10.1186/2045-709X-21-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24274314>.
  217. Dennis JA, Cates CJ. Alexander technique for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(9):CD000995. DOI: 10.1002/14651858.CD000995.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972048>.
  218. Cicchitti L, Martelli M, Cerritelli F. Chronic inflammatory disease and osteopathy: A systematic review. *PLoS. One.* 2015; 10(3):e0121327. DOI: 10.1371/journal.pone.0121327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781621>.
  219. Posadzki P, Lee MS, Ernst E. Osteopathic manipulative treatment for pediatric conditions: A systematic review. *Pediatrics* 2013; 132(1):140–52. DOI: 10.1542/peds.2012-3959. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776117>.
  220. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung: Registernummer 076-006, Version 2021-01. 2021 [cited: 2021-03-11]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>.
  221. Wang Z, May SM, Charoenlap S, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115(5):396–401. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411971>.
  222. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD005992. DOI: 10.1002/14651858.CD005992.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842828>.
  223. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383(9928):1549–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60082-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680633>.
  224. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. *J Pediatr Psychol* 2015; 40(7):623–32. DOI: 10.1093/jpepsy/jsv012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829528>.
  225. Ferro MA, Boyle MH. Self-concept among youth with a chronic illness: A meta-analytic review. *Health Psychol.* 2013; 32(8):839–48. DOI: 10.1037/a0031861. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23477575>.
  226. Gao YH, Zhao HS, Zhang FR, et al. The Relationship between Depression and Asthma: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS. One.* 2015; 10(7):e0132424. DOI: 10.1371/journal.pone.0132424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26197472>.
  227. Blakeley C, Blakemore A, Hunter C, et al. Does anxiety predict the use of urgent care by people with long term conditions? A systematic review with meta-analysis. *J Psychosom Res* 2014; 77(3):232–9. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.06.010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25149033>.
  228. Eccleston C, Fisher E, Law E, et al. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4:CD009660. DOI: 10.1002/14651858.CD009660.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874881>.
  229. Lv N, Xiao L, Ma J. Weight Management Interventions in Adult and Pediatric Asthma Populations: A Systematic Review. *J Pulm. Respir Med* 2015; 5(232):1000232. DOI: 10.4172/2161-105X.1000232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26413417>.
  230. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(7):CD009339. DOI: 10.1002/14651858.CD009339.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786526>.
  231. Plaschke P, Janson C, Balder B, et al. Adult asthmatics sensitized to cats and dogs: Symptoms, severity, and bronchial hyperresponsiveness in patients with furred animals at home and patients without these animals. *Allergy* 1999; 54(8):843–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485388>.



232. Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, et al. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):961–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934722>.
233. Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, et al. Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: A meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 112(3):237–48. DOI: 10.1016/j.anai.2014.01.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484971>.
234. Murray CS, Foden P, Sumner H, et al. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(2):150–8. DOI: 10.1164/rccm.201609-1966OC. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28282501>.
235. Leas BF, D’Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of Indoor Allergen Reduction in Management of Asthma. 2018 (AHRQ Publication; 18-EHC002-EF) [cited: 2018-05-28]. DOI: 10.23970/AHRQEPCCER201. [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-201-indoor-allergen-reduction-asthma\\_3.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-201-indoor-allergen-reduction-asthma_3.pdf).
236. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, et al. Indoor fungal diversity and asthma: A meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(1):110–22. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159468>.
237. Sauni R, Verbeek JH, Uitti J, et al. Remediating buildings damaged by dampness and mould for preventing or reducing respiratory tract symptoms, infections and asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD007897. DOI: 10.1002/14651858.CD007897.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715323>.
238. Singh M, Jaiswal N. Dehumidifiers for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6:CD003563. DOI: 10.1002/14651858.CD003563.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760885>.
239. Fan J, Li S, Fan C, et al. The impact of PM2.5 on asthma emergency department visits: A systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut. Res Int* 2016; 23(1):843–50. DOI: 10.1007/s11356-015-5321-x. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347419>.
240. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS. One.* 2015; 10(9):e0138146. DOI: 10.1371/journal.pone.0138146. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26382947>.
241. Zhao J, Zhai YK, Zhu WJ, et al. Effectiveness of Telemedicine for Controlling Asthma Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Telemed. J E Health* 2015; 21(6):484–92. DOI: 10.1089/tmj.2014.0119. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25393915>.
242. DiBello K, Boyar K, Abrenica S, et al. The effectiveness of text messaging programs on adherence to treatment regimens among adults aged 18 to 45 years diagnosed with asthma: A systematic review (Provisional abstract). *JBHI Database of Systematic Reviews & Implementation Reports* 2014; 12(4):485–532.
243. Hieftje K, Edelman EJ, Camenga DR, et al. Electronic media-based health interventions promoting behavior change in youth: A systematic review. *JAMA Pediatr* 2013; 167(6):574–80. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.1095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23568703>.
244. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(10):CD007717. DOI: 10.1002/14651858.CD007717.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927763>.
245. 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>.
246. Torrego A, Sola I, Munoz AM, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD009910. DOI: 10.1002/14651858.CD009910.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585221>.
247. Blue Cross Blue Shield Association (BCBS). Bronchial thermoplasty for treatment of inadequately controlled severe asthma. 2014 [cited: 2017-01-11]. [http://etsad.fr/etsad/afficher\\_lien.php?id=5618](http://etsad.fr/etsad/afficher_lien.php?id=5618).
248. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Diagnosedaten der Krankenhäuser. Status asthmaticus. 2000-2017 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Abgerufen am 05.03.2019. 2019 [cited: 2019-06-04]. <http://www.gbe-bund.de>.
249. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Diagnosedaten der Krankenhäuser. Asthma. 2000-2017 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Abgerufen am 05.03.2019. 2019 [cited: 2019-06-04]. <http://www.gbe-bund.de>.
250. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern. Asthma. 1998-2016 (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). Abgerufen am 05.03.2019. 2019 [cited: 2019-06-04]. <http://www.gbe-bund.de>.
251. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Sterbefälle, Sterbeziffern. Status asthmaticus. 1998-2016 (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert). Abgerufen am 05.03.2019. 2019 [cited: 2019-06-04]. <http://www.gbe-bund.de>.
252. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachenstatistik. Todesursachen in Deutschland. 2017 [cited: 2019-04-16]. [https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.pdf?__blob=publicationFile&v=3).
253. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm Asthma bronchiale - Qualitätszieleerreichung 2016. 2017 [cited: 2019-04-16]. [https://www.kbv.de/media/sp/DMP\\_Asthma\\_Ergebnisse\\_QS.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Ergebnisse_QS.pdf).

254. Camargo CA, Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001115. DOI: 10.1002/14651858.CD001115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583926>.
255. Kew KM, Quinn M, Quon BS, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(6):CD007524. DOI: 10.1002/14651858.CD007524.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272563>.
256. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD002308. DOI: 10.1002/14651858.CD002308.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235589>.
257. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD002316. DOI: 10.1002/14651858.CD002316.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235590>.
258. Kew KM, Flemmyng E, Quon BS, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 9(9):CD007524. DOI: 10.1002/14651858.CD007524.pub5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36161875>.
259. Ganaie MB, Munavvar M, Gordon M, et al. Patient- and parent-initiated oral steroids for asthma exacerbations. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12(12):CD012195. DOI: 10.1002/14651858.CD012195.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27943237>.
260. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(5):CD011801. DOI: 10.1002/14651858.CD011801.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176676>.
261. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD012629. DOI: 10.1002/14651858.CD012629.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29859017>.
262. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD000195. DOI: 10.1002/14651858.CD000195.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636617>.
263. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 70(1):CD002178. DOI: 10.1002/14651858.CD002178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279756>.
264. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 47(1):CD001740. DOI: 10.1002/14651858.CD001740. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11279726>.
265. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5:CD010909. DOI: 10.1002/14651858.CD010909.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24865567>.
266. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11(11):CD003898. DOI: 10.1002/14651858.CD003898.pub6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182799>.
267. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD010179. DOI: 10.1002/14651858.CD010179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235685>.
268. Travers AH, Jones AP, Camargo CA, et al. Intravenous beta(2)-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD010256. DOI: 10.1002/14651858.CD010256. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235686>.
269. Spiteri MA, Millar AB, Pavia D, et al. Subcutaneous adrenaline versus terbutaline in the treatment of acute severe asthma. *Thorax* 1988; 43(1):19–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3281307>.
270. Smith PR, Heurich AE, Leffler CT, et al. A comparative study of subcutaneously administered terbutaline and epinephrine in the treatment of acute bronchial asthma. *Chest* 1977; 71(2):129–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/318965>.
271. 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/II/020-021.html>.
272. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH). S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: Registernummer 020-004. Version 2024-01. 2023 [cited: 2024-03-21]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-004>.
273. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz: Registernummer 001-021, Version 2017-12. 2017 [cited: 2019-08-08]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html>.
274. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011; 66(11):937–41. DOI: 10.1136/thx.2010.155259. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597111>.

275. Normansell R, Sayer B, Waterson S, et al. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6):CD002741. DOI: 10.1002/14651858.CD002741.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29938789>.
276. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(3):CD003000. DOI: 10.1002/14651858.CD003000.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636712>.
277. Gatheral TL, Rushton A, Evans DJ, et al. Personalised asthma action plans for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD011859. DOI: 10.1002/14651858.CD011859.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394084>.
278. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 8(8):CD012977. DOI: 10.1002/14651858.CD012977.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32767571>.
279. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2):CD002886. DOI: 10.1002/14651858.CD002886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804441>.
280. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4):CD011050. DOI: 10.1002/14651858.CD011050.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27126744>.
281. Hussein A, Hardt H von der, Müller W, et al. Intravenöse Infusion von Reproterol (ein Beta-2-Mimetikum) in der Therapie des schweren Asthma-Anfalls im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986; 134(4):192–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084954>.
282. Simons FE, Gillies JD. Dose response of subcutaneous terbutaline and epinephrine in children with acute asthma. *Am J Dis Child* 1981; 135(3):214–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7211775>.
283. Davis WJ, Pang LM, Chernack WJ, et al. Terbutaline in the treatment of acute asthma in childhood. *Chest* 1977; 72(5):614–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/334490>.
284. Sly RM, Badiéi B, Faciane J. Comparison of subcutaneous terbutaline with epinephrine in the treatment of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59(2):128–35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/319140>.
285. Phanichyakarn P. Comparison of subcutaneous injections of terbutaline, salbutamol and adrenaline in acute asthmatic attacks in children. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(12):692–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2628537>.
286. Mitra A, Bassler D, Goodman K, et al. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD001276. DOI: 10.1002/14651858.CD001276.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846615>.
287. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018 [cited: 2019-04-12]. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
288. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10:CD010660. DOI: 10.1002/14651858.CD010660.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25331331>.
289. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi). S3-Leitlinie Die vaginale Geburt am Termin: Registernummer 015-083, Version 2020-01. 2020 [cited: 2024-03-25]. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-083>.
290. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). S3-Leitlinie Sectio caesarea: Registernummer 015-084, Version 2020-06\_1\_02. 2020 [cited: 2020-07-28]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-084.html>.
291. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie: Registernummer 015-018, Version 2019-07. 2019 [cited: 2019-08-08]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-018.html>.
292. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). S2k-Leitlinie Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie: Registernummer 015-063, Version 2022-3.2. 2022 [cited: 2024-03-25]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-063.html>.
293. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt: Registernummer 015-025, Version 2022-05. 2022 [cited: 2024-03-25]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>.
294. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). *Damit der Traumberuf kein Albtraum wird - Ein Ratgeber für die medizinische Berufsberatung allergiekranker Jugendlicher*. 2nd ed. Dortmund; 2014.
295. Fischer PJ. *Berufswahl bei Allergien der Atemwege und Asthma*. Pädiatrische Allergologie 2021(2).
296. Groene GJ de, Pal TM, Beach J, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(5):CD006308. DOI: 10.1002/14651858.CD006308.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563151>.



297. Henneberger PK, Patel JR, Groene GJ de, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10(10):CD006308. DOI: 10.1002/14651858.CD006308.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31593318>.
298. Nathell L. Effects on sick leave of an inpatient rehabilitation programme for asthmatics in a randomized trial. *Scand J Public Health* 2005; 33(1):57–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15764242>.
299. Bingol Karakoc G, Yilmaz M, Sur S, et al. The effects of daily pulmonary rehabilitation program at home on childhood asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr. )* 2000; 28(1):12–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757852>.
300. Bauer CP, Petermann F, Kiosz D, et al. Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2002; 56(8):478–85. DOI: 10.1055/s-2002-33312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174332>.
301. Warschburger P, Busch S, Bauer CP, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with asthma: Results from the ESTAR Study. *J Asthma* 2004; 41(4):463–70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15281332>.
302. Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC, et al. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: A randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1997; 10(1):104–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9032501>.
303. Petro W, Holländer P, Betz HP, et al. Patientenschulung in der pneumologischen Rehabilitation steigert den therapeutischen Erfolg. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1995; 21(1):49–58.
304. Schultz K, Seidl H, Jelusic D, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation for patients with asthma: Study protocol of a randomized controlled trial (EPRA). *BMC Pulm Med* 2017; 17(1):49. DOI: 10.1186/s12890-017-0389-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274210>.
305. Schultz K, Wittmann M, Wagner R, et al. Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation for Patients with Asthma: EPRA-RCT 2018; 52(62 Suppl):OA1620. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA1620.
306. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund), European Forum for Research in Rehabilitation (EFRR), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), editors. 28. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium Deutscher Kongress für Rehabilitationsforschung. 15th Congress of EFRR Congress of the European Forum for Research in Rehabilitation; 2019 (DRV Schriften; 117).
307. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, et al. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8(8):CD013485. DOI: 10.1002/14651858.CD013485.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35993916>.
308. Ricklefs I, Hohmann-Ebbers M, Herz A, et al. Use of complementary and alternative medicine in children with asthma. *Pediatric allergy and immunology official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2018; 29(3):326–8. DOI: 10.1111/pai.12863. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336063>.
309. Schoonees A, Visser J, Musekiwa A, et al. Pycnogenol® (extract of French maritime pine bark) for the treatment of chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(4):CD008294. DOI: 10.1002/14651858.CD008294.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513958>.
310. Welsh EJ, Bara A, Barley E, et al. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD001112. DOI: 10.1002/14651858.CD001112.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091514>.
311. 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>.
312. Liu CF, Chien LW. Efficacy of acupuncture in children with asthma: A systematic review. *Ital. J Pediatr* 2015; 41:48. DOI: 10.1186/s13052-015-0155-1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149519>.
313. McCarney RW, Brinkhaus B, Lasserson TJ, et al. Acupuncture for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD000008. DOI: 10.1002/14651858.CD000008.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973944>.
314. Zhang J, Li X, Xu J, et al. Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: A systematic review of randomized controlled trials. *J Asthma* 2012; 49(7):773–7. DOI: 10.3109/02770903.2012.691194. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873427>.
315. Qutubuddin M, Singh SM, Nayak C, et al. A Systematic Review of Controlled Trials of Homeopathy in Bronchial Asthma. *Complementary medicine research* 2019:1–7. DOI: 10.1159/000494621. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30893676>.
316. McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD000353. DOI: 10.1002/14651858.CD000353.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14973954>.
317. Shergis JL, Wu L, Zhang AL, et al. Herbal medicine for adults with asthma: A systematic review. *The Journal of asthma official journal of the Association for the Care of Asthma* 2016; 53(6):650–9. DOI: 10.3109/02770903.2015.1101473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27172294>.
318. Arnold E, Clark CE, Lasserson TJ, et al. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1(1):CD005989. DOI: 10.1002/14651858.CD005989.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254089>.

319. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD010391. DOI: 10.1002/14651858.CD010391.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154977>.
320. Wilkinson M, Hart A, Milan SJ, et al. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD010749. DOI: 10.1002/14651858.CD010749.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936673>.
321. 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>.
322. Worth H, Dethlefsen U. Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: A placebo-controlled, double-blind trial. *J Asthma* 2012; 49(8):849–53. DOI: 10.3109/02770903.2012.717657. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978309>.
323. Mehring M, Donnachie E, Mutschler R, et al. Disease management programs for patients with asthma in Germany: a longitudinal population-based study. *Respir Care* 2013; 58(7):1170–7. DOI: 10.4187/respcare.01968. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23106942>.
324. Mehring M, Donnachie E, Fexer J, et al. Disease management programs for patients with COPD in Germany: a longitudinal evaluation of routinely collected patient records. *Respir Care* 2014; 59(7):1123–32. DOI: 10.4187/respcare.02748. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222706>.
325. Fuchs S, Henschke C, Blumel M, et al. Disease management programs for type 2 diabetes in Germany: A systematic literature review evaluating effectiveness. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(26):453–63. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0453. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25019922>.
326. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G, et al. Chronic disease management programmes for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5:CD007988. DOI: 10.1002/14651858.CD007988.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014500>.
327. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2016; 50(10):862–81. DOI: 10.1177/1060028016656016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363846>.
328. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 40 Leistungen zur medizinischen Rehabilitation. 1988 [cited: 2017-10-24]. [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_40.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_40.html).
329. Ochmann U, Nowak D. Wann soll der Pneumologe an ein Berufsasthma denken? *Pneumologie* 2015; 12(4):292–9. DOI: 10.1007/s10405-014-0869-6.
330. Nowak D. Berufsbedingte Erkrankungen der Atemwege. *Pneumologie* 2006; 3(6):425–37.