



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Asthma

Langfassung

4. Auflage, 2020

Version 1

AWMF-Register-Nr.: nvl-002

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.asthma.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

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

Impressum

HERAUSGEBER

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

sowie

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	www.arzneimittelkommission.de
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	www.akdae.de
Bundesarbeitsgemeinschaft SELBSTHILFE e. V. (BAG SELBSTHILFE)	www.bag-selbsthilfe.de
Deutsche Atemwegsliga e. V.	www.atemwegsliga.de
Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. (DFPP)	www.dfpp.org
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)	www.dgaki.de
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	www.degam.de
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)	www.dgaum.de
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	www.dggg.de
Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNOKHC)	www.hno.org
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)	www.dgim.de
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V. (DGIIN)	www.dgiin.de
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	www.dgkj.de
Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)	www.dgprm.de
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)	www.pneumologie.de
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)	www.dgpm.de
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	www.dgrw-online.de
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM)	www.dgsm.de
Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)	www.physio-deutschland.de
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)	www.dkpm.de
FORUM chronisch kranker und behinderter Menschen im Paritätischen Gesamtverband	www.der-paritaetische.de/schwerpunkte/selbsthilfeforum
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)	www.gnpi.de
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPA)	www.gpau.de
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)	www.paediatische-pneumologie.eu
Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT)	www.phytotherapie.de

REDAKTION UND PFLEGE

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



KORRESPONDENZ

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

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Diese Leitlinie wurde am 7. September 2020 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist bis zur nächsten Überarbeitung bzw. spätestens bis 7. September 2025 gültig.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma wird mit folgenden Komponenten publiziert:

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

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.asthma.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage, Version 1. 2020 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000469. www.asthma.versorgungsleitlinien.de.

Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org.

AUTOREN

Prof. Dr. Martin Schulz

Dr. Eric Martin

Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)

Prof. Dr. Klaus Dalhoff

Prof. Dr. Harald Schäfer (ab März 2019)

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 / Deutsche PatientenLiga Atemwegserkrankungen e. V. (DPLA)

Prof. Dr. Heinrich Worth

Prof. Dr. Carl-Peter Criée

Deutsche Atemwegsliga e. V.

Dr. Michael Weber

Dr. Andreas Hellmann

Deutsche Forschungsgruppe Pneumologie in der Primärversorgung e. V. (DFPP)

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)

Univ.-Prof. Dr. Antonius Schneider

Prof. Dr. Michael Freitag, MPH

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)

Prof. Dr. Dennis Nowak

Univ.-Prof. Dr. Thomas Kraus

Dr. Uta Ochmann (ab Mai 2019)

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)

Prof. Dr. univ. Franz Kainer

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

PD Dr. Achim Georg Beule

Univ.-Prof. Dr. habil. Werner Hosemann

Prof. Dr. Ludger Klimek (ab Februar 2019)

Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie e. V. (DGHNOKHC)

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)

Dr. Konrad Schultz

Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e. V. (DGPRM)

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 (ab Mai 2019)

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM)

Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie (DKPM)

Prof. Dr. Maritta Orth

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)

METHODISCHE BEGLEITUNG UND KOORDINATION

Dr. Monika Nothacker, MPH

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Isabell Vader, MPH; Corinna Schaefer; Dr. Susanne Schorr (bis Juli 2019)

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

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 Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt 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 NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Inhaltsverzeichnis

Impressum	1
I Einführung	10
II Zielsetzung	11
III Organisation und methodisches Vorgehen	11
1 Definition und Epidemiologie	12
1.1 Definition	12
1.2 Schweres Asthma	12
1.3 Epidemiologie.....	13
2 Diagnostik und Monitoring	14
2.1 Allgemeines.....	14
2.2 Anamnese und Symptome.....	15
2.3 Körperliche Untersuchung	17
2.4 Objektive Messungen zur Sicherung der Diagnose.....	17
2.4.1 Spirometrie	18
2.4.2 Reversibilitätstest	18
2.4.3 Nachweis der bronchialen Hyperreagibilität.....	19
2.4.4 Peak-Flow-Messung	20
2.4.5 Fraktion des exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO)	20
2.5 Weiterführende Diagnostik.....	21
2.5.1 Ganzkörperplethysmographie	21
2.5.2 Bestimmung des Atemwiderstandes mit Oszillations- oder Okklusionsverfahren .	21
2.5.3 Blutgase	21
2.5.4 Labordiagnostik	21
2.5.5 Bildgebung	22
2.6 Allergiediagnostik.....	22
2.6.1 Allergologische Stufendiagnostik	22
2.6.2 Spezifische Provokationstests	23
2.7 Überprüfung der Diagnose.....	23
2.8 Differentialdiagnosen des Asthmas	24
2.9 Asthma bei älteren Patienten.....	25
2.10 Asthma-COPD-Overlap	25
2.11 Klassifikation des Asthmas: Asthmakontrolle	26
2.12 Monitoring	29
2.12.1 Monitoring der Lungenfunktion	29
2.12.2 Frequenz der Untersuchungen	30
3 Therapieplanung und gemeinsame Entscheidungsfindung	31
3.1 Therapieplanung	31
3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung	31
3.2.1 Prinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung.....	31
3.2.2 Evidenzbasierte Patientenmaterialien.....	31
3.3 Therapieziele.....	32
4 Medikamentöse Therapie	33
4.1 Ziele der medikamentösen Therapie	33
4.2 Hinweis zum Off-Label-Use	33

4.3	Medikamentöse Stufenschemata.....	34
4.4	Allgemeine Therapieprinzipien innerhalb des Stufenschemas.....	36
4.4.1	Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide	37
4.5	Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle	39
4.5.1	Therapieintensivierung.....	40
4.5.2	Therapiereduktion	40
4.6	Bedarfstherapie.....	42
4.6.1	Bedarfstherapie ALLE ALTERSGRUPPEN	42
4.7	Initiierung der Langzeittherapie.....	45
4.8	Langzeittherapie	46
4.8.1	Stufe 2 ALLE ALTERSGRUPPEN.....	46
4.8.2	Stufe 3 ERWACHSENE.....	49
4.8.3	Stufe 3 KINDER UND JUGENDLICHE	52
4.8.4	Stufe 4 ERWACHSENE.....	53
4.8.5	Stufe 4 KINDER UND JUGENDLICHE	54
4.8.6	Stufe 5 ERWACHSENE.....	55
4.8.7	Stufe 5 KINDER UND JUGENDLICHE	62
4.8.8	Stufe 6 KINDER UND JUGENDLICHE	64
4.9	Spezifische (Allergen-) Immuntherapie bei allergischem Asthma	67
4.10	Nicht-empfohlene Medikamente	68
4.11	Inhalationssysteme	68
4.12	Impfschutz bei Patienten mit Asthma	72
5	Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma.....	73
6	Nicht-medikamentöse Therapie.....	74
6.1	Selbsthilfemaßnahmen	74
6.2	Schulung	74
6.3	Körperliches Training	76
6.4	Atemphysiotherapie	77
6.5	Tabakentwöhnung	78
6.6	Psychosoziale Aspekte	79
6.7	Kontrolle des Körpergewichtes	79
6.8	Verminderung der Allergenexposition.....	80
6.8.1	Allergenkarenz	80
6.8.2	Tierkontakt.....	80
6.8.3	Hausstaubmilben	81
6.9	Regulierung des Innenraumklimas	81
6.10	Verminderung der Luftschadstoffexposition	82
6.11	Telemedizin.....	82
6.12	Thermoplastie	83
7	Asthmaanfall bei Erwachsenen	84
7.1	Epidemiologie.....	84
7.2	Selbsthilfemaßnahmen	84
7.3	Versorgung des Asthmaanfalls bei Erwachsenen	84
7.4	Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme	85
7.5	Weitergehende Versorgung des Asthmaanfalls: im Krankenhaus	86
7.6	Initiale Diagnostik.....	87
7.7	Initialtherapie.....	87

7.8	Weitergehende Diagnostik.....	87
7.9	Indikation zur intensivmedizinischen Versorgung.....	87
7.10	Weitergehende Therapiemaßnahmen	87
7.11	Evidenzlage Therapie	87
7.11.1	Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika	87
7.11.2	Inhalatives Ipratropiumbromid.....	88
7.11.3	Inhalative Corticosteroide.....	88
7.11.4	Systemische Corticosteroide.....	89
7.11.5	Intravenöses Magnesiumsulfat	90
7.11.6	Parenterale kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika.....	90
7.11.7	Sauerstofftherapie	91
7.11.8	Antibiotika.....	91
7.12	Betreuung nach einem Asthmaanfall.....	92
8	Asthmaanfall bei Kindern und Jugendlichen	93
8.1	Epidemiologie.....	93
8.2	Selbsthilfemaßnahmen	93
8.3	Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen	93
8.4	Diagnostik	95
8.5	Initialtherapie.....	95
8.6	Weitergehende Therapiemaßnahmen	96
8.7	Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung.....	96
8.8	Evidenzlage der Therapie	97
8.8.1	Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika	97
8.8.2	Inhalatives Ipratropiumbromid.....	98
8.8.3	Inhalative Corticosteroide.....	98
8.8.4	Systemische Corticosteroide.....	99
8.8.5	Intravenöses Magnesiumsulfat	100
8.8.6	Intravenöse kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika	101
8.8.7	Intravenöses Theophyllin	101
8.8.8	Sauerstofftherapie	102
8.8.9	Antibiotika.....	102
8.9	Betreuung nach einem Asthmaanfall.....	103
9	Asthma in der Schwangerschaft.....	104
9.1	Schwangerschaftsplanung.....	104
9.2	Therapie in der Schwangerschaft	104
9.3	Asthma und Geburt.....	105
9.4	Asthma und Stillen	105
9.5	Asthmaanfall in der Schwangerschaft	106
10	Asthma mit Arbeitsplatzbezug	107
10.1	Diagnostik	107
10.2	Berufswahl	108
10.3	Therapie	108
10.4	Rechtliche Aspekte	108
11	Rehabilitation	109
11.1	Indikation zur pneumologischen Rehabilitation	109
11.2	Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma.....	109

12	Komplementäre und alternative Therapie	111
12.1	Präambel.....	111
12.2	Maßnahmen.....	111
13	Versorgungskoordination	114
13.1	Ambulante Versorgungskoordination.....	114
13.2	Ambulante Überweisungsindikationen.....	115
13.3	Kooperation von Arzt und Apotheker.....	116
13.4	Einweisung in ein Krankenhaus.....	118
13.5	Patientenselbsthilfe.....	118
	Tabellenverzeichnis	119
	Abbildungsverzeichnis	119
	Abkürzungsverzeichnis	120
	Asthma-Aktionsplan	122
	Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese	123
	Patientenblätter	125
	Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray.....	125
	Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten.....	125
	Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes.....	126
	Asthma: Warum Rauchstopp hilft.....	126
	Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie.....	126
	Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt.....	126
	Literatur	127

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 4. Auflage der NVL Asthma konsentiert. Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Asthma orientierten sich die Autoren an den Ausführungen der 2. Auflage der NVL Asthma [1]. Nach der Teilveröffentlichung der 3. Auflage der NVL Asthma im September 2018 bildete die Arbeit an der 4. Auflage eine nahtlose Fortsetzung.

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].

Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss individuell unter Berücksichtigung der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und Präferenzen sowie der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [3].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Leitlinienempfehlungen muss in der individuellen Situation geprüft werden nach den Prinzipien der Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und partizipativen Entscheidungsfindung [4].

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 [2].

Empfehlungsgrade

Das in Tabelle 1 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [4]

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

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [5], an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [6,7]. 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 [3].

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 Patienten mit Asthma. Hierzu gehören verlässliche und allgemein akzeptierte Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis und der Praxis.

Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Patienten gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen [3].

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

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

III Organisation und methodisches Vorgehen

Nationale VersorgungsLeitlinien erfüllen alle Anforderungen an S3-Leitlinien gemäß AWMF-Regelwerk [4]. 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. Detaillierte Angaben zu dem methodischen Vorgehen sowie zu der Organisation des NVL-Programms sind im Leitlinienreport zur 4. Auflage der NVL Asthma beschrieben [8] (abrufbar unter www.leitlinien.de/nvl/asthma). Der Report, welcher einen essentiellen Bestandteil dieser Leitlinie darstellt, gibt darüber hinaus Informationen zur Patientenbeteiligung sowie zu Verbreitungs- und Implementierungsstrategien [8].

1 Definition und Epidemiologie

1.1 Definition

Die Inhalte dieses Kapitels basieren auf einer Adaptation der Aussagen nationaler und internationaler Leitlinien [9–12].

Asthma ist eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist [9]. Sie ist gekennzeichnet durch das Auftreten zeitlich und in ihrer Intensität variierender Symptome, wie Atemnot, Giemen, Brustenge und Husten, sowie durch eine bronchiale Hyperreagibilität [9].

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 [10]. Ausgehend von einer Entzündungsreaktion der Atemwege kann eine bronchiale Hyperreagibilität bis hin zu einer bronchialen Obstruktion auftreten [10].

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 [9]:

- 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. [9] 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 Patienten unterscheiden und sich konkrete Konsequenzen für die Auswahl der Therapie ergeben. Erste Erkenntnisse zu eosinophilem Asthma, Type-2-High-Asthma oder cough-variant-Asthma sind in der S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-009.html) [12] zusammengefasst.

Exazerbationen sind nach der S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma [12] definiert als Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion [...], welche über das für den Patienten 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. [12]

1.2 Schweres Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>1-1 ERWACHSENE</p> <p>Bei Erwachsenen liegt ein schweres Asthma vor, wenn unter Therapie mit inhalativen Corticosteroiden (ICS) in Höchstdosis (siehe Tabelle 6) und mindestens einem zusätzlichen Langzeitmedikament (Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum oder Montelukast) oder oralen Corticosteroiden (OCS) > 6 Monate/Jahr mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft bzw. bei Reduktion der Therapie zutreffen würde:</p> <ul style="list-style-type: none">• Atemwegsobstruktion: FEV1 < 80% des Sollwertes (FEV1/FVC < LLN);• häufige Exazerbationen: ≥ 2 corticoidsteroidpflichtige Exazerbationen in den letzten 12 Monaten;• schwere Exazerbationen: ≥ 1 Exazerbation mit stationärer Behandlung oder Beatmung in den letzten 12 Monaten;• teilweise kontrolliertes oder unkontrolliertes Asthma (siehe Abbildung 2).	<p>Statement</p>

Die Autoren formulieren die Definition des schweren Asthmas bei Erwachsenen in Anlehnung an die internationale Leitlinie „International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma“ [11]. Dabei gilt für die ICS-Dosierung die Definition der ERS/ATS-Leitlinie, wie in der ICS-Vergleichstabelle in der Spalte „Höchstdosis“ abgebildet. Dadurch wird sichergestellt, dass nur Patienten, bei denen die ICS-Therapie ausgeschöpft wurde, die Definition des schweren Asthmas erfüllen können.

Besonderheiten des Kindes- und Jugendalters

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>1-2 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>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.</p>	<p>Statement</p>

Bei diesem Statement handelt es sich um einen Expertenkonsens. Die Vertreter der pädiatrischen Fachgesellschaften formulieren die Definition auf Basis ihrer klinischen Erfahrung.

1.3 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%) [13]. Frauen waren häufiger betroffen als Männer (7,1% vs. 5,4%) [13]. Die erste Erhebung der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011“ (DEGS1) basiert auf Befragungen, Untersuchungen und Tests [14]. In einem computergestützten ärztlichen Interview gaben 5% der Teilnehmer an, ein ärztlich diagnostiziertes Asthma zu haben. Betroffen waren auch hier mehr Frauen als Männer (6,3% vs. 3,7%) [14].

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 [15]. Im Gegensatz zu Erwachsenen waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen (5,0% vs. 3,0%) [15].

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% (96% KI 5,8%; 5,9%) bei Erwachsenen und 5,1% (95% KI 5,1%; 5,2%) bei Kindern und Jugendlichen [16].

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 [17]. 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 [17].

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 abgegrenzt sind.

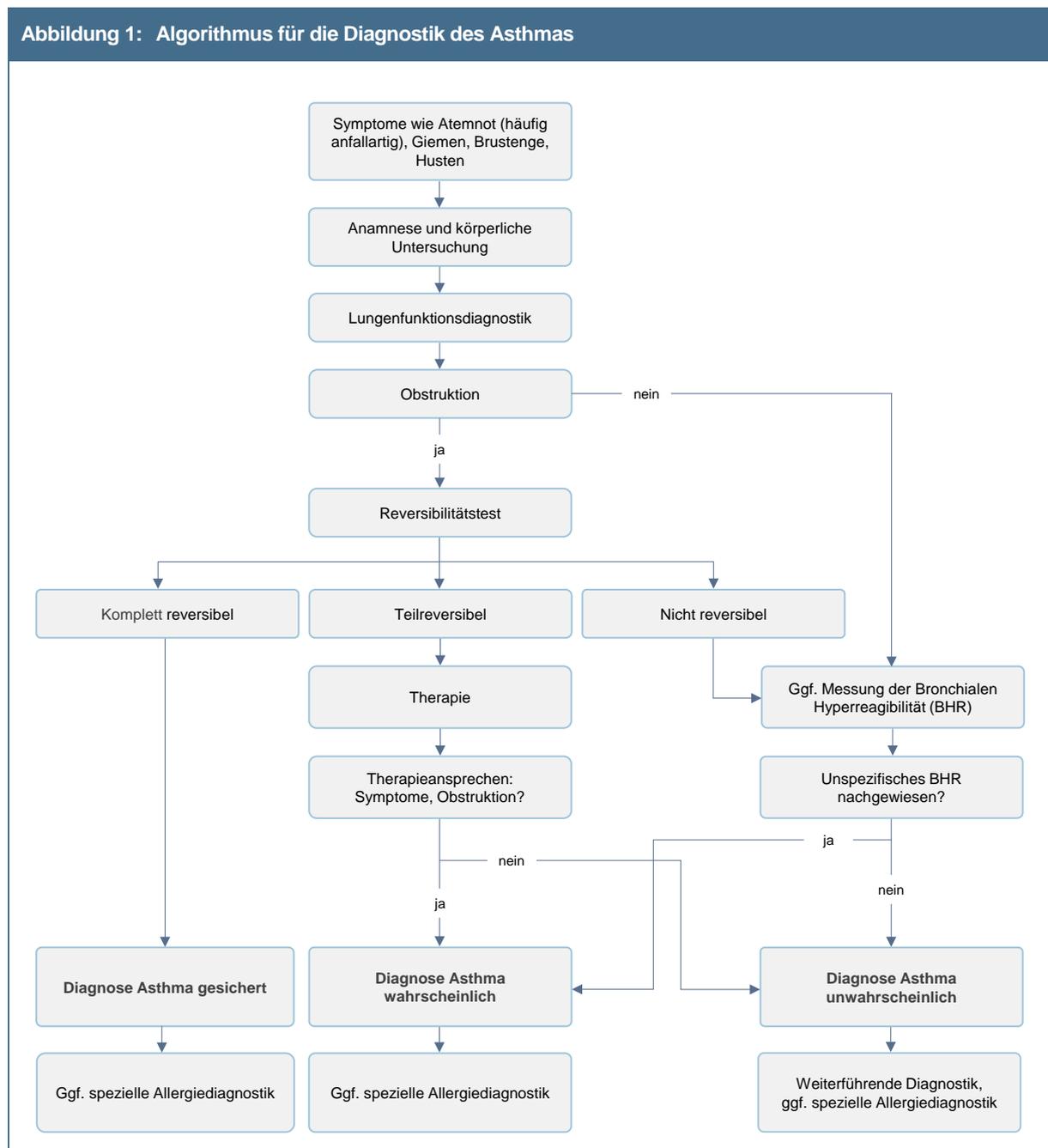
2 Diagnostik und Monitoring

2.1 Allgemeines

Die Diagnose des Asthmas ist vor allem eine klinische [18]. 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



Besonderheiten des Kindesalters (≤ 5 Jahre)

Kinder im Vorschulalter leiden häufig unter episodischen Atemwegobstruktionen. 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 kennzeichnen die spezifischen Maßnahmen für Kinder im Vorschulalter.

2.2 Anamnese und Symptome

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-1 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>	

Die Empfehlung zur asthmaspezifischen Anamnese (siehe Tabelle 2) entspricht guter klinischer Praxis und beruht auf Expertenmeinung. Faktoren, die mit Evidenz unterlegt werden können, werden in den jeweiligen Kapiteln diskutiert.

Tabelle 2: Asthmaspezifische Anamnese

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

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 (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-016.html) [19].

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 [11].

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Auswirkungen der Behandlung verschiedener Erkrankungen der oberen Atemwege auf asthmaspezifische Endpunkte untersuchten [20–22]:

Eine Metaanalyse [20] 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); n = 178). 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); n = 911). [20]

Zwei weitere Arbeiten evaluierten die Auswirkungen verschiedener medikamentöser Therapien der allergischen Rhinitis [22] und der Polyposis nasi [21] auf die Asthmasymptomatik. Die Autoren beider Reviews erachteten die Datenqualität 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.

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 [12]. Zudem gibt es Hinweise, dass sowohl ASS und NSAR als auch Betarezeptorenblocker das Morbiditätsrisiko bei vorhandenem Asthma beeinflussen können [23,24]. 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 (≤ 5 Jahre)

Die oftmals noch fehlende Mitarbeitsfähigkeit jüngerer Kinder in der Lungenfunktionsprüfung schränkt die diagnostischen Möglichkeiten ein. Aus Sicht der Leitliniengruppe sowie gemäß einer internationalen Leitlinie [9] 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 [9].

2.3 Körperliche Untersuchung

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, ggf. 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.

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-2 Um die Diagnose eines Asthmas zu erhärten, soll eine variable, (partiell) reversible Atemwegsobstruktion durch eine Lungenfunktionsprüfung, typischerweise durch Spirometrie, nachgewiesen werden.	↑↑

Diese Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens. Die Formulierung wurde auf Basis der 2. Auflage der NVL Asthma modifiziert. Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten konnten zu der Fragestellung nicht identifiziert werden.

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 Patienten oft keine Obstruktionsmerkmale (z. B. Giemen) nachweisen kann. 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 tätiger/pneumologisch-allergologisch spezialisierter Arzt oder Kinder- und Jugendarzt) einen unterschiedlichen Stellenwert. Gleichwohl sieht die Leitliniengruppe angesichts der Verfügbarkeit, der Versorgungssituation (überwiegende Betreuung durch Hausärzte) und des Aufwandes die Spirometrie als primär geeignetes Verfahren an.

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-3 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>2-4 Bei der Spirometrie sollen die besten Werte aus mindestens drei reproduzierbaren Fluss-Volumen-Kurven verwendet werden.</p>	↑↑

In der systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die Aussagen zur Testgüte bzw. zu der Durchführung der Spirometrie machen. Die Leitliniengruppe verweist auf die Empfehlungen zur Durchführung und Interpretation der Ergebnisse der spirometrischen Untersuchung, die in der deutschen S2k-Leitlinie Spirometrie (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html) 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 Patienten 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].

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 (FEV_{0,5} und FEV_{0,75}) 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-5 Bei Patienten mit nachgewiesener Atemwegsobstruktion soll zur Bestätigung der Diagnose zunächst ein Reversibilitätstest mit kurzwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (SABA) durchgeführt werden.</p>	↑↑
<p>2-6 Zusätzlich kann ein Reversibilitätstest mit einem rasch wirksamen Anticholinergikum durchgeführt werden.</p>	↔
<p>2-7 Bei Patienten 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>	↔

Zur Durchführung des Reversibilitätstestes wurden in der systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert.

Der Reversibilitätstest dient dazu, die Diagnose Asthma zu bestätigen bzw. eine Abgrenzung zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zu ermöglichen. Die vollständige Rückbildung der Obstruktion im Reversibilitätstest spricht für die Diagnose Asthma. Entsprechend den Empfehlungen der S2k-Leitlinie Spirometrie sehen auch die Autoren der NVL Asthma es als zweckmäßig, die Reversibilität zunächst unter Einsatz eines SABA zu prüfen. Bringt diese Untersuchung keine Ergebnisse, kann in zweiter Instanz ein rasch wirksames Anticholinergikum angewendet werden. (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html) [25]

Eine Zunahme der FEV1 um > 12% bzw. um > 200 ml macht die Diagnose eines Asthmas wahrscheinlich [9,25,26]. Eine fehlende Reversibilität in einem einzigen Reversibilitätstest schließt ein Asthma jedoch nicht aus [25].

Die Empfehlung 2-7 beruht ebenfalls auf klinischer Erfahrung. In der systematischen Literaturrecherche 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 [27–29]. Die Leitliniengruppe empfiehlt 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 geeignet zur Prüfung der Reversibilität einer Obstruktion.

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-8 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.	↑

Diese Empfehlung entspricht einem Expertenkonsens. Die Formulierung wurde auf Basis der 2. Auflage der NVL Asthma modifiziert. Hochwertige systematische Übersichtsarbeiten konnten zu der Fragestellung nicht identifiziert werden. Die klinische Erfahrung zeigt, dass vor allem bei milden Erkrankungen die Zeichen einer Obstruktion in der Spirometrie fehlen können. Bei einem begründeten Verdacht bzw. bei persistierenden Symptomen eignet sich daher die bronchiale Provokation, um die Diagnose Asthma mit höherer Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können. Voraussetzung für die Anwendung des Verfahrens sind die Beachtung von Kontraindikationen und Erfahrung des Anwenders.

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 Autoren 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 Pneumologen 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-9 Die Diagnose des Asthmas soll nicht ausschließlich durch Anwendung der Peak-Flow-Messung (PEF) gestellt werden.</p>	<p>↓↓↓</p>

Für die Anwendung der Peak-Flow-Messung in der Diagnostik wurden in der systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert.

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 2017 empfohlen wird [9], stuft die Leitliniengruppe der NVL dieses Verfahren als nachrangig ein, insbesondere weil die Technik der unspezifischen bronchialen Provokation in Deutschland breit verfügbar ist.

2.4.5 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-10 Der diagnostische Zusatznutzen von FeNO in der Primärdiagnostik ist Gegenstand aktueller Forschung. Konfirmatorische Studien liegen noch nicht vor. Das Vorliegen von hohen FeNO-Werten erhöht die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Asthma und für das Ansprechen auf ICS. Ein niedriger FeNO-Wert schließt die Diagnose Asthma nicht aus.</p>	<p>Statement</p>

In der systematischen Recherche wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten [31,32] und ein HTA-Bericht [33] 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 [34,35]. Diese begründen die Empfehlung.

Die systematische Übersichtsarbeit von Karrasch et al. [34] hat prospektive Studien betrachtet, in denen bisher nicht diagnostizierte, hauptsächlich steroidnaive Patienten mit Verdacht auf Asthma untersucht wurden. Durch das Pooling von 26 Beobachtungsstudien mit 4 518 Teilnehmern 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). Erwachsene und Kinder wurden gemeinsam betrachtet, und in einer Metaregression wurde errechnet, dass die diagnostische Genauigkeit des Verfahrens nicht mit dem Alter der Patienten assoziiert war. [34]

Gestützt werden diese Ergebnisse durch einen systematischen Review von Tang et al. [35], 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); $I^2 = 97,62\%$ [35].

Eine nach dem Rechercheende veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit [36] errechnete, dass bei einem höheren Schwellenwert die Sensitivität ab- und die Spezifität zunahm. Eine darin durchgeführte Sensitivitätsanalyse ergab, dass die diagnostische Genauigkeit bei steroidnaiven Patienten im Vergleich zu allen anderen Patienten bei einem Schwellenwert von < 20 parts per billion (ppb) am höchsten war (Sensitivität: 0,79, Spezifität: 0,77, DOR: 12,25, 6 Studien) [36].

Nach dem Recherchezeitraum veröffentlichte und von den Autoren eingebrachte Primärstudien ergänzen die Evidenzdarstellung [37,38]:

Price et al. [37] untersuchten, ob die Ergebnisse der FeNO-Messung einen Prädiktor für das Ansprechen auf ICS bei bisher nicht diagnostizierten Patienten 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)) [37]. Das Risiko für Attrition-Bias wird als hoch und für Detektions-Bias als unklar eingeschätzt.

Murray et al. [38] 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 ≥ 35 ppb erhöht. Von diesen hatten 29 (25%) ein Asthma. Von 89 Patienten mit Symptomen eines Asthmas ohne ICS-Therapie hatten 21 Patienten einen FeNO-Wert ≥ 35 ppb – 13 Patienten 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. [38] Es besteht ein unklares Verzerrungsrisiko in der Domäne 2 und ein hohes Verzerrungsrisiko in der Domäne 3 des Bewertungsinstrumentes QUADAS-2.

Die Leitliniengruppe sieht die Anwendung von FeNO in der Diagnostik auf Basis dieser Ergebnisse 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 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.

2.5 Weiterführende Diagnostik

In der systematischen Literaturrecherche 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

Die Ganzkörperplethysmographie gilt für Patienten 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 hilfreich.

2.5.2 Bestimmung des Atemwiderstandes mit Oszillations- oder Okklusionsverfahren

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 Patienten 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 eines geschulten und kritischen Anwenders.

2.5.3 Blutgase

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.

Besonderheiten bei Kindern (≤ 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-11 Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie, häufigen Bronchialinfekten, Lungeninfiltraten oder bei schwerem Asthma sollte aus differentialdiagnostischen Gründen eine ergänzende Labordiagnostik erfolgen.	↑

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die diagnostische Genauigkeit der Messung von Eosinophilen und IgE im Blut als Surrogatparameter für die eosinophile Atemwegs-entzündung untersuchte [39]. 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 Patienten 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 [39].

Eine von den Autoren ergänzend eingebrachte retrospektive Kohortenstudie (Sekundärdatenanalyse) von Price et al. [40] errechnet eine Assoziation zwischen einer erhöhten Eosinophilenzahl (> 400/ μ 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 [40].

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.

2.5.5 Bildgebung

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-12</p> <p>Bei Patienten mit Verdacht auf allergisches Asthma (siehe Empfehlung 2-1) soll eine allergologische Stufendiagnostik durchgeführt werden.</p> <p>Diese besteht aus:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vertiefender Allergieanamnese einschließlich Berufsanamnese (ggf. Fragebogen); 2. Nachweis der allergenspezifischen, Immunglobulin E (IgE) vermittelten Sensibilisierung mittels: <ul style="list-style-type: none"> • Prick-Hauttest und/oder • Bestimmung des spezifischen IgE; • ggf. allergenspezifischen Organprovokationstests. 	<p>↑↑</p>

Diese Empfehlung stellt einen Expertenkonsens dar. Die Formulierung wurde auf Basis der 2. Auflage der NVL Asthma modifiziert. Die systematische Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten erbrachte keine verwendbaren Suchergebnisse.

Die Allergieanamnese ist ein wichtiger Bestandteil der Asthmanamnese 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

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

Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter

Im Kindes- und Jugendalter werden nasale Provokationen von Kinder- und Jugendärzten mit kinderpneumologischem oder allergologischem Schwerpunkt bzw. Zusatzweiterbildung oder von Fachärzten 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-13 Im Zweifel soll die Diagnose Asthma überprüft bzw. in Frage gestellt werden, insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei unzureichender Kontrolle trotz leitliniengerechter Therapie oder• nach einem mehrmonatigen Auslassversuch unter Berücksichtigung saisonaler Triggerfaktoren.	↑↑↑

Zu dieser Empfehlung wurden in der systematischen Recherche keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert.

Basierend auf guter klinischer Praxis ist die kritische Überprüfung der Diagnose vor allem in den in Empfehlung 2-13 genannten Situationen wichtig. Ziel ist die Vermeidung von Fehldiagnosen und einer Über- bzw. Fehlversorgung.

In einer von den Autoren ergänzend eingebrachten Kohortenstudie [41], die nach dem Abschluss der systematischen Recherche erschienen ist, wurde die Diagnose bei 701 zufällig ausgewählten Patienten mit Asthma reevaluiert. Bei 33,1% der Studienteilnehmer konnte die Diagnose nicht bestätigt werden. Als Erklärungsansätze diskutieren die Autoren der Studie einerseits ein Ausheilen der Erkrankung andererseits das Vorkommen von Fehldiagnosen. [41]

2.8 Differentialdiagnosen des Asthmas

Tabelle 3: Differentialdiagnosen | ERWACHSENE (modifiziert nach [18])

Klinischer Hinweis	Mögliche Diagnose
Ohne Atemwegsobstruktion	
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. Seufzerydypnoe, 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
Mit Atemwegsobstruktion	
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 Rauchern, systemische Symptome, Gewichtsverlust, Hämoptyse	Lungenkarzinom, Sarkoidose

Tabelle 4: Differentialdiagnosen | KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [18])

Klinischer Hinweis	Mögliche Diagnose
Anamnese	
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
Symptome	
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
Anfallartiger Husten	Pertussis/postinfektiöse Hyperreagibilität, Dysphagie, Schluckstörung, habitueller Husten

Klinischer Hinweis	Mögliche Diagnose
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 Patienten

Zu den Besonderheiten in der Diagnostik des Asthmas bei älteren Patienten 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 [9]. Die geltenden Referenzwerte spirometrischer Untersuchungen können der S2k-Leitlinie Spirometrie (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html) 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 S2e-Leitlinie „Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation“ (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html) [42].

2.10 Asthma-COPD-Overlap

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 Patienten zu vermeiden.

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit [43] identifiziert, die die Prävalenz des Asthma-COPD-Overlap (ACO) bei COPD-Patienten auf Basis von 13 Beobachtungsstudien auf 27% (95% KI 0,16; 0,38) schätzt. Patienten mit ACO waren im Vergleich zu Patienten mit COPD jünger [43].

Die Autoren der GINA 2017 [9] 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. Charakteristisch sei eine Atemwegsobstruktion, die sowohl mit Merkmalen des Asthmas als auch der COPD assoziiert sei. Eine genaue Definition könne zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht formuliert werden. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie formuliert die GINA 2017 auf Basis eines Expertenkonsens. [9]

Tabelle 5: Abgrenzung von Asthma und COPD (modifiziert nach [12])

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-14</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"> • kontrolliertes Asthma; • teilweise kontrolliertes Asthma; • unkontrolliertes Asthma. <p>(siehe Abbildung 2 und Abbildung 3)</p>	Statement
<p>2-15</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>	↑↑↑

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). Grundlage des überarbeiteten Konzeptes der Asthmakontrolle sind die Aussagen der GINA 2017 [9] 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. [44–47]).

Daraus folgt, dass die Schweregradeinteilung des Asthmas keinen Stellenwert mehr in der Diagnostik hat. 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 Patienten mit gut kontrollierbarem Asthma über den Schweregrad stigmatisiert werden. Die in der internationalen Leitlinie GINA aus dem Jahr 2017 formulierte schwache Empfehlung zur Nutzung der Schweregradeinteilung für die retrospektive Einschätzung des bisherigen Managements der behandelten Personen [9] sehen die Autoren der NVL als nicht hilfreich für die Therapieanpassung.

Die Häufigkeit der Überprüfung des Grades der Asthmakontrolle richtet sich nach dem individuellen Krankheitsverlauf der Patienten.

Abbildung 2: Grade der Asthmakontrolle | ERWACHSENE (modifiziert nach [9] und [12])

Grade der Asthmakontrolle ERWACHSENE		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptomkontrolle	Hatte der Patient in den letzten 4 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome. <input type="checkbox"/> Nächtliches Erwachen durch Asthma. <input type="checkbox"/> Gebrauch von Bedarfsmedikation für Symptome^{1,2} häufiger als zweimal in der Woche. <input type="checkbox"/> Aktivitätseinschränkung durch Asthma. 	Kein Kriterium erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas	Erhebung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion) - Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine / $\geq 1x$ im Jahr / in der aktuellen Woche) 			

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

² Dieses Kriterium ist nicht bei Patienten in Stufe 2 anwendbar, die ausschließlich die Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert anwenden: Es gilt als erfüllt, wenn die Fixkombination häufiger als viermal pro Woche angewandt wird oder die empfohlene Tageshöchstdosis des Formoterol überschritten wird.

Abbildung 3: Grade der Asthmakontrolle | KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [9] und [12])

Grade der Asthmakontrolle KINDER UND JUGENDLICHE		Gut kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptomkontrolle	Hatte der Patient in den letzten 4 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Symptome tagsüber. <input type="checkbox"/> Nächtliches Erwachen durch Asthma. <input type="checkbox"/> Gebrauch von Bedarfsmedikation¹. <input type="checkbox"/> Aktivitätseinschränkung durch Asthma. 	Kein Kriterium erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas	Erhebung von: <ul style="list-style-type: none"> - Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion) - Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine / $\geq 1x$ im Jahr / in der aktuellen Woche) 			

¹ Bei Patienten ab 12 Jahren, die in Stufe 2 ausschließlich die Fixkombination (ICS niedrigdosiert und Formoterol) bedarfsweise anwenden, ist das Kriterium nicht anwendbar: Bei gut kontrolliertem Asthma wird die Fixkombination nicht häufiger als zweimal pro Woche angewandt.

Als Unterstützung zur Erfassung der Grade der Asthmakontrolle dienen die Abbildung 2 und die Abbildung 3. Sie wurden auf Basis der Aussagen der GINA 2017 und der S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma modifiziert [9,12].

Die GINA 2017 [9] 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 [9].

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 Patienten 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 2017 [9] 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 potentiell beeinflussbare Risikofaktoren für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas, die zusätzlich im Assessment der GINA erfasst werden [9], 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 Patienten 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 [48,49] 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 [50]. Die Autoren 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 [50]. Die Leitliniengruppe weist zudem darauf hin, dass die Interpretation der Ergebnisse bei höherem Alter oder Vorhandensein von Komorbiditäten eingeschränkt sein kann.

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

Eine Besonderheit der Graduierung der Asthmakontrolle in der NVL Asthma ist die von der GINA 2017 abweichende Alterseinteilung [9]. 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 2017 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 [9].

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

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

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 [47,51–53].

Weitere Parameter wurden gemäß guter klinischer Praxis ergänzt. Unter der Annahme, dass die detaillierte Erinnerung des Patienten an seine 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 Patienten, die sehr ängstlich in Bezug auf Nebenwirkungen sind, beeinträchtigt – hier können im Einzelfall auch längere Zeitintervalle angebracht sein.

2.12.1 Monitoring der Lungenfunktion

2.12.1.1 Spirometrie

Die Leitliniengruppe wertet die Spirometrie als geeignetes Verfahren zur Verlaufsbeurteilung des Asthmas und verweist zur Durchführung auf die S2k-Leitlinie Spirometrie (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html) [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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>2-17 Bei Patienten 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.</p>	

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

Erfahrungsgemäß können insbesondere Patienten, die eine herabgesetzte Empfindung der Asthmasymptome oder eine mangelnde Selbsteinschätzung hinsichtlich des Exazerbationsrisikos aufweisen, von der regelmäßigen PEF-Messung profitieren. Voraussetzung für die sachgemäße Durchführung und Interpretation ist eine vorherige Schulungsmaßnahme (siehe Kapitel 6.2 Schulung).

2.12.1.3 Tests zur bronchialen Hyperreagibilität

Auf Basis der klinischen Erfahrung ist die Messung der bronchialen Hyperreagibilität auch in der Verlaufsbeobachtung zweckmäßig. Dies gilt insbesondere für die Verlaufsuntersuchung bei infektassoziierter Hyperreagibilität.

2.12.1.4 Fraktion des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-18 Das Monitoring mittels repetitiver FeNO-Messung kann bei Patienten mit häufigen Exazerbationen eingesetzt werden, um durch Therapieanpassung weitere Exazerbationen zu reduzieren.	↔

In der systematischen Recherche wurden ein HTA-Bericht [33] und ein Cochrane-Review [54] identifiziert, deren Suchzeiträume weit zurücklagen. Eine Aktualisierung der Recherche erbrachte zwei weitere Cochrane-Reviews, die hauptsächlich für die Formulierung der Empfehlung herangezogen wurden [55,56].

Der Cochrane-Review von Patsky et al. [55] aus dem Jahr 2016 betrachtete erwachsene Patienten. 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 Patienten 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, $n = 1\,005$, Datenqualität moderat). Weder die Lebensqualität noch die Symptome wiesen eine signifikante Verbesserung auf. [55]

Ein weiterer Cochrane-Review zur Wirksamkeit des Therapiemanagements mittels FeNO bei Kindern und Jugendlichen [56] berechnete in der Interventionsgruppe eine signifikant niedrigere Anzahl von Patienten 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, $n = 1\,279$, Datenqualität 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, $n = 1\,169$). Exazerbationen, die Hospitalisierungen erforderten, und Symptome unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. [56]

Ein nach dem Rechercheende veröffentlichter systematischer Review [36] 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 Patienten 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. [36]

Da das Monitoring mittels FeNO in den vorliegenden Studien nur einige Endpunkte positiv beeinflussen konnte und die Datenqualität moderat bis niedrig war, spricht die Leitliniengruppe eine offene Empfehlung aus. Sie schätzt, dass vor allem Patienten 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 4-36). Aus der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe kann das Monitoring mittels FeNO dazu beitragen, die Adhärenz der Patienten zu fördern.

2.12.2 Frequenz der Untersuchungen

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. 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 Patienten 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 Patienten 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 dem Patienten und die gemeinsame Entscheidungsfindung.

3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung

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

Ein systematischer Review [57] 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. [57]

Ein weiterer systematischer Review [58] thematisiert die Wirksamkeit der gemeinsamen Entscheidungsfindung bei Patienten 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. [58]

3.2.1 Prinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung

Zu den Kernprinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung gehören unter anderem [59,60]:

- 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 des Patienten.

Die gemeinsame Entscheidungsfindung eignet sich vor allem, wenn mehrere Therapieoptionen zur Wahl stehen oder wenn die Konsequenzen der Entscheidung bedeutsam für Patienten sind [61]. Das Vorgehen bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung erfordert die Bereitschaft und Einwilligung von Patienten.

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 (siehe Patientenblätter). Daneben stehen im Internet mehrere Informationsangebote zur Verfügung, deren Anbieter sich auf die Einhaltung definierter, strenger Qualitätskriterien für verlässliche Gesundheitsinformationen verpflichtet haben [62]. Diese können zur Vor- und Nachbereitung des Arztbesuchs hilfreich sein. Dazu zählen unter anderem:

- www.patienten-information.de;
- www.gesundheitsinformation.de.

Praxisorientierte Informationsangebote speziell für Patienten mit Asthma bietet außerdem die Atemwegsliga:

- www.atemwegsliga.de.

3.3 Therapieziele

Wichtig für die gemeinsame Entscheidungsfindung ist das Festlegen gemeinsamer Therapieziele – in Abhängigkeit von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten. 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

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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-1 Die gebräuchlichsten Antiasthmatica sind zur inhalativen Applikation verfügbar. Bei Vorliegen mehrerer Darreichungsformen eines Wirkstoffes soll die inhalative Applikation bevorzugt werden.	↑↑

Diese Empfehlung entspricht guter klinischer Praxis und beruht auf Expertenmeinung: 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 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).

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 [63].

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

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

Weiterhin hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-2 Patienten mit diagnostiziertem Asthma sollen gemäß Stufenschema (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) behandelt werden.</p>	

Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
<p>Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹ oder SABA</p> <p><i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA</p>	<p>Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹</p> <p><i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA</p>	<p>Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert</p>	<p>Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA²</p>	<p>Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA²</p> <p>Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper</p>
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>				
		ICS niedrigdosiert + LAMA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA ²	OCS (zusätzlich oder alternativ)
<p>Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt</p>				
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten				
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)				

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)

¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: August 2020)

² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: August 2020)

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 2		Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	Stufe 6
Langzeittherapie	Stufe 1	ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder LTRA <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> ab 12 Jahren: bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹		ICS mitteldosiert	ICS mitteldosiert + LABA oder ICS mitteldosiert + LTRA oder ICS mitteldosiert + LABA + LTRA <i>Bei unzureichender Kontrolle:</i> ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	ICS hochdosiert + LABA oder ICS hochdosiert + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS hochdosiert + LABA + LAMA ² oder ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA ²	<i>zusätzlich zu Stufe 5</i> Anti-IgE-Antikörper ² oder Anti-IL-4-R-Antikörper ² oder Anti-IL-5-Antikörper ² <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> OCS (zusätzlich oder alternativ)
	Bedarfstherapie	SABA oder ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹	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		
<p><i>Alternativen in begründeten Fällen:</i> Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid</p>							
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten							
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)							
<p>Überweisungsindikationen: Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (↑↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑↑)</p>							
<p>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)</p> <p>¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen (Stand: August 2020)</p> <p>² 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: August 2020). Aus der Gruppe der Anti-IL-4-R-Antikörper ist ab 12 Jahren Dupilumab und aus der Gruppe der Anti-IL-5-Antikörper ist Mepolizumab für die Behandlung des Asthmas ab 6 Jahren zugelassen (Stand: August 2020)</p> <p>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</p>							

4.4 Allgemeine Therapieprinzipien innerhalb des Stufenschemas

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

Diese Empfehlungen beruhen auf klinischer Expertise und indirekter in der systematischen Recherche identifizierter Evidenz. Ein geringer Gebrauch der Bedarfsmedikation stellt einen Indikator für die Güte der Langzeittherapie dar und wurde in vielen systematischen Übersichtsarbeiten (wie z. B. [64–66]) als Endpunkt für die Wirksamkeit der untersuchten Intervention verwendet.

Inhalative Corticosteroide bilden die Basis der Langzeittherapie, weil sie die der Erkrankung zugrundeliegende Entzündung behandeln. Die Wirksamkeit verschiedener Kombinationen mit ICS wurde in zahlreichen systematischen Übersichtsarbeiten (wie z. B. [44–46,64,65,67]) geprüft. Details dieser Übersichtsarbeiten werden bei den jeweiligen Stufen diskutiert.

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.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten über die Wichtigkeit der Langzeittherapie mit ICS wurde das Patientenblatt „Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de).

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-6 Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) durchgeführt werden.	↓↓↓
4-7 Es soll keine Monotherapie mit einem inhalativen langwirkenden Anticholinergikum (LAMA) durchgeführt werden.	↓↓↓

Die Grundlage für die Formulierung der Empfehlung 4-6 bildet die im Jahr 2008 von Levenson veröffentlichte [68] und 2010 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) [69] bewertete Metaanalyse zur Sicherheit von LABA. Diese schloss 110 Studien mit insgesamt 60 954 Patienten ein. 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. [68,69]

Monotherapie bezeichnet hier die Anwendung von LABA 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.

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) analysierte die Häufigkeit einer Monotherapie mit LABA mit Hilfe von Routinedaten [70]. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten, für die im Analysejahr zusätzlich die Diagnose COPD kodiert wurde. 28,2% dieser verbleibenden Patienten mit der Diagnose Asthma erhielten zumindest zeitweise eine Monotherapie mit einem LABA [70]. Dieser eher hohe Wert lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Patienten eine ICS-Verordnung zwar erhielten, aber nicht einlösten.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten über die Wichtigkeit der Langzeittherapie mit ICS wurde das Patientenblatt „Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de).

Die Leitliniengruppe folgt der Empfehlung der FDA und spricht diese auch für die Monotherapie von LAMA aus. Für deren Anwendung als Monotherapie wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert. Nach Kenntnis der Autoren stehen derzeit noch keine Langzeitdaten zur Verfügung.

4.4.1 Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide

Zur Dosierung der ICS werden in der NVL die Kategorien „niedrigdosiert“, „mitteldosiert“ und „hochdosiert“ sowie bei Erwachsenen zusätzlich „Höchstdosis“ verwendet. Die Tabelle 6 und die Tabelle 7 basieren auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe, der GINA 2017 [9] sowie für Erwachsene zusätzlich auf der ERS/ATS-Leitlinie 2014 [11]. Die „Höchstdosis“ der ERS/ATS-Leitlinie ist insbesondere für die Definition für „schweres Asthma“ (siehe Statement 1-1) relevant.

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

ICS unterscheiden sich hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils. In Tabelle 7 (KINDER UND JUGENDLICHE) 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. Einen weiteren Gradmesser für das Risiko systemischer Störeffekte bildet der therapeutische Index.

Tabelle 6: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide | ERWACHSENE

Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [9] und [11]) | ERWACHSENE

Die ICS-Vergleichstabelle beruht auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe. Dabei handelt es sich nicht um eine Dosieranleitung. Die Tabelle gibt eine Orientierung, welche Dosierungen für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Dosierungsbereich fallen und soll helfen, von einem Wirkstoff auf einen anderen zu wechseln. Teilweise weichen die Dosisangaben stark von Fachinformationen und damit von der Zulassung ab.

Einige Beclometasondipropionat-haltige Formulierungen ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs. Daraus ergeben sich die unterschiedlichen BDP-Dosierungen, die bei einem Präparatewechsel zu berücksichtigen sind.

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm	niedrige Dosis	mittlere Dosis	hohe Dosis	Höchstdosis*
Beclometasondipropionat (BDP) – Standardpartikelgröße	200-500	> 500-1 000	> 1 000	≥ 2 000
Beclometasondipropionat (BDP) – feine Partikelgröße	100-200	> 200-400	> 400	≥ 1 000
Budesonid	200-400	> 400-800	> 800	≥ 1 600
Ciclesonid	80	160	≥ 320	≥ 320
Fluticasonfuroat	100	100	200	200
Fluticasonpropionat	100-250	> 250-500	> 500	≥ 1 000
Mometasonfuroat	200	400	> 400	≥ 800

* Dosierungsempfehlungen gemäß ERS/ATS-Empfehlung [11] bei schwerem Asthma bzw. in der Stufe 5 des Stufenschemas (siehe Abbildung 4)

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

Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) (modifiziert nach [9]) | 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 ein Jugendlicher Dosierungen gemäß der Kinder- oder Erwachsenen-Tabelle erhalten soll. 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

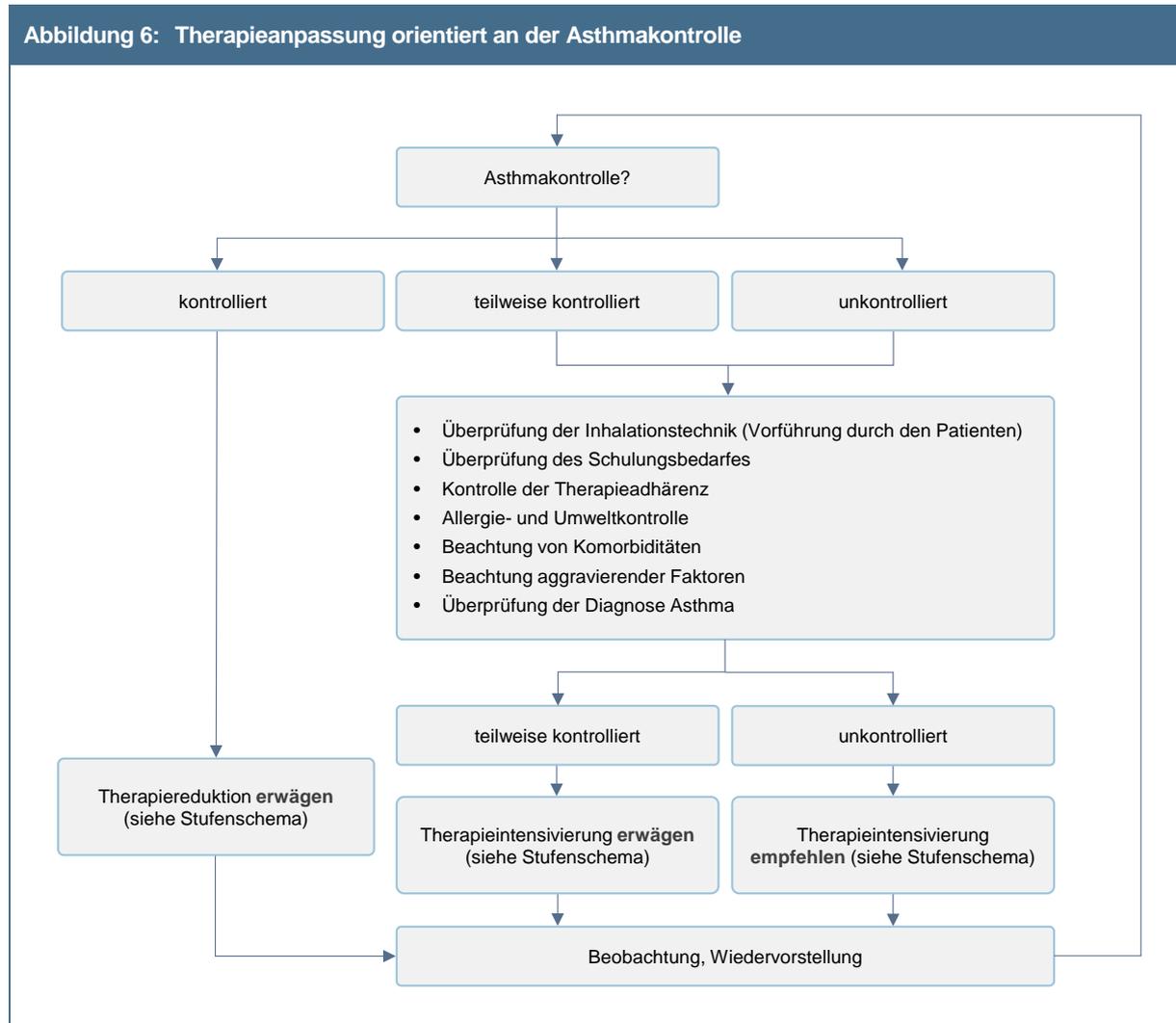
* Bei BDP und Budesonid bestehen aus Sicht der Autoren Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Plasmaspiegel. Daher gleichen die Dosisangaben der Jugendlichen denen der Kinder jeweils für den niedrigen und mittleren Dosisbereich. Im hohen Dosisbereich werden die genannten Wirkstoffe von der Leitliniengruppe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

4.5 Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle

Die Asthmakontrolle bildet die Grundlage für eine Entscheidung zur Therapieanpassung (siehe Empfehlung 2-15). Wichtig für den behandelnden Arzt 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 Expertenmeinung.

Abbildung 6: Therapieanpassung orientiert an der Asthmakontrolle



4.5.1 Therapieintensivierung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-8 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"> • Überprüfung der Inhalationstechnik (Vorführung durch den Patienten); • Überprüfung des Schulungsbedarfes; • Kontrolle der Therapieadhärenz; • Allergie- und Umweltkontrolle; • Beachtung von Komorbiditäten; • Beachtung aggravierender Faktoren; • Überprüfung der Diagnose Asthma. <p>(siehe Abbildung 6)</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>4-9 Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>4-10 Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.</p>	<p>↑</p>
<p>4-11 Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschemata soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.</p>	<p>↑↑↑</p>

Die Empfehlungen 4-8 bis 4-11 entsprechen guter klinischer Praxis. Die Formulierungen wurden auf Basis der 2. Auflage der NVL Asthma modifiziert und spiegeln die klinische Einschätzung der Leitliniengruppe wider.

Vor einer Therapieintensivierung empfiehlt die Leitliniengruppe, beeinflussbare Ursachen für eine unzureichende Asthmakontrolle zu prüfen, um eine ggf. 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).

Während die Leitliniengruppe bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma anschließend eine Therapieintensivierung empfiehlt, äußert sie sich bei teilweise kontrolliertem Asthma zurückhaltender. Hier muss man den geringeren zusätzlichen therapeutischen Nutzen gegen den erforderlichen Aufwand abwägen. Dies gilt umso mehr, als dass bei teilweise kontrolliertem Asthma die Symptomatik geringer ist. Die Adhärenz und damit die Bereitschaft des Patienten, 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 empfohlen, die Asthmakontrolle nach drei Monaten erneut zu überprüfen. Die Rationale für die Empfehlung ist, dass der maximal erreichbare Effekt der Therapieanpassung unter Umständen erst nach diesem Zeitraum beurteilbar ist. Eine Ausnahme bildet die Initiierung der Therapie mit monoklonalen Antikörpern (siehe Empfehlung 4-38).

4.5.2 Therapiereduktion

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-12 Vor einer möglichen Reduktion der Therapie soll das Asthma für mindestens drei Monate kontrolliert sein.</p>	<p>↑↑↑</p>

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-13 Bei Patienten mit saisonalem Asthma sollte die Therapie an die saisonale Pollenexposition angepasst werden.	↑
4-14 Patienten mit Asthma sollen darauf hingewiesen werden, dass jede Beendigung einer Langzeittherapie mit entweder oralen oder inhalativen Corticosteroiden eine mögliche Gefährdungssituation darstellt.	↑↑
4-15 Wird eine Therapie mit Corticosteroiden oder monoklonalen Antikörpern abgesetzt, sollen Patienten engmaschig überwacht werden.	↑↑

Die Empfehlungen beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und drei, in der systematischen Recherche identifizierten, systematischen Übersichtsarbeiten zur Therapiereduktion von ICS [51–53].

Gionfriddo et al. [51] untersuchten den Effekt der Reduktion einer kontinuierlichen ICS-Therapie zu einer intermittierenden im Vergleich zur Beibehaltung der ICS-Therapie bei Patienten, 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, $n = 377$, Datenqualität niedrig). Patienten mit gleichbleibender ICS-Dosis berichteten von mehr Tagen mit adäquater Asthmakontrolle als Patienten mit reduzierter Dosis (SMD 0,26 (95% KI 0,02; 0,49); $I^2 = 22\%$, 2 RCTs, $n = 377$, Datenqualität niedrig), wobei die klinische Relevanz des Unterschiedes unklar ist. [51]

Hagan et al. [52] analysierten Exazerbationen nach ICS-Reduktion bei Patienten nach vierwöchiger stabiler Dosierung. Im Gegensatz zu Gionfriddo et al. waren Exazerbationen in den vier Wochen vor der Intervention kein Ausschlusskriterium [51,52]. Innerhalb einer durchschnittlichen Studiendauer von 22 Wochen erlitten Patienten mit beibehaltener ICS-Dosis 0,17 Exazerbationen und Patienten mit reduzierter Dosis 0,21. Die gepoolte absolute Risikodifferenz war 0,02 ((95% KI 0,02; 0,07); $I^2 = 0\%$, 6 RCTs, $n = 884$, Datenqualität sehr niedrig). Asthmasymptome und asthmaspezifische Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. [52]

Rank et al. [53] 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, $n = 1\ 040$, Datenqualität niedrig). Auch die Asthmasymptome waren bei Patienten, die die Therapie absetzten, verstärkt. [53]

Um eine Übertherapie zu vermeiden, ist es wichtig, die Asthmakontrolle in regelmäßigen Abständen zu überprüfen und die Therapie ggf. zu reduzieren. Die zitierten Studien verwenden einen vierwöchigen Zeitraum ohne Exazerbationen bzw. mit stabiler ICS-Therapie als Voraussetzung für die Therapiereduktion. Das ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe zu kurz. Die Studien können daher nur als indirekte Evidenz für die Therapiereduktion dienen. Auf Basis klinischer Erfahrung wird die Reduktion der Therapie erst nach einem mindestens dreimonatigen Zeitraum stabiler Asthmakontrolle empfohlen.

Davon ausgenommen sind Patienten mit saisonalem Asthma. Hier orientiert sich die Therapie an der saisonalen Pollenexposition, sodass eine Reduktion bereits nach kürzeren Zeiträumen möglich wird. Da die Vermeidung einer Übertherapie im Kindesalter besonders relevant ist, kann ggf. versucht werden, die Therapie bereits nach zwei Monaten mit stabiler Asthmakontrolle zu reduzieren.

Setzen Patienten Corticosteroide eigenmächtig ab, kann dies zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle und zu Exazerbationen führen. Das Absetzen von Corticosteroiden und monoklonalen Antikörpern erfordert eine engmaschige Überwachung durch den behandelnden Arzt, 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.

4.6 Bedarfstherapie

4.6.1 Bedarfstherapie | ALLE ALTERSGRUPPEN

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-16 ERWACHSENE</p> <p>Bei erwachsenen Patienten soll in jeder Therapiestufe ein Bedarfsmedikament (SABA oder Fixkombination aus ICS und Formoterol) eingesetzt werden, um akut auftretende Symptome zu behandeln.</p>	<p>↑↑</p>
<p>4-17 KINDER UND JUGENDLICHE</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>	<p>↑↑</p>

4.6.1.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

In der systematischen Recherche zur 3. Auflage wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten zur Anwendung von SABA identifiziert. Sie ist breit implementiert, sodass von der Leitliniengruppe zu dieser Fragestellung keine neueren RCTs bzw. Metaanalysen erwartet werden. Gestützt wird die Empfehlung von SABA dadurch, dass in vielen systematischen Übersichtsarbeiten (z. B. [44,46,65]) SABA als Bedarfsmedikation Einschlusskriterium war.

4.6.1.2 Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol: bedarfsorientiert in Stufe 1

Nach Beendigung der systematischen Recherche 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 [71]. Eingeschlossen wurden Patienten 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 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 pro Jahr (absolute Rate 0,195 vs. 0,175; relative Rate 1,12 (95% KI 0,70; 1,79)). Patienten 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%)). Patienten 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%)). [71] 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 Leitliniengruppe empfiehlt die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 vor allem für die Patienten, die mit SABA allein nicht ausreichend kontrolliert, aber für eine ICS-Langzeittherapie nicht adhärent genug sind. Die klinische Erfahrung zeigt, dass es häufig Patienten 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 fehle unter anderem deshalb, weil bei einigen Patienten eine geringe Adhärenz zur regelmäßigen Anwendung von ICS bestehe.

Das nicht verblindete Studiendesign der Novel START-Studie [71] erscheint der Leitliniengruppe hilfreich, um die Population abzubilden, für die das oben 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. Wenn sichergestellt werden kann, dass Patienten mit SABA allein gut kontrolliert sind und sie dies nicht häufiger als zweimal pro Woche anwenden (siehe Empfehlung 4-18), ist die Anwendung der Fixkombination aus Sicht der Leitliniengruppe nicht nötig. Darüber hinaus weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 1 nicht notwendig ist, wenn Patienten bereits hier als Ausnahme in begründeten Fällen eine Langzeittherapie mit einem niedrig dosierten ICS erhalten (siehe Abbildung 4).

Patienten unter 18 Jahren sind in der Novel START-Studie zwar nicht abgebildet [71], die Leitliniengruppe entscheidet sich aber, die Ergebnisse indirekt zu nutzen. 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 (siehe Abbildung 5).

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

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 zur 4. Auflage keine Zulassungserweiterung für diese Indikation in Deutschland oder im EU-Ausland identifiziert wurde (siehe Kapitel 4.2 Hinweis zum Off-Label-Use).

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 erläutert.

4.6.1.3 Fixkombination aus ICS und Formoterol wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt

Zum Einsatz der Fixkombination aus ICS plus Formoterol als Bedarfsmedikation, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt, wurden in der systematischen Recherche zur 3. Auflage mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert. Die Ergebnisse können teilweise nur indirekt als Empfehlungsbegründung herangezogen werden, 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. [72] 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 (OR 0,75 (95% KI 0,65; 0,87); $I^2 = 0\%$, 4 RCTs, $n = 9\,096$, Datenqualität hoch). Auch die Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder das Aufsuchen einer Notaufnahme nach sich zog, war in der Interventionsgruppe seltener (OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,90); $I^2 = 0\%$, $n = 7\,768$, 3 RCTs, Datenqualität hoch). Die Lebensqualität verbesserte sich in der Interventionsgruppe signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. In den Gruppen traten ähnlich viele schwere unerwünschte Wirkungen auf. [72]

Cates et al. [73] 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 (OR 0,54 (95% KI 0,45; 0,64); $I^2 = 7\%$, 4 RCTs, Datenqualität hoch). Schwere unerwünschte Wirkungen unterschieden sich nicht signifikant. [73]

In einem weiteren Cochrane-Review von Cates et al. [74] 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, $n = 3\,838$, Datenqualität 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, $n = 235$, Datenqualität niedrig). [74]

Formoterol besitzt bei raschem Wirkungseintritt eine lange Wirksamkeit. Die Autoren empfehlen diesen Wirkstoff jedoch nicht mehr als Mono-Bedarfsmedikament. Grundlage für diese Entscheidung sind die Ergebnisse der Metaanalyse aus dem Jahr 2008 [68], seit deren Bewertung durch die FDA von der Monotherapie mit langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika abgeraten wird [69] (siehe Empfehlung 4-6).

Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) zeigen, dass etwas weniger als die Hälfte (43%) der Patienten, die eine Fixkombination aus einem ICS und Formoterol erhielten, zusätzlich ein SABA erhielten [70]. Bei den anderen Patienten wird vermutet, dass sie die Fixkombination auch als Bedarfsmedikation verwenden. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Patienten vor und/oder nach dem betrachteten Analysezeitraum ein SABA erhalten haben.

Auf Basis der zitierten Evidenz, der Analyse der Routinedaten und der klinischen Erfahrung sprechen die Autoren eine Empfehlung für die bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus ICS und Formoterol aus, wenn diese gleichzeitig die Langzeittherapie der Patienten darstellt (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5) aus. 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 Patienten 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 Tageshöchst-dosis von Formoterol zu beachten und der Patient bei der bedarfsorientierten Anwendung darauf hinzuweisen.

4.6.1.4 Ipratropiumbromid

In einer selektiven Suche wurde ein Cochrane-Review [75] 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 (RR 0,72 (95% KI 0,59; 0,87); $I^2 = 12\%$, 16 Studien, $n = 2\,120$, moderate Datenqualität), jedoch das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöht (OR 2,03 (95% KI 1,28; 3,20); $I^2 = 14\%$, 11 Studien, $n = 1\,392$, moderate Datenqualität). [75] Die Leitliniengruppe schätzt die Stärke des Effektes als nicht ausreichend ein, um eine Kombinationstherapie aus SABA und einer kurzwirkenden anticholinergen Substanz bei Erwachsenen zu empfehlen.

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die ausschließlich Kinder und Jugendliche betrachteten [76–78]. Eine untersuchte nur Patienten im Krankenhaussetting [76].

Eine systematische Übersichtsarbeit [77] 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 Teilnehmern 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, $n = 2\,497$, Datenqualität 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. [77]

Eine weitere systematische Übersichtsarbeit [78] 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 Datenqualität für diese Aussagen ist wegen des häufig hohen Verzerrungsrisikos, der Heterogenität und der fehlenden Präzision als niedrig bis sehr niedrig einzustufen. [78]

Basierend auf dieser eher schwachen Evidenz 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).

4.7 Initiierung der Langzeittherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-18 ERWACHSENE Wird ein SABA von erwachsenen Patienten mehr als zweimal wöchentlich angewandt, soll eine antientzündliche Therapie begonnen werden.	↑↑
4-19 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll die medikamentöse Langzeittherapie so begonnen und angepasst werden, dass alle Alltagsaktivitäten ohne Bedarfsmedikation möglich sind.	↑↑

Im klinischen Alltag stellen sich häufig Patienten 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 Patienten empfehlen die Autoren daher, 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 Auswertung von Routinedaten durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) [70] zeigte, dass in den Jahren 2014 und 2015 der überwiegende Anteil (76%) der Patienten mit der Diagnose Asthma und asthmaspezifischer Medikation mindestens einmal im Jahr eine antientzündliche Therapie erhielt. Eine antientzündliche Dauertherapie erhielten aber nur 56% aller Patienten mit entsprechender Medikation. [70]

Die bei Erwachsenen noch akzeptierte regelmäßige zweimal wöchentliche Anwendung eines Bedarfsmedikaments ist nach Einschätzung der Leitliniengruppe bei Kindern und Jugendlichen nicht hinzunehmen. Sie empfehlen die Initiierung der Langzeittherapie bereits früher, nämlich, wenn Kinder und Jugendliche Bedarfsmedikation benötigen, um Alltagsaktivitäten ohne Asthmasymptome zu bewältigen.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-20 Bei bisher unbehandelten Patienten mit Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthmas sollte die Therapie in der Regel auf Stufe 2 begonnen werden.	↑
4-21 Bei bisher unbehandelten Patienten mit Kriterien eines unkontrollierten Asthmas sollte die Langzeittherapie mindestens auf Stufe 3 begonnen werden.	↑

Die Empfehlungen 4-20 und 4-21 beruhen auf klinischer Erfahrung. Eine systematische Übersichtsarbeit, die sich explizit mit der Frage beschäftigt, ab welchem Grad der Asthmakontrolle welche Therapiestufe bei bisher unbehandelten Patienten angewandt werden soll, wurde in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

Besonderheiten des Erwachsenenalters

Abweichend von der Empfehlung 4-20 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-22 ERWACHSENE Bei erwachsenen Patienten soll in Stufe 2 ein niedrigdosiertes ICS als Langzeittherapie oder die Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol als Bedarfstherapie angewandt werden.	↑↑↑
4-23 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 2 bevorzugt ein niedrigdosiertes ICS angewandt werden.	↑↑↑
4-24 PATIENTEN AB 15 JAHREN Die Monotherapie mit Montelukast soll bei Patienten ab einem Alter von 15 Jahren nicht eingesetzt werden, es sei denn die Patienten sind nicht in der Lage, ICS zu inhalieren oder es treten inakzeptable Nebenwirkungen unter ICS auf.	↓↓↓

Die Empfehlungen zur Anwendung von ICS niedrigdosiert bei Patienten aller Altersgruppen in Stufe 2 beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der identifizierten Evidenz [45,64,79]. Auch die internationale Leitlinie GINA empfiehlt in der Auflage 2019 diese Therapiestrategie als Option in Stufe 2 [80]. Die Empfehlung 4-24 wurde auf Basis der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [64,81] und der klinischen Erfahrung der Autoren erarbeitet. Für das neue Therapiekonzept der ausschließlich bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 wurde eine systematische Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt.

4.8.1.1 Monotherapie

In der systematischen Recherche wurde keine aktuelle Übersichtsarbeit gefunden, die die ICS-Monotherapie mit Placebo vergleicht. Ein systematischer Review [64], der ICS mit Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) – jeweils in Monotherapie – verglich, zeigte für die Anwendung von LTRA ein erhöhtes relatives Risiko für Exazerbationen bei Kindern (RR 1,35 (95% KI 0,99; 1,86); $I^2 = 43\%$, $n = 1\ 662$, Datenqualität moderat) und bei Erwachsenen (RR 1,61 (95% KI 1,12; 2,31); $I^2 = 41\%$, $n = 4\ 415$, Datenqualität 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, $n = 582$, Datenqualität niedrig). Auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen unterschieden sich nicht (RR 1,00 (95% KI 0,95; 1,05); $I^2 = 21\%$, 22 RCTs, $n = 7\ 818$, Datenqualität moderat). [64]

Eine systematische Übersichtsarbeit [81] 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, $n = 1\ 343$, Datenqualität moderat). Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war ähnlich. [81]

In einer Drug Safety Mail wird darauf hingewiesen, dass bei Anwendung von Montelukast neuropsychiatrische Symptome – unter Umständen auch erst verzögert – auftreten können [82]. 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. [82]

Basierend auf diesen Ergebnissen sieht die Leitliniengruppe für alle Altersgruppen eine Überlegenheit der ICS-Monotherapie gegenüber Leukotrienrezeptorantagonisten. Bei Patienten ab einem Alter von 15 Jahren wird für die LTRA-Monotherapie eine starke Negativ-Empfehlung ausgesprochen. Diese stellt nur eine nachrangige Therapiealternative in begründeten Fällen dar, wenn Kontraindikationen gegen ICS vorliegen oder schwere unerwünschte Wirkungen unter der Therapie mit ICS auftreten.

Die Routinedatenauswertung durch das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) ergab, dass nur wenige Patienten über 15 Jahre (0,17%) eine Monotherapie mit Montelukast erhielten [70].

Ergänzend wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die eine intermittierende Anwendung von ICS bei persistierendem Asthma analysieren [45,79].

Chong et al. [79] 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 (OR 0,57 (95% KI 0,29; 1,12); 1 RCT, n = 145, Datenqualität niedrig) und Erwachsenen (OR 0,10 (95% KI 0,01; 1,95); 1 RCT, n = 240, Datenqualität 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 (OR 0,48 (95% KI 0,31; 0,73); n = 490, Datenqualität moderat). Hinsichtlich schwerer unerwünschter Effekte gab es keine signifikanten Unterschiede bei gemeinsamer Auswertung von Jugendlichen und Erwachsenen (OR 1,00 (95% KI 0,14; 7,25); $I^2 = 0\%$, 2 RCTs, n = 385). Bezüglich des Auftretens von Symptomen, unerwünschten Wirkungen und Hospitalisierungen kann anhand der vorliegenden Evidenz keine Aussage getroffen werden. [79]

Chauhan et al. [45] verglichen in einer systematischen Übersichtsarbeit eine tägliche mit einer intermittierenden, bzw. bedarfsweisen ICS-Anwendung bei Kindern und Erwachsenen. Weder die Anzahl der Patienten mit einer oder mehreren Exazerbationen, die die Gabe von OCS erforderten (OR 1,07 (95% KI 0,87; 1,32); 7 RCTs, n = 1 204, Datenqualität niedrig) noch das Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Effekte (OR 0,10 (95% KI 0,33; 2,03); 6 RCTs, n = 1 055, Datenqualität 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, Datenqualität moderat) und des Unterschiedes der Asthmakontrolltage von Therapiebeginn bis zur Endpunktevaluation (MD -7% Tage (95% KI -14%; -1%); $I^2 = 0\%$, n = 214, Datenqualität 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, Datenqualität moderat). [45]

Die Leitliniengruppe empfiehlt eine niedrig dosierte kontinuierliche ICS-Anwendung in Stufe 2, um das Ziel einer kontinuierlichen antiinflammatorischen Wirkung zu erreichen. Sie bewerten die Datenqualität der durchgeführten Studien als zu gering, um die Gleichwertigkeit einer intermittierenden Gabe zu zeigen.

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

In der systematischen Recherche wurden zwei Nichtunterlegenheitsstudien [48,49] identifiziert, die die ausschließlich bedarfsorientierte Anwendung der Fixkombination aus niedrigdosiertem Budesonid plus Formoterol bei Patienten untersuchten, die eine Behandlung entsprechend der GINA-Stufe 2 benötigten. Patienten mit mildem Asthma ab 12 Jahren wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht [48,49]. Ein in der systematischen Recherche identifiziertes Studienprotokoll wurde im Nachgang als Vollpublikation veröffentlicht [83] und in die Evidenzsynthese eingeschlossen.

Der RCT SYGMA I [48] prüfte unter anderem die Nichtunterlegenheit der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination gegenüber der freien Kombination aus Budesonid (Langzeittherapie) plus Terbutalin (Bedarfstherapie) bei 2 559 Patienten. 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 μg vs. 340 μg). Unerwünschte Effekte traten ähnlich häufig auf (Fixkombination: 38,0% vs. freie Kombination: 39,9%). [48] 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 [49] prüfte bei 4 176 Patienten 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 Patienten 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 asthmarelativ klassifiziert wurde. [49] 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 [83] 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 Patienten ab 18 Jahren, die in den 12 Wochen vor Studienbeginn ein SABA als Bedarfstherapie inhalierten. 70% der Patienten 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 pro Jahr 0,119 vs. 0,172; relative Rate 0,69 (95% KI 0,48; 1,00)). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der Gruppe der Fixkombination etwas höher (385 (88%) vs. 371 (83%)). [83]

Für erwachsene Patienten sehen die Autoren der Leitlinie in der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus ICS niedrigdosiert und Formoterol in Stufe 2 eine Therapieoption, wenn der mit einer regelmäßigen Therapie verbundenen Aufwand höher bewertet wird als eine maximale Symptomkontrolle. Zu der Entscheidung haben die Nichtunterlegenheit der Fixkombination gegenüber der freien Kombination für den primären Endpunkt in der Studie SYGMA II und die Einsparungen in der täglichen ICS-Dosis beigetragen. Bei der bedarfsorientierten Anwendung der Fixkombination ist es wichtig, die jeweilige Tageshöchstdosis des ICS bzw. des Formoterols nicht zu überschreiten.

In den Studien wurden keine Subgruppenanalysen für die Altersgruppen identifiziert. In SYGMA I waren 12,5% und in SYGMA II 9,9% der eingeschlossenen Patienten im Alter zwischen 12 und 18 Jahren [48,49]. Die Leitliniengruppe nutzt 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 (siehe Abbildung 5).

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 2 jedoch um ein neues Therapiekonzept handelt, weist die Leitliniengruppe an dieser Stelle als Ausnahme darauf hin, dass zum Zeitpunkt der Aktualisierung der NVL Asthma zur 4. Auflage 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-25 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen, die Corticosteroide erhalten, sollen folgende Maßnahmen berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einstellung auf die niedrigste wirksame Dosierung; • regelmäßige Kontrolle der Körpergröße mit Erfassung in einer Wachstumskurve; • bei Verdacht auf Nebennierenrinden-Suppression: Diagnostik bzw. Behandlung. 	

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die unerwünschten Wirkungen von ICS untersuchten.

Chong et al. [79] 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, während sich bei fünf- bis 18-jährigen Kindern keine signifikanten Unterschiede im Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen im Gruppenvergleich zeigten. [79]

Die Auswirkungen einer ICS-Anwendung auf die Wachstumsgeschwindigkeit und den Größenunterschied nach einem definierten Zeitraum untersuchten die Autoren von vier systematischen Übersichtsarbeiten [45,79,84,85].

Während die intermittierende Anwendung von ICS die Größenentwicklung im Vergleich zu Placebo noch nicht signifikant beeinflusste [79], ergaben sich Hinweise, dass Patienten 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, Datenqualität moderat) [84]. Die Wachstumsgeschwindigkeit war nach einer zwölfmonatigen Anwendung noch vermindert, während nach zweijähriger Anwendung keine signifikanten Unterschiede mehr erkennbar waren [84]. Der Vergleich zwischen intermittierender und täglicher ICS-Anwendung ergab, dass Patienten 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, Datenqualität moderat) [45].

Den Einfluss der Dosis des ICS auf die Wachstumsgeschwindigkeit und den Größenunterschied nach 12 Monaten untersuchten Pruteanu et al. [85]. 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, Datenqualität hoch). Der Größenunterschied nach zwölfmonatiger ICS-Anwendung unterschied sich hingegen nicht signifikant. [85]

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 [86].

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, verweisen die Autoren für beide Anwendungsformen auf die in Empfehlung 4-25 genannten Maßnahmen.

Um systemische Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen zu verhindern bzw. so gut wie möglich zu minimieren, empfehlen die Autoren, die Anwendung eines Corticosteroids in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung. Die wichtigsten Parameter zur Identifizierung relevanter unerwünschter Wirkungen sind in Empfehlung 4-25 aufgelistet.

4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-26 ERWACHSENE</p> <p>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.</p>	

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Reviews identifiziert, die die Kombinationstherapie eines ICS mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (LABA) im Vergleich zur ICS-Monotherapie evaluieren [44,87,88].

Ducharme et al. [44] 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 Patienten durchgeführt. Für erwachsene Patienten war das relative Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, die eine Behandlung mit OCS benötigte, bei Erhalt der Kombinationstherapie gesenkt (RR 0,77 (95% KI 0,68; 0,88); $I^2 = 0\%$, 24 RCTs, n = 6 203; Datenqualität hoch). Für die niedrige ICS-Dosierung wurde eine Peto Odds ratio (POR) 0,63 (95% KI 0,51; 0,78) 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, Datenqualität moderat), die nächtlichen Symptome (SMD -0,22 (95% KI -0,33; -0,11); $I^2 = 0\%$, n = 1 319, 5 RCTs, Datenqualität moderat) und verbesserte die Lebensqualität der Patienten (WMD 0,26 (95% KI 0,04; 0,47); $I^2 = 66\%$, 3 RCTs, Datenqualität niedrig). [44]

In einem weiteren Cochrane-Review untersuchten Ducharme et al. [87] 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 (RR 0,86 (95% KI 0,77; 0,97); $I^2 = 0\%$, 22 RCTs, $n = 9\,388$, Datenqualität hoch). Dieses Ergebnis entstammt einer Subgruppenanalyse, bei der in 20 der 22 eingeschlossenen Primärstudien erwachsene Patienten 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 (RR 1,12 (95% KI 0,91; 1,37); $I^2 = 0\%$, 35 RCTs, $n = 13\,640$, Datenqualität hoch) sowie für jegliche unerwünschte Wirkungen, unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen (z. B. Tachykardien) und Heiserkeit unterschieden sich die Gruppen nicht. [87]

Ni Chroinin et al. [88] untersuchten, ob eine Kombinationstherapie aus ICS plus LABA bereits bei steroidnaiven Patienten empfohlen werden kann, oder ob zunächst eine ICS-Monotherapie erfolgt sein sollte. Steroidnaive Patienten, die eine höhere Dosis ICS in der Monotherapie erhielten, hatten ein geringeres Risiko für Exazerbationen, die systemische Corticosteroide erforderten, als Patienten, die eine Kombination aus LABA plus ICS in niedrigerer Dosis erhielten (RR 1,24 (95% KI 1,00; 1,53); $I^2 = 0\%$, 3 RCTs, $n = 2\,709$, Datenqualität hoch). In diese Metaanalyse wurden nur Patienten mit einer Basis-FEV1 $\geq 80\%$ des Sollwertes eingeschlossen. Das relative Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen blieb ohne signifikanten Unterschied (RR 1,03 (95% KI 0,63; 1,69); $I^2 = 0\%$, 4 RCTs, $n = 2\,864$, Datenqualität moderat). [88]

Sicherheit

Zwei systematische Reviews fokussieren auf Sicherheitsaspekte. Sie betrachten jeweils die Kombination von ICS mit Formoterol [89] und Salmeterol [90]. Zudem liegen die ersten Ergebnisse der von der FDA eingeforderten RCTs zur Sicherheit der Kombinationstherapie aus ICS und LABA vor [91–93].

Schwere asthmabedingte nicht-tödliche Ereignisse traten bei der Kombinationstherapie aus ICS und Formoterol (0,3%) bei Erwachsenen seltener auf als bei der ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosis (0,7%), (Peto OR 0,49 (95% KI 0,28; 0,88); $I^2 = 0$, RD = -0,0034 (95% KI -0,0067; -0,0001); 21 Studien, $n = 10\,208$, Datenqualität niedrig) [89]. Mortalität jeglicher Ursache und nicht-tödliche schwere unerwünschte Effekte jeglicher Ursache waren in beiden Gruppen ähnlich [89].

Für die Kombinationstherapie aus Salmeterol und ICS errechneten sich im Vergleich zur ICS-Monotherapie in ähnlicher Dosierung bei Erwachsenen für keinen der prädefinierten Endpunkte (Mortalität jeglicher Ursache, nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen jeglicher Ursache, asthmabedingte nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen) signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich [90].

Im direkten Vergleich der Kombinationstherapien aus Fluticason und Salmeterol zu Budesonid und Formoterol waren in einer systematischen Übersichtsarbeit keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Endpunkte Mortalität jeglicher Ursache, nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen jeglicher Ursache oder asthmabedingte nicht-tödliche schwere unerwünschte Wirkungen erkennbar [94].

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 [95].

Für die Evaluation der Sicherheit einer Fixkombination aus LABA und ICS im Vergleich zur ICS-Monotherapie in gleicher Dosierung forderte die FDA die Hersteller auf, RCTs durchzuführen [96]. Erste Studienergebnisse lagen vor. Die Studien hatten eine Dauer von 26 Wochen und waren darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der ICS-Monotherapie in gleicher Dosis zu prüfen [91–93,97].

Peters et al. [91] untersuchten die Kombinationstherapie von Formoterol und Budesonid im Vergleich zu Budesonid allein bei 11 693 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. In der Ereignis-Zeit-Analyse für den kombinierten Endpunkt aus Tod, Hospitalisierung und Intubation wurde eine Nichtunterlegenheit für die Kombinationstherapie errechnet (HR 1,07 (95% KI 0,70; 1,65)). Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Exazerbationen war bei Erhalt der Kombinationstherapie niedriger (9,2%) als unter ICS-Monotherapie (10,8%), (HR 0,84 (95% KI 0,74; 0,94)). [91] Dabei blieb unklar, ob die Ergebnisevaluation verblindet erfolgte.

Die Kombinationstherapie aus Salmeterol plus Fluticason wurde bei 11 751 Patienten ab 12 Jahren von Stempel et al. [92] im Vergleich zu Fluticason allein evaluiert. Auch hier konnte die Nichtunterlegenheit der Kombinationstherapie hinsichtlich schwerer asthmabezogener Ereignisse errechnet werden (HR 1,03 (95% KI 0,64; 1,66)). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von einer oder mehreren Exazerbationen war bei der Kombinationstherapie (8%) geringer als in der Kontrollgruppe (10%) (HR 0,79 (95% KI 0,70; 0,89)). [92] Als limitierend wird angesehen,

dass die Verblindung von Studienteilnehmern, Personal und der Ergebnisevaluation unklar bleibt und keine Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) durchgeführt wurde.

Die Studie zur Kombinationstherapie aus Formoterol plus Fluticason im Vergleich zu Fluticason allein lag zum Zeitpunkt der Recherchen noch nicht als Vollpublikation vor [97]. Die Studienqualität kann daher noch nicht bewertet werden. Die Ergebnisse wurden aus der Datenbank ClinicalTrials.gov extrahiert. Randomisiert wurden 820 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Asthmabezogene Hospitalisierungen traten in den Gruppen ähnlich häufig auf. [97]

Im Dezember 2017 führte die FDA eine Metanalyse der drei Primärstudien durch, die Jugendliche und Erwachsene einschlossen: Diese ergab, dass das Risiko für schwere asthmabezogene Ereignisse unter der Fixkombination aus ICS plus LABA nicht höher war als unter der ICS-Monotherapie in gleicher Dosierung (HR 1,10 (95% KI 0,85; 1,44)) [98].

Basierend auf dieser Evidenz empfiehlt die Leitliniengruppe die Kombinationstherapie aus einem niedrigdosierten ICS mit einem LABA und die mitteldosierte ICS-Monotherapie mit starkem Empfehlungsgrad. 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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-27 Wird eine Kombination aus ICS und LABA angewendet, soll diese in Form einer Fixkombination erfolgen.	↑↑

Die Empfehlung beruht auf klinischer Einschätzung der Experten. 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.

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (Zi) analysierte die Häufigkeit einer Monotherapie mit LABA mit Hilfe von Routinedaten [70]. Ausgeschlossen wurden u. a. Patienten, für die im Analysejahr zusätzlich die Diagnose COPD kodiert wurde. 28,2% der verbleibenden Patienten mit der Diagnose Asthma erhielten zumindest zeitweise eine Monotherapie mit einem LABA [70].

Bei der Verwendung von zwei separaten Inhalationsgeräten für die Langzeittherapie sieht die Leitliniengruppe bei Patienten häufig die Gefahr von Schwierigkeiten in der Handhabung der zwei Inhalationssysteme. Zudem besteht das Risiko einer LABA-Monotherapie bei getrennter Verordnung. 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 www.asthma.versorgungsleitlinien.de). Die sich durch die LABA-Monotherapie ergebenden Sicherheitsrisiken sind im Hintergrundtext der Empfehlung 4-6 aufgeführt. Die Fixkombination bietet den Vorteil, dass die Anwender nicht auf die Inhalation des ICS verzichten können.

Alternativen in begründeten Fällen in Stufe 3 bei Erwachsenen

Neben den in Empfehlung 4-26 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. Diese werden jedoch nur in begründeten Ausnahmefällen empfohlen, nämlich, wenn Kontraindikationen gegen LABA bestehen oder wenn während der Therapie mit diesen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten.

Zwei systematische Übersichtsarbeiten evaluierten die Kombinationstherapie aus ICS plus LAMA – eine im Vergleich zu einer höher dosierten ICS-Monotherapie [99] und eine im Vergleich zur Kombinationstherapie aus ICS plus LABA [67].

Im Vergleich zur höher dosierten ICS-Monotherapie wiesen Patienten 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), allerdings ohne klinische Relevanz [99]. Für die weiteren Endpunkte, wie Exazerbationen, die OCS erforderten, Lebensqualität und schwere unerwünschten Wirkungen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich [99].

Im Vergleich von ICS plus LAMA mit ICS plus LABA errechneten sich für die meisten patientenrelevanten Endpunkte (Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern, schwere unerwünschte Wirkungen sowie jegliche unerwünschte Wirkungen) keine signifikanten Unterschiede [67]. Für die Endpunkte Lebensqualität (4 RCTs, Datenqualität hoch) und Asthmakontrolle (3 RCTs, Datenqualität hoch) erwies sich die Kombination aus ICS plus LABA als vorteilhaft, ohne dabei eine klinische Relevanz zu erreichen [67]. Da Primärstudien mit verschiedenen ICS-Dosierungen eingeschlossen wurden, ist die Aussagekraft der Daten eingeschränkt.

Ein Cochrane-Review [46] 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, $n = 5\,923$, Datenqualität 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, $n = 3\,076$). Erwachsene Patienten 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, $n = 3\,823$, Datenqualität hoch) und der Lebensqualität (SMD 0,12 (95% KI 0,05; 0,19); $I^2 = 0\%$, 4 RCTs, $n = 3\,243$, Datenqualität hoch) als solche, die ICS plus LTRA erhielten. [46] 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 [46].

Theophyllin

Die Verordnungen von Theophyllin sind in den letzten Jahren rückläufig [100]. Aus Sicht der Leitliniengruppe hat Theophyllin aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite, des Nebenwirkungspotentials 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-28 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 3 die Monotherapie mit einem mitteldosierten ICS empfohlen werden.	↑↑

In der systematischen Recherche wurde keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die als direkte Evidenz zur Begründung der Empfehlung 4-28 herangezogen werden kann.

Die Leitliniengruppe entscheidet sich auf Basis der in Stufe 2 und Stufe 4 zitierten Studienergebnisse, 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 Autoren keine Therapiealternative in Stufe 3 dar, da angenommen werden kann, dass die Entzündungskontrolle bei dieser Kombination nicht ausreichend ist und sich ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen ergibt.

In der von der FDA beauftragten und von Stempel et al. durchgeführten VESTRI-Studie [93] 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. [93] Die Studienqualität wird dadurch beeinträchtigt, dass die Verblindung der Ergebnisevaluation unklar bleibt und keine ITT-Analyse durchgeführt wurde.

4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-29 ERWACHSENE Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA angewandt werden.</p>	

Die Therapieoptionen der Stufe 4 beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten.

Die bevorzugte Therapieoption ist ein mittel- bis hochdosiertes ICS in Kombination mit einem LABA. Eine Subgruppenanalyse des Cochrane-Reviews von Ducharme et al. [44] 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, $n = 1\,076$). 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); 7 RCTs, $n = 1\,366$). [44] 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 [87].

Eine systematische Übersichtsarbeit [101] 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 Patienten, 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, $n = 907$, Datenqualität 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, Datenqualität hoch). Zudem waren jegliche unerwünschte Effekte bei Erhalt der Dreifachkombination seltener (OR 0,70 (95% KI 0,52; 0,94); $I^2 = 0\%$, 3 RCTs, $n = 1\,197$, Datenqualität hoch). [101]

Die Leitliniengruppe sieht eine additive Behandlung mit LAMA zu einer bereits bestehenden Medikation aus ICS in mittlerer oder hoher Dosis plus LABA als Therapiealternative für Patienten mit Asthma in Stufe 4. Wichtig ist, dass in der Stufe 4 alle verfügbaren Therapieoptionen ausgereizt werden, bevor die Therapie zur Stufe 5 eskaliert wird. Dabei entscheidet der Arzt individuell mit dem Patienten (siehe Kapitel 3.2 Gemeinsame Entscheidungsfindung), ob er zunächst die ICS-Dosis erhöht oder zu einer Dreifachkombination übergeht.

Alternative in begründeten Fällen in Stufe 4 bei Erwachsenen

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. In der systematischen Recherche wurden keine Metaanalysen identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Dreifachkombination evaluierten.

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten, die die Kombinationstherapien von ICS plus LAMA im Vergleich zu einer höheren ICS-Dosis [99] oder im Vergleich zur Kombination aus ICS plus LABA [67] untersuchten, sind bereits im Hintergrundtext der Therapiealternativen in begründeten Fällen der Stufe 3 zitiert (siehe Kapitel 4.8.2 Stufe 3 | ERWACHSENE). Diese können auch hier nur indirekt herangezogen werden, weil für die Vergleiche keine Subgruppenanalysen für die verschiedenen ICS-Dosierungen vorgenommen wurden.

4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-30 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 4 eine Kombinationstherapie aus einem mitteldosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.	↑↑↑
4-31 KINDER UND JUGENDLICHE Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung der Stufe 4 erfordert, sollten zu einem pädiatrischen Pneumologen überwiesen werden.	↑

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Interventionen für den Übergang von Stufe 3 zu 4 bei Kindern und Jugendlichen untersuchten:

Chauhan et al. [65] 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); n = 270, 3 RCTs, Datenqualität niedrig) [65]. 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 [65].

Die Subgruppenanalyse von Ducharme et al. [44] 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); I² = 0%, 6 RCTs, n = 1 076, Datenqualität 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); I² = 0%, 6 RCTs, n = 604; Datenqualität niedrig). [44]

Chauhan et al. erstellten zudem einen Cochrane-Review [66], 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. [66]

Ein weiterer Cochrane-Review [46] verglich zwei Therapieoptionen innerhalb der Stufe 4: ICS mitteldosiert plus LABA mit ICS mitteldosiert plus LTRA. Es wurde eine Studie mit 1 452 Patienten 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. [46] 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 [102], die durch eine systematische Recherche nach RCTs ergänzt wurde. Für Stufe 4 werden die Phase-III-Studien zitiert, die Patienten betrachten, die trotz einer bestehenden Langzeittherapie aus einem mitteldosierten ICS mit oder ohne mindestens einem weiteren Langzeittherapeutikum Symptome aufwiesen. [103,104]

Ein RCT [103] 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 Teilnehmer das zuvor verordnete LABA absetzen, während ICS mitteldosiert und LTRA beibehalten werden durften. Die Anzahl der Patienten, 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 Patienten, 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. [103] Es wird ein Risiko für Reporting Bias gesehen und das Studiendesign hinterfragt, da das Absetzen der zuvor bestehenden Therapie mit LABA bei symptomatischen Patienten einer Therapiereduktion entspricht.

Ein RCT [104] 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 Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ(S)) war nach 24 Wochen in der Gruppe der mit 2,5 µg behandelten Patienten 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: 60,31%; 2,5 µg: 56,3%; 5 µg: 52,59%) und schwerer unerwünschter Wirkungen (Placebo: 4,58%; 2,5 µg: 2,22%; 5 µg: 0,74%) war in der Placebogruppe höher als in den Interventionsgruppen, am ehesten begründet durch die Häufigkeit der Verschlechterung des Asthmas. [104] Zum Zeitpunkt der Recherche (05/2018) waren die Ergebnisse nur in der Datenbank ClinicalTrials.gov veröffentlicht, sodass das Verzerrungspotential noch nicht abschließend bewertet werden kann.

Zudem evaluierte die 12 Wochen dauernde Phase-II-Studie von Vrijlandt et al. [105] 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. [105] Als Verzerrungsrisiko werden die niedrige Fallzahl und die fehlende Fallzahlkalkulation angesehen. Als Grund wird genannt, dass die Effektgröße für die Studienautoren vorab nicht abschätzbar war.

Die Leitliniengruppe schätzt die Evidenzlage für Stufe 4 insgesamt eher niedrig ein. Keine der Therapieoptionen erbrachte in den identifizierten Metaanalysen einen deutlichen Vorteil. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Tiotropium standen zum Zeitpunkt der Recherche Studien mit einem Placebovergleich als Add-on zur Verfügung. Sie empfiehlt daher wegen der unerwünschten Wirkungen bei einer höheren ICS-Dosierung (siehe Empfehlung 4-25) zunächst ICS im mittleren Dosisbereich mit den im Stufenschema aufgezeigten Kombinationen anzuwenden.

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 4-41). Leitend ist auch hier das Ziel, möglicherweise eine Symptomkontrolle zu erreichen, ohne die ICS-Dosis zu erhöhen.

Auf Basis der klinischen Erfahrung beurteilt sie das Risiko für unerwünschte Wirkungen auch bei den Kombinationstherapien geringer als bei der Aufdosierung des ICS.

Wegen der Schwere der Erkrankung und der als niedrig eingeschätzten Evidenzlage für die Therapiealternativen in Stufe 4 empfiehlt die Leitliniengruppe die Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen, damit ein erfahrener Spezialist die Therapieplanung evaluiert.

Fixkombination

Auch für Kinder und Jugendliche gilt die Empfehlung zur Anwendung einer Fixkombination aus ICS und LABA. Ergänzend zur bereits erläuterten Rationale (siehe Empfehlung 4-27), wurde von den Autoren eine Kohortenstudie mit 2 660 Kindern eingebracht: In der Auswertung ergaben sich Hinweise, dass die Wahrscheinlichkeit für den Kompositendpunkt Asthmakontrolle bei Erhalt der freien Kombination geringer war (adjustierte OR 0,77 (95% KI 0,66; 0,91)). [106]

4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE

4.8.6.1 Vorbemerkung

Schweres Asthma wird in Kapitel 1 Definition und Epidemiologie definiert. Zur Definition (Eingrenzung/Spezifizierung) des schweren eosinophilen Asthmas wurden zwei von den Autoren eingebrachte Kohortenstudien herangezogen [40,107].

Eine dänische Studie [107] mit 4 838 beobachteten Patienten ermittelte, dass Patienten 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. [107]

Price et al. [40] errechneten eine Assoziation zwischen einer erhöhten Eosinophilenzahl (> 400/µl Blut) und der Anzahl der Exazerbationen. Diese Ergebnisse wurden anhand einer retrospektiven Kohortenstudie mit 130 248 Patienten ermittelt. Die errechnete Assoziation schwächte sich ab, wenn der Schwellenwert niedriger angesetzt wurde. [40]

Die Leitliniengruppe erachtet einen mindestens zweimaligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/µl Blut außerhalb von Exazerbationen und ohne Medikation mit systemischen Corticosteroiden für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas bei Patienten mit schwerem Asthma für notwendig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit systemischen Corticosteroiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringern kann.

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 Asthmasymptomen sowie Exazerbationen. Für Patienten 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 [108].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-32 ERWACHSENE Bei Erwachsenen soll vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer Rehabilitation geprüft werden.</p>	

Diese Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens und den Ergebnissen der EPRA-Studie [109]. Die Ergebnisse sind im Kapitel 11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma dargestellt. Eine Rehabilitationsmaßnahme ermöglicht eine engmaschigere Beobachtung der Patienten. Adhärenz und Hürden in der Umsetzung der Therapie können so gemeinsam mit den Patienten ermittelt werden. In Anbetracht der zusätzlichen Risiken, die eine Behandlung in Stufe 5 mit sich bringen kann, ist es wichtig, die Indikation zu einer Rehabilitation zu prüfen und sicherzustellen, dass die Therapie in Stufe 4 optimal umgesetzt wurde, bevor Stufe 5 initiiert wird.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-33 ERWACHSENE Die Indikation zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern sollte erst gestellt werden, wenn selbst unter dreimonatiger maximaler inhalativer Kombinationstherapie mit einem ICS in Höchstdosis, einem LABA und einem LAMA (Tiotropium) keine Asthmakontrolle erreicht wird.</p>	

Die allgemeinen Prinzipien der Intensivierung der Therapie sind in den Empfehlungen 4-8 bis 4-11 dargestellt. Darüber hinaus weist die Leitliniengruppe darauf hin, dass die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Stufe 5 sehr aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden ist. Vor diesem Hintergrund erachtet sie es auf Basis eines Expertenkonsenses als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-33 genannte Dreifachkombination mit ICS höchstdosiert (siehe Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird. Der Eindruck aus der Versorgungssituation ist, dass die Kombination ICS plus LABA plus LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht ausgeschöpft wird, da es sich um ein eher neueres Therapiekonzept handelt.

4.8.6.2 Omalizumab

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

In der systematischen Literaturrecherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Omalizumab untersuchten [110–113].

Im Cochrane-Review von Normansell et al. [110] senkte Omalizumab während der kontinuierlichen Corticosteroidgabe das Risiko für eine oder mehr Exazerbationen im Vergleich zu Placebo (OR 0,55 (95% KI 0,46; 0,65); $I^2 = 50\%$, 10 RCTs, $n = 3\ 261$, moderate Datenqualität) und die Häufigkeit von Hospitalisierungen (OR 0,16 (95% KI 0,06; 0,42); $I^2 = 0\%$, 4 RCTs, $n = 1\ 824$, moderate Datenqualität). Bei schwererer Erkrankung war der Effekt von Omalizumab hinsichtlich der Exazerbationen nicht mehr signifikant [110].

Während des Ausschleichens von Corticosteroiden waren Exazerbationen unter Omalizumab seltener als unter Placebo (OR 0,49 (95% KI 0,39; 0,62); $I^2 = 23\%$, 5 RCTs, $n = 1\ 726$, Datenqualität moderat) [110].

Die Daten zur Sicherheit wurden für die steroidstabile und die Ausschleichphase gemeinsam ausgewertet [110]. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in der Gruppe der mit Omalizumab behandelten Patienten weniger wahrscheinlich (OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,91); $I^2 = 7\%$, 15 RCTs, $n = 5\ 713$, Datenqualität moderat). Hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen und Mortalität ergab sich kein Unterschied. Reaktionen an der Injektionsstelle waren unter Omalizumab höher (OR 1,72 (95% KI 1,33; 2,24); $I^2 = 42\%$; 9 RCTs, $n = 3\ 577$, Datenqualität moderat). [110]

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 [113].

Ein HTA-Bericht von Norman et al. [111] 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 [111].

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) [114] 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 erythematodes hingewiesen [114].

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 [115]. Weiterhin weist es auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen hin [116].

Die Leitliniengruppe empfiehlt einen Therapieversuch mit Omalizumab, wenn die in Empfehlung 4-34 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 die Möglichkeiten der Tabakentwöhnung vor Therapiebeginn auszuschöpfen (siehe Kapitel 6.5 Tabakentwöhnung). Details der Anwendung monoklonaler Antikörper sind in den Empfehlungen 4-37 bis 4-39 beschrieben.

4.8.6.3 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

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

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer subkutanen Gabe von Mepolizumab bei Patienten mit Asthma untersuchte [117]. Diese Übersichtsarbeit wurde durch eine systematische Recherche nach randomisiert kontrollierten Studien (RCT) für Mepolizumab und weitere Anti-Interleukin-5-Antikörper ergänzt.

Im Vergleich zu Placebo senkte die subkutanen Gabe von Mepolizumab in einem Studienzeitraum von 32 Wochen (MENSA) die Rate klinisch relevanter Exazerbationen (0,83 vs. 1,74; Rate Ratio 0,47 (95% KI 0,35; 0,63); 1 RCT, n = 385, Datenqualität moderat) und die Anzahl der Exazerbationen, die das Aufsuchen einer Notaufnahme oder eine Hospitalisierung nach sich zogen [117]. Des Weiteren verbesserten sich die Lebensqualität und die Symptome signifikant, letztere allerdings nicht klinisch relevant [117].

Ein RCT (SIRIUS) [118] mit 135 Teilnehmern 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) [118]. Die niedrige Fallzahl und die fehlende Verblindung der Ergebnisevaluation stellen allerdings ein Risiko für eine Verzerrung dar.

Reslizumab wurde in zwei identisch designten RCTs bei Patienten im Alter zwischen 12 und 75 Jahren über einen Zeitraum von 48 Wochen untersucht, die gemeinsam ausgewertet wurden [119]. Klinisch relevante Exazerbationen waren in der Interventionsgruppe seltener als in der Placebogruppe (32% vs. 50%, Rate Ratio 0,46 (95% KI 0,37; 0,58)). Die Lebensqualität, gemessen mit dem Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), und die Asthmakontrolle, erfasst mit dem ACQ-7, waren nach 16 und 52 Wochen unter Reslizumab leicht, aber nicht klinisch relevant gebessert. [119] Die fehlende Verblindung der Ergebnisevaluation stellt auch hier ein Risiko für eine Verzerrung dar.

Die Phase-III-Studie von Corren et al. [120] prüfte die Abhängigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Reslizumab von der Eosinophilenzahl im Blut bei 492 Patienten der Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren über einen Zeitraum von 16 Wochen. Bei der Ausgangserhebung wiesen 20% der eingeschlossenen Patienten eine Eosinophilenzahl $\geq 400/\mu\text{l}$ auf. Eine klinisch relevante Verbesserung des sekundären Endpunktes Asthmakontrolle, gemessen mit dem ACQ-7, war unter Reslizumab häufiger als in der Placebogruppe (71% vs. 57%). Je höher die Eosinophilenzahl war, desto deutlicher war die Verbesserung der Asthmakontrolle. Die Fallzahl für diese Subgruppenanalyse war jedoch gering und die Power der Studie genügte nicht, um repräsentative Ergebnisse zu generieren. [120]

Gestützt werden die Aussagen von Corren et al. [120] durch eine weitere Phase-III-Studie [121], bei der eine mindestens einmalige Erhöhung der Eosinophilenzahl auf $\geq 400/\mu\text{l}$ eines der Einschlusskriterien war. Untersucht wurden die Dosierungen 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) und 3,0 mg/kg KG im Vergleich zu Placebo. Sowohl die Asthmasymptome als auch die Asthmakontrolle, erhoben mit dem ACQ, verbesserten sich in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zu Placebo. Die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem AQLQ, wurde nur bei der höheren Dosierung ersichtlich, war jedoch klinisch nicht relevant (delta of least square mean 0,359 (95% KI 0,047; 0,670). [121] Die Qualität der Studie ist durch ein unklares Risiko für Selektionsbias, Performance bias, Detection bias und ein hohes Risiko für Attrition bias limitiert.

Die subkutane Anwendung von Benralizumab bei schwerem Asthma wurde in zwei Phase-III-Studien (SIROCCO und CALIMA) untersucht, die sehr ähnliche Studiendesigns, jedoch leicht differierende Beobachtungszeiträume hatten [122,123].

In der Studie CALIMA führte die subkutane Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,64 (95% KI 0,49; 0,85) und im 8-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,72 (95% KI 0,54; 0,95)) über einen Zeitraum von 56 Wochen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate [122].

In der Studie SIROCCO führte die subkutane Gabe von Benralizumab im 4-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,55 (95% KI 0,42; 0,71) und im 8-Wochen-Intervall (Rate Ratio 0,49 (95% KI 0,37; 0,64)) über einen Zeitraum von 48 Wochen im Vergleich zu Placebo zur Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate [123].

Die Asthmasymptome verbesserten sich im Vergleich zu Placebo in beiden Studien nur in der Gruppe der im 8-Wochen-Intervall behandelten Patienten [122,123]. Unklar bleibt, ob die Ergebnisevaluation in den Studien verblindet erfolgte.

Eine weitere Phase-III-Studien (BISE) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mildem bis moderatem Asthma: Hier ergaben sich hinsichtlich des Symptomscores und der asthmarelevanten Lebensqualität keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Placebogruppe [124].

Überdies untersuchte die Studie ZONDA [125] 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 [125].

Ein Wirksamkeitsvergleich zwischen den einzelnen monoklonalen Antikörpern wurde in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

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 [126–130].

Sicherheit

Zu Sicherheitsaspekten von Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab stehen bisher nur 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 [118–121]. Teilweise wurde in den identifizierten Studien ersichtlich, dass es sich dabei auch um Exazerbationen handelt [122–125,131]. Vor diesem Hintergrund lassen sich ähnliche oder erhöhte Raten an unerwünschten und schweren unerwünschten Nebenwirkungen in der Placebogruppe erklären [117–125].

Hinsichtlich der Sicherheit von Mepolizumab beschreibt die EMA [132] 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. Ausreichend Daten, um die Sicherheit für besondere Patientengruppen, wie schwangere und/oder stillende Frauen, Patienten unter 18 Jahren oder ältere Patienten zu beurteilen, liegen derzeit noch nicht vor. [132]

Die EMA [133] 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. Auch hier fehlen Daten für besondere Patientengruppen, wie zum Beispiel für Patienten unter 18 oder über 75 Jahren, für Schwangere und Stillende sowie für Patienten, die gleichzeitig immunsuppressive Medikamente erhalten. [133]

Die EMA [134] 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. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten für die Sicherheit von Benralizumab in der Dosis 30 mg s.c. [134]

Die Aktualisierung der systematischen Recherche für die 4. Auflage der NVL Asthma identifizierte weitere Verlängerungsstudien [135–138], die – bis auf eine Ausnahme [137] – nicht verblindet durchgeführt wurden.

Unerwünschte Wirkungen traten unter Gabe von 3,0 mg/kg i.v. bei reslizumabnaiven Patienten 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 [135]. 15 der 1 051 eingeschlossenen Patienten wiesen maligne Erkrankungen auf [135].

In einer weiteren Studie wurde die subkutane Anwendung von Reslizumab (110 mg) untersucht [138]. Die Ergebnisse waren zum Zeitpunkt der Recherche 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%) [138].

Mepolizumab in der Anwendung von 100 mg s.c. alle 4 Wochen führte bei 94% der Patienten zu unerwünschten und bei 23% zu schweren unerwünschten Wirkungen [136]. Häufig berichtet wurden Infektionen des Respirationstraktes (67%), Kopfschmerzen (29%) und eine Verschlechterung des Asthmas (27%), die bei 10% der eingeschlossenen Patienten als schweres unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde [136].

Die Anzahl der Patienten, 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 Patienten [137].

Basierend auf diesen Daten empfehlen die Autoren einen Therapieversuch mit den Wirkstoffen Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab für eine eng definierte Patientengruppe (siehe Empfehlung 4-35). Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit der monoklonalen Antikörper untereinander vergleichen, wurden nicht identifiziert. Die Patientengruppe ergibt sich durch die Einschlusskriterien und Ergebnisse der zitierten Zulassungsstudien. Die Behandlung mit Anti-IL-5-(R)-Antikörpern ermöglicht aus Sicht der Autoren, die Therapie mit OCS zu reduzieren und ggf. zu beenden. Die Autoren der Leitlinie sprechen eine abgeschwächte Empfehlung aus, da zur Beurteilung der Langzeitverträglichkeit der Anti-IL-5-(R)-Antikörper zu wenige Daten vorliegen.

Eine Indikation zur Verordnung der gegen IgE und IL-5-(R) gerichteten monoklonalen Antikörper für aktive Raucher und Patienten mit COPD besteht aus Sicht der Leitliniengruppe nicht. In die klinischen Prüfungen wurden bisher hauptsächlich Nicht- oder ehemalige Raucher mit einer Zigarettenanamnese von ≤ 10 Packungsjahren eingeschlossen [110,117–123,125,131]. Daraus schließen die Autoren, dass keine Hinweise auf eine Wirksamkeit bei aktiven Rauchern oder Patienten mit einer klinisch führenden COPD vorliegen. Insbesondere bei ehemaligen Rauchern mit einem deutlich über diese Grenze hinausgehenden Zigarettenkonsum erachten es die Autoren daher als wichtig, dass die Diagnose Asthma klinisch führend ist und die Abgrenzung zu einer COPD durch einen im Management schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankungen erfahrenen Pneumologen erfolgt (siehe Empfehlungen 4-34 und 4-35 und Kapitel 2.10 Asthma-COPD-Overlap).

4.8.6.4 Dupilumab

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

In der systematischen Recherche 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 Patienten ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschwerem bis schwerem Asthma ($n = 1\,902$) [139] bzw. mit schwerem, OCS-abhängigem Asthma ($n = 210$) [140] untersuchten.

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 [139]. Aus den prädefinierten Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise, dass die Wirksamkeit ab einer Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/ μl Blut bzw. ab einem FeNO-Wert von ≥ 25 ppm am größten war [139]. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Anhang 15.1 des Leitlinienreports dokumentiert [8]. 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) $n = 210$) [140]. Auch in dieser Studie wird das Verzerrungsrisiko in der Kategorie Reporting bias als unklar eingeschätzt.

Sicherheit

Zu Sicherheitsaspekten von Dupilumab stehen bisher die Zulassungsstudien zur Verfügung: In den identifizierten Phase-III-Studien traten im Gruppenvergleich ähnlich viele unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte jeglicher Art auf [139,140]. 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 [141]. Reaktionen an der Injektionsstelle waren bei Anwendung von Dupilumab häufiger als unter Placebo [139,140].

Die EMA [141,142] 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. Des Weiteren fehlen Langzeitdaten für die Sicherheit von Dupilumab [141,142].

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 4-36 eng umschriebene Patientengruppe, die nach Ausschöpfen der inhalativen Therapie keine Asthmakontrolle erreichte. 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. Die Leitlinienautoren weisen darauf hin, dass die Ergebnisse der FeNO-Messung und der Bestimmung von Eosinophilen im Blut durch die Gabe von systemischen Corticosteroiden beeinflusst sein kann.

4.8.6.5 Behandlung mit monoklonalen Antikörpern

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-37 ERWACHSENE Die Indikationsstellung und Initiierung einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll bei Erwachsenen durch in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene pneumologische Fachärzte erfolgen.	↑↑↑
4-38 Die Wirksamkeit der Therapie mit monoklonalen Antikörpern soll nach vier und zwölf Monaten, dann in jährlichem Abstand evaluiert werden.	↑↑↑
4-39 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.	↑↑↑

In Anbetracht der Schwere der Erkrankung, die eine Behandlung mit monoklonalen Antikörpern notwendig macht, erachtet es die Leitliniengruppe als wichtig, dass Patienten einem pneumologischen Facharzt vorgestellt werden. Ziel der Beurteilung durch einen pneumologischen Facharzt 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 4-34, 4-35 und 4-36), benötigt die Behandlung dieser Patienten eine besondere klinische Expertise.

Die Grundlage für die Zeiträume der Re-Evaluierung der Therapie bilden die in den Zulassungsstudien der monoklonalen Antikörper verwendeten Zeitpunkte der Endpunktmessungen [110,117–121,131]. Aus Sicht der Leitliniengruppe lässt sich ein Therapieeffekt frühestens nach einer viermonatigen Anwendungsdauer evaluieren. Innerhalb dieser Zeitspanne ist es aus ihrer Sicht möglich, Non-Responder zu identifizieren.

In den identifizierten Studien wurden die Zeitpunkte des Beginns der Steroidreduktion unterschiedlich bestimmt. Der systematische Review von Normansell et al. [110] 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 [110]. Während der Therapie mit Mepolizumab sowie Benralizumab wurde die Reduktion von OCS bereits nach einer vierwöchigen steroidstabilen Phase begonnen [118,125]. Da die

Zeiträume 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) und den Patienten 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.

4.8.6.6 Orale Corticosteroide

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-40 ERWACHSENE</p> <p>Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Erwachsenen in Stufe 5 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	

Systemische Corticosteroide werden seit langem in der Praxis eingesetzt. Neue Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der systematischen Recherche nicht identifiziert.

Sie werden in der geringstmöglichen Dosis empfohlen, um das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu minimieren. Bei erwachsenen Patienten 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 4-34, 4-35 bis 4-39), werden die unerwünschten Langzeitwirkungen von systemischen Corticosteroiden als so erheblich eingeschätzt, dass die Leitliniengruppe OCS als nachrangige Therapieoption für die Langzeittherapie in Stufe 5 einordnen.

4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE

Die Autoren der NVL Asthma entschließen sich, eine zusätzliche Stufe in das Stufenschema für Kinder und Jugendliche einzufügen, die zwischen dem Einsatz von mittel- und hochdosierten ICS differenziert.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-41 KINDER UND JUGENDLICHE</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>4-42 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung in Stufe 5 erfordert, sollen zu einem pädiatrischen Pneumologen überwiesen werden.</p>	
<p>4-43 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>Kinder und Jugendliche sollten vor dem Übergang in Stufe 5 zur erweiterten Diagnostik in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden.</p>	
<p>4-44 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen sollte vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.</p>	

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-45 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll in Stufe 5 eine Kombinationstherapie aus einem hochdosierten ICS mit einem LABA oder/und einem LTRA empfohlen werden.	↑↑

In der systematischen Recherche wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die den Übergang von Stufe 4 zu 5 untersuchen [66,87].

Indirekt kann die Subgruppenanalyse von Ducharme et al. [87] 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), n = 445, 3 RCTs). [87]

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, Datenqualität niedrig) [66].

Die Therapieoptionen innerhalb der Stufe 5 wurden in zwei systematischen Übersichtsarbeiten verglichen, die indirekt herangezogen werden können:

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 [65].

Die Höhe der ICS-Dosis wurde im nächsten Vergleich dieses systematischen Reviews [65] 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 Patienten, die eine Exazerbation mit der Notwendigkeit der Gabe von systemischen Corticosteroiden hatte (RR 0,95 (95% KI 0,70; 1,28) 12 RCTs n = 1 669; I² = 0) noch die Anzahl der Patienten mit Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderte, signifikant (RR 1,74 (95% KI 0,90; 3,36) 6 RCTs, n = 1 292; I² = 0%). [65] Die Datenqualität wird jeweils aufgrund der Indirektheit auf niedrig abgewertet.

Zudem steht eine Subgruppenanalyse [44] 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 (POR 0,94 (95% KI 0,58; 1,54); n = 1 366, 7 RCTs) [44].

Zwei in der systematischen Recherche identifizierte Phase-III-Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Tiotropium bei Patienten, 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 [143,144].

Ein RCT [144] 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 µg behandelten Patienten am häufigsten (2,5 µg: 0,79%; Placebo: 0,74%; 5 µg: 1,54%). Mindestens eine Episode einer Asthmaverschlechterung trat in der mit Placebo behandelten Gruppe am häufigsten auf (5 µg: 11,5%; 2,5 µg: 14,2%; Placebo: 18,5%). Asthmaexazerbationen und die Verschlechterung des Asthmas wurden als sekundärer Endpunkt und als unerwünschte Wirkung erfasst. [144] Das Risiko für Reporting Bias wird als hoch eingeschätzt.

Eine weitere Studie [143] 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 µg oder 5 µg 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 µg: 43,1%; 2,5 µg: 43,4%, Placebo: 49,3%). Schwere unerwünschte Wirkungen traten in der Dosierung von 5 µg mit 3,1% am häufigsten auf und lagen in der Dosierung von 2,5 µg und unter Placebo jeweils bei 1,5%. [143] Limitierend ist das unklare Verzerrungspotentials bezüglich der Verblindung der Ergebnisevaluation.

Basierend auf diesen Ergebnissen und der eigenen klinischen Erfahrung erscheint es der Leitliniengruppe wichtig, darauf hinzuweisen, dass zunächst die individuell anwendbaren Therapiealternativen der Stufe 4 evaluiert werden, bevor eine Eskalation zur Stufe 5 erfolgt. Sicherheitsbedenken bezüglich einer höheren ICS-Dosierung stehen da-

bei im Vordergrund (siehe Empfehlung 4-25). Kinderpneumologische Zentren ermöglichen eine erweiterte Diagnostik für den Fall, dass die Diagnose verifiziert werden müsste. In einer stationären Rehabilitationsmaßnahme kann die Therapieadhärenz der Kinder im Sinne einer kontrollierten Therapie beobachtet und das Verhalten geschult werden. In diesen Maßnahmen sehen die Leitlinienautoren die Chance, eine unnötige Therapieeskalation zu vermeiden.

4.8.8 Stufe 6 | KINDER UND JUGENDLICHE

4.8.8.1 Vorbemerkung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-46 KINDER UND JUGENDLICHE 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.	↑↑
4-47 KINDER UND JUGENDLICHE Kinder und Jugendliche sollen vor dem Übergang in Stufe 6 zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung auf Komorbiditäten in einem kinder-pneumologischen Zentrum mit der Möglichkeit zur invasiven Diagnostik vorgestellt werden.	↑↑
4-48 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll vor der Behandlung in Stufe 6 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.	↑↑

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. Vor dem Übergang zu der Behandlung in Stufe 6 empfiehlt die Leitliniengruppe die bereits in Stufe 5 genannten Maßnahmen, jedoch mit einem stärkeren 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 Therapieadhärenz im Rahmen einer stationären Rehabilitation.

4.8.8.2 Omalizumab

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-49 KINDER UND JUGENDLICHE Ein Therapieversuch mit Omalizumab für mindestens vier Monate soll bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen ab Stufe 6 empfohlen werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> • schweres IgE-vermitteltes allergisches Asthma und • positiver Hauttest oder in-vitro Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen und • IgE-Serumkonzentration unter Berücksichtigung des Körpergewichts im therapierbaren Bereich und • erfolgte Eliminierung vermeidbarer Allergenexpositionen. 	↑↑

Die Evidenzgrundlage für die Empfehlung bilden die in der systematischen Recherche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte [110,111,113–116]. Deren Inhalte sind im Hintergrundtext der Empfehlung 4-34 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 [110], werden die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit von Rodrigo et al. zitiert, die Kinder und Jugendliche mit moderatem bis schwerem persistierendem allergischem Asthma untersucht [112].

Im Vergleich zu Placebo war unter Omalizumab sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation (26,7% vs. 40,6%, RR 0,69 (95% KI 0,59; 0,80); $I^2 = 0\%$, 3 RCTs, $n = 1\,329$) als auch die Anzahl der Patienten 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, $n = 1\,381$), geringer [112]. Während schwere unerwünschte Wirkungen bei Patienten 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. [112] Als limitierend wird bei diesen Ergebnissen angesehen, dass aus dem systematischen Review nicht hervorgeht, ob Exazerbationen als Effektivitätseindpunkt zusätzlich mit in die unerwünschten Wirkungen (als Sicherheitseindpunkt) einfließen und damit eine doppelte Darstellung erfolgt.

In Zusammenschau der identifizierten Evidenz und der wenigen Therapiealternativen empfiehlt die Leitliniengruppe einen Therapieversuch mit Omalizumab bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, wenn die in Empfehlung 4-49 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).

4.8.8.3 Mepolizumab

Für die 3. Auflage der NVL Asthma wurde eine systematische Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5-(R)-Antikörpern durchgeführt. Diese wurde aktualisiert, um zu prüfen, ob in der Zwischenzeit Studien für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorliegen. Identifiziert wurden jedoch nur die Verlängerungsstudien der im Kapitel 4.8.6.3 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab beschriebenen RCTs. Die Verlängerungsstudien wurden teilweise verblindet [137] und teilweise unverblindet [135,136,138] durchgeführt.

Im aktualisierten Cochrane-Review [145] und in den identifizierten Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-IL5-(R)-Antikörpern [118,131,136] konnte anhand der Baseline-Charakteristika nicht ermittelt werden, wieviele Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurden keine Subgruppenanalysen für die primären Endpunkte für diese Altersgruppe identifiziert [118,131,136,145].

Die EMA begründet eine partielle Extrapolation der Daten im Assessment Report [146] 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 Patienten 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. [146]

Für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren lag der EMA eine unverblindete, nicht kontrollierte Studie mit geringer Teilnehmerzahl vor ($n = 26$), in der sich Hinweise für eine Besserung der Asthmakontrolle nach einem Zeitraum von 12 Wochen ergaben [146].

Das Sicherheitsprofil wird von der EMA [146] 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. [146]

Das IQWiG schätzt die verfügbaren Daten als nicht geeignet bzw. als nicht ausreichend für einen Evidenztransfer ein [147].

Die Leitliniengruppe sieht seit der Zulassung von Mepolizumab bei Kindern ab 6 Jahren die Möglichkeit für einen Therapieversuch zur Behandlung des schweren Asthmas in Stufe 6, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien beide monoklonalen Antikörper eingesetzt werden könnten – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab (siehe Abbildung 5).

4.8.8.4 Dupilumab

In der systematischen Recherche wurde zwei Phase-III-Studien identifiziert, die Patienten ab einem Alter von 12 Jahren einschlossen [139,140]. In der Studie Asthma Liberty Quest waren 5,6% der eingeschlossenen Patienten zwischen 12 und 18 Jahre alt [139]. Subgruppenanalysen für die Effektivität und Sicherheit von Dupilumab bei der Altersgruppe der 12 bis 18-Jährigen wurden in den Studien nicht identifiziert [139,140].

Die EMA schildert in ihrem Assessment Report [141], 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 Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen wurden. [141]

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 [141]. Der eine Jugendliche, der in der Studie Asthma Liberty Venture zur Verumgruppe randomisiert wurde, habe keine unerwünschten Wirkungen gezeigt [141].

Die Leitliniengruppe schätzt die oben beschriebenen Daten als einen Hinweis für positive Effekte auf die Rate schwerer Exazerbationen ein. Sie sieht eine Option für einen Therapieversuch mit Dupilumab in Stufe 6 für Patienten ab 12 Jahren, jedoch – sofern bei Vorliegen entsprechender Indikationskriterien beide monoklonalen Antikörper eingesetzt werden könnten – nachrangig zur Therapie mit Omalizumab (siehe Abbildung 5).

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. 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.

4.8.8.5 Behandlung mit monoklonalen Antikörpern

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-50 KINDER UND JUGENDLICHE Die Indikationsstellung und Initiierung einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll bei Kindern und Jugendlichen durch in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene pädiatrische Pneumologen erfolgen.</p>	

Die Details der Anwendung monoklonaler Antikörper sind in den Empfehlungen 4-38 und 4-39 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 Patienten einem pädiatrischen Pneumologen vorgestellt werden. Ziel der Beurteilung durch den pädiatrischen Pneumologen 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 Hintergrundtext zu den Empfehlungen 4-34 und 4-49), benötigt die Behandlung dieser Patienten eine besondere klinische Expertise.

4.8.8.6 Systemische Corticosteroide

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-51 KINDER UND JUGENDLICHE Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 6 wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen der vorherigen Stufe sowie zusätzlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	

Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden bildet bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 6 wegen der Langzeitfolgen eine nachrangige Therapiealternative in begründeten Fällen. In der Empfehlung 4-25 empfehlen die Leitlinienautoren gezielte Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Früherkennung von unerwünschten Wirkungen für Kinder und Jugendliche durch Corticosteroide.

4.9 Spezifische (Allergen-) Immuntherapie bei allergischem Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-52 Bei Patienten mit allergischem Asthma soll die Indikation zu einer spezifischen Immuntherapie (SIT) geprüft werden, wenn die allergische Komponente der asthmatischen Beschwerden gut dokumentiert ist (nachgewiesene spezifische Sensibilisierung und eindeutige klinische Symptomatik nach Allergenexposition).</p>	<p>↑↑↑</p>
<p>4-53 Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollten von einem allergologisch qualifizierten Arzt (möglichst mit der Zusatzbezeichnung Allergologie) vorgenommen werden.</p>	<p>↑</p>
<p>Sondervotum der DEGAM zur Empfehlung 4-53 Die Indikationsstellung sowie die Auswahl der Antigene und der Applikationsform sollen von einem allergologisch erfahrenen Arzt vorgenommen werden.</p>	<p>↑↑↑</p>

In der systematischen Literaturrecherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer subkutanen und sublingualen Immuntherapie untersuchten [148–152].

Es gibt Hinweise, dass die verschiedenen Formen der Immuntherapie bei Asthma mit oder ohne allergischer Rhinitis die asthmaspezifischen Endpunkte verbessern, jedoch auch ein Risiko für unerwünschte Wirkungen mit sich bringen [148,149].

Der Cochrane-Review von Normansell et al. erachtet die Evidenzbasis als nicht ausreichend, um valide Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer sublingualen Immuntherapie zu tätigen [150].

Die Leitliniengruppe formuliert in der Empfehlung 4-52 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-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen der DGAKI verwiesen (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-004.html) [153].

Die Indikationsstellung sowie die Auswahl von Antigenen und der Applikationsform erfordern die Expertise eines allergologisch qualifizierten Arztes. Die Nutzen-Schaden-Abwägung und die Verhinderung schwerer unerwünschter Effekte sind dabei vordergründig. Bei der Auswahl der Antigene ist die nachgewiesene Wirksamkeit zu beachten.

Vor dem Hintergrund, dass flächendeckend ggf. nicht genügend Allergologen tätig sind und die Ausbildung teilweise unattraktiv ist, wird der Klammerausdruck durch das Wort „möglichst“ eingeschränkt. Zudem trägt der ohnehin abgeschwächte Empfehlungsgrad dem Umstand Rechnung. Wenn es in der Versorgungssituation nicht anders machbar ist, dann können auch andere Ärzte die Indikationsstellung übernehmen. Die Empfehlung soll nicht dazu führen, dass Patienten unterversorgt sind.

Begründung der DEGAM für das Sondervotum zur Empfehlung 4-53

Im Sinne einer Breitenversorgung sind zahlreiche Patienten mit allergischen Erkrankungen auf die Behandlung durch ihre Hausärzte 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 Hausärzte 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 Fachärzte für Allgemeinmedizin, Internisten mit und ohne Schwerpunkt und Kinderärzte. 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 Patienten 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 Hausärzte für weiterhin vertretbar. Eine Einschränkung auf Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Allergologie würde die breite Versorgung der Bevölkerung gefährden, weil nur verhältnismäßig wenige Ärzte/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.

4.10 Nicht-empfohlene Medikamente

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

4.11 Inhalationssysteme

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>4-54 Die Auswahl des Inhalationssystems soll sich nach den kognitiven und motorischen Fähigkeiten (u. a. dem inspiratorischen Fluss) sowie den Präferenzen des Patienten richten.</p>	
<p>4-55 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>Statement</p>

Die Empfehlungen basieren primär auf guter klinischer Praxis und Expertenwissen. Inhalationssysteme werden in Dosieraerosole, Pulverinhalatoren und elektrische Vernebler zur Feuchteinhalation unterschieden. Bei der Vielzahl der vorhandenen Inhalationssysteme ist es wichtig, die individuellen Fähigkeiten und Präferenzen der Patienten 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 (Ausnahme Vernebler) 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 und Vernebler von Pulverinhalatoren:
 - Dosieraerosole und Vernebler erfordern eine möglichst langsame Inspiration, weil eine zu hohe Atemstromstärke die flussabhängigen oropharyngealen Impaktionsverluste verstärkt.
 - Pulverinhalatoren erfordern in den meisten Fällen eine forcierte Inhalation mit möglichst hoher Atemstromstärke. Ein starker Inhalationsfluss ist für die Dispergierung in lungengängige Partikel erforderlich. Bei Pulverinhalatoren würde ein Atemmanöver wie bei Dosieraerosolen zu einer massiven Mund-Rachen-Ab-scheidung und mäßiger endobronchialer Verfügbarkeit führen. Nicht jeder Patient hat eine ausreichend kräftige Atmung. Daher ist ein Pulverinhalator für kleinere Kinder oder bei einem Asthmaanfall nicht geeig-net (siehe Tabelle 8).
3. Nach der Inhalation ermöglicht eine endinspiratorische Atempause von mindestens drei, eher fünf Sekunden die Sedimentation und reduziert den Verlust von in der Schwebel befindlichen Dosisanteilen. Bei der Atem-pause ist es wichtig, das Gerät abzusetzen, um eine versehentliche Exhalation in das Gerät zu vermeiden.

Zur Unterstützung der Beratung und Einweisung in Inhalationssysteme wurde das Patientenblatt „Asthma: Unter-schiede bei Inhalier-Geräten?“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma-versorgungslit-linien.de).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
4-56 KINDER BIS 5 JAHRE Für Kinder bis zu einem Alter von fünf Jahren sollen für die Inhalation von Beta-2-Sympathomimetika oder Corticosteroiden Treibgasdosieraerosole mit Spacer be- vorzugt werden.	↑↑
4-57 KINDER Die Umstellung von einer Gesichtsmaske auf ein Mundstück soll bei Kindern zu dem frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.	↑↑

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 Ge-sichtsmaske vorzuziehen, da die Nasenatmung bei Gesichtsmasken zu einer Minderung der Lungendeposition führt [154]. 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 8 gibt eine Orientierung welche Inhalationssysteme bei Kindern im Vorschul-alter prinzipiell geeignet sind. Dabei sind die jeweils gültigen Fachinformationen ergänzend zu nutzen. Vernebler stellen in begründeten Fällen eine Alternative dar.

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit [155] identifiziert, die die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika mit Spacern mit der von Verneblern in Akutsituationen bei Kindern mit Asthma vergleicht. Da auch ältere Kinder eingeschlossen wurden, kann die Quelle nur als indirekte Evidenz herangezogen werden. 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, $n = 398$, Datenqualität moderat). Bei der Anwendung von Verneblern war das Risiko für einen Tremor höher (RR 0,64 (95% KI 0,44; 0,95); $I^2 = 0\%$, $n = 132$, Datenqualität moderat). [155]

Tabelle 8: Prinzipiell geeignete Inhalationssysteme | KINDER BIS 6 JAHRE (modifiziert nach [154])

Alter	Dosieraerosol + Spacer ¹	Autohaler	Pulverinhalator	Vernebler Alternative in be- gründeten Fällen
< 2 Jahre	++ (Maske)	--	--	++ (Maske)
2 bis 4 Jahre	++ (Mundstück)	--	--	++ (Mundstück)
4 bis 6 Jahre	++ (Mundstück)	(+)	(+) ²	++ (Mundstück)

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

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

² einzelne Systeme ab 4 Jahre zugelassen: individuelle Eignung prüfen

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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs- grad
4-58 Bei Verschreibung eines Inhalationssystems soll sichergestellt werden, dass der Patient in dessen Gebrauch unterwiesen wurde und die korrekte Handhabung demonstriert und eingeübt hat.	↑↑↑
4-59 Wenn für die verordneten Substanzen verfügbar, soll für die Langzeittherapie nur ein Inhalationssystem (nur ein Typ eines Dosieraerosols oder eines Pulverinhalators) für die inhalative Medikation verordnet werden.	↑↑↑
4-60 Ein Wechsel des Inhalationssystems soll bei Fortführung der medikamentösen Therapie vermieden werden, wenn der Patient mit dem bisherigen Inhalationssystem gut zurechtgekommen ist.	↑↑↑
4-61 Bei jedem Wechsel des Inhalationssystems soll eine Neueinweisung des Patienten in die Handhabung des Inhalationssystems erfolgen und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung geprüft werden.	↑↑↑
4-62 Die Inhalationstechnik des Patienten soll regelmäßig und insbesondere bei unzureichender Asthmakontrolle überprüft werden.	↑↑↑

In der systematischen Recherche wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit von Instruktionen in Inhalationssysteme untersuchten [156,157].

Normansell et al. [156] fanden Hinweise, dass Kinder und Erwachsene, die eine erweiterte Instruktion in das Inhalationssystem erhielten, eine bessere Inhalationstechnik aufwiesen als die Kontrollgruppe (OR 5,00 (95% KI 1,83; 13,65); I² = 57%, 3 Studien, n = 258, Datenqualität 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. [156] Die Datenqualität der betrachteten Endpunkte ist jedoch gering und die Fallzahlen sind niedrig.

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 [157].

Ein zentraler Bestandteil der Therapie des Asthmas ist, dass dem Patienten 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 Autoren 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 auffordern, das Gehörte/Gezeigte mit dem Demogerät oder dem eigenen Inhalationsgerät zu reproduzieren.

Um das Risiko für Verwechslungen und/oder Fehler in der Handhabung zu minimieren, empfiehlt die Leitliniengruppe bei mehreren inhalativ applizierbaren Wirkstoffen, Inhalationssysteme des gleichen Typs zu verordnen. So ist es möglich, die Handhabungskompetenz, das Selbstmanagement sowie ggf. die Adhärenz zu verbessern. Bei Handhabungsfehlern, die trotz wiederholter Instruktion fortbestehen und Einfluss auf die Effektivität der medikamentösen Therapie haben, ist es wichtig, über einen Wechsel des Inhalationssystems nachzudenken, sofern für den entsprechenden Arzneistoff andere Inhalationssysteme zur Verfügung stehen.

Die Leitliniengruppe betont jedoch, dass jeder Wechsel eines Inhalationssystems mit der Gefahr von Handhabungsfehlern einhergehen kann. Sie rät daher von einem Wechsel ab, wenn Patienten gut mit ihrem Inhalationssystem und der Arzneimittelanwendung vertraut sind. Für den Fall, dass der Wechsel des Inhalationssystems unvermeidbar ist, ist eine erneute Einweisung unverzichtbar (siehe auch Kapitel 13.3 Kooperation von Arzt und Apotheker).

Inwieweit sich der Wechsel eines Inhalationssystems ohne eine erneute Instruktion auf asthmaspezifische Endpunkte auswirkt, wurde mit Hilfe einer systematischen Recherche ohne Einschränkung des Studientyps geprüft. Identifiziert wurden eine qualitative Studie [158] und zwei Auswertungen von Registerdaten [159,160].

Doyle et al. [158] befragten 19 Patienten in qualitativen Interviews. Patienten, deren Inhalationssystem ohne ihr Wissen gewechselt wurde, berichteten von Schwierigkeiten in der Handhabung. Einige Patienten 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. [158]

In einer retrospektiven Kohortenstudie [159] mit 1 648 Patienten ergaben sich Hinweise, dass der Wechsel des Inhalationssystems ohne eine erneute Konsultation des Arztes zu einer Verschlechterung der Asthmakontrolle führte (OR 0,30 (95% KI 0,20; 0,45)). Die Wahrscheinlichkeit für Hospitalisierungen unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. [159]

Die Subgruppenanalyse einer schwedischen retrospektiven Kohortenstudie [160] verglich Patienten, die am Tag des Wechsels des Inhalationssystems keinen Arztkontakt hatten (wahrscheinlich nicht intendierter Wechsel) mit solchen, die einen Arztkontakt hatten (wahrscheinlich intendierter Wechsel). Patienten ohne Arztkontakt suchten in der Folge häufiger ambulant das Krankenhaus auf als Patienten mit Arztkontakt (2,01 vs. 0,81). Exazerbationen unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (0,90 vs. 0,77). [160]

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes“ (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

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

4.12 Impfschutz bei Patienten mit Asthma

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-63 Asthma erhöht, wie andere chronische Erkrankungen, das Risiko, an Influenza und Pneumokokkeninfektionen zu erkranken. Patienten mit Asthma sollen daher Impfungen gemäß den Empfehlungen der STIKO angeboten werden.	↑↑

Die systematische Recherche identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit [161], die Influenzaimpfungen bei Patienten mit Asthma untersuchte und einen HTA-Bericht, der lebend-attenuierte inaktivierte Impfstoffe gegen Influenza (LAIV) bei Kindern evaluierte [162]. Die Recherche wurde im Dezember 2017 systematisch aktualisiert, wobei eine weitere systematische Übersichtsarbeit gefunden wurde [163].

Der Cochrane-Review von Cates et al. [161] 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, 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. [161]

Die Autoren des Cochrane-Reviews [161] 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. 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. [161]

Anderson et al. [162] 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. [162]

Die systematische Übersichtsarbeit von Vasileiou et al. [163] 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); n = 1 825 [163].

Die Leitliniengruppe 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. Zu den Details der Impfeempfehlungen verweist die Leitliniengruppe auf die STIKO.

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

5 Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma

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

Im klinischen Alltag stellen sich häufig Patienten 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 potentielle Begleiterkrankungen zu bessern oder ihnen vorzubeugen. Sie ist vor allem bei Kindern und Jugendlichen von hoher sozialer Relevanz. Patienten 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).

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten gefunden, die die Auswirkungen von körperlicher Aktivität auf klinisch relevante Endpunkte bei Patienten mit Asthma untersuchten [164–169]. Im Detail werden die Ergebnisse im Kapitel 6.3 Körperliches Training dargestellt. Die in den systematischen Übersichtsarbeiten beschriebenen positiven Auswirkungen bei nur wenigen berichteten unerwünschten Effekten bilden die Rationale, Patienten mit Asthma zu körperlicher Aktivität zu motivieren.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>5-3 ERWACHSENE 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 inhaliert werden.</p>	↑↑

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika vor körperlicher Belastung im Vergleich mit Placebo untersucht [170]. Der Review 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 Datenqualität 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); $I^2 = 33\%$, $n = 2\ 165$, Datenqualität niedrig). [170]

Internationale Leitlinien empfehlen die Anwendung von SABA vor sportlicher Aktivität bei anstrengungsinduzierter Bronchokonstriktion und sonst gut kontrolliertem Asthma, verweisen jedoch auf die Gefahr der Toleranzentwicklung [9,171]. Die Leitliniengruppe schließt sich dieser Empfehlung für erwachsene Patienten an.

6 Nicht-medikamentöse Therapie

6.1 Selbsthilfemaßnahmen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-1 Die medikamentöse Therapie des Asthmas soll regelmäßig durch nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen ergänzt werden.	↑↑↑
6-2 Selbsthilfetechniken bei Atemnot sollen allen Patienten mit Asthma im Rahmen von Schulungen, Lungensport, physiotherapeutischen oder rehabilitativen Interventionen vermittelt werden.	↑↑↑

Die Ziele der nicht-medikamentösen Maßnahmen sind u. a. die Stärkung der Krankheitsbewältigung und des Selbstmanagements der Patienten. 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. Situationen der Atemnot können von Patienten mit Asthma als sehr bedrohlich empfunden werden. Zudem ist häufig kein Arzt verfügbar, sodass die Patienten darauf angewiesen sind, auf eigene Kompetenzen des Notfallmanagements zurückzugreifen.

Selbstmanagement

Es wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Interventionen zur Verbesserung des Selbstmanagements der Patienten untersuchen [172–176].

Pinnock et al. ermittelten durch Implementierungsstudien von Selbstmanagementinterventionen, dass Konzepte, die Patienten, Gesundheitspersonal und Gesundheitseinrichtungen adressierten, den größten Einfluss auf klinische Endpunkte bei den Patienten hatten [172]. Das Selbstmanagement konnte durch Interventionen, die eine aktive Verhaltensänderung der Patienten anstreben, verbessert werden [173]. 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 [174]. Die Datenqualität für diese Aussagen 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.

Auch der Nutzen von elektronischen Anwendungen mit Hilfe von Smartphones oder Tablets zur Verbesserung des Selbstmanagements wurde in systematischen Übersichtsarbeiten untersucht [175,176]. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt im Kapitel 6.11 Telemedizin.

6.2 Schulung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-3 Jedem Patienten 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.	↑↑↑
6-4 Nachschulungen sollen bei Bedarf angeboten werden.	↑↑↑

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-5 Die Instruktion in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik ersetzt nicht das strukturierte, verhaltensbezogene Schulungsprogramm.</p>	<p>Statement</p>
<p>6-6 Jedem Patienten soll ein individueller, strukturierter Asthma-Aktionsplan bzw. Selbstmanagementplan zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>↑↑</p>

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit von Interventionen prüfen, die Schulungen zumindest als eine Komponente beinhalteten [177–183]. 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.

Die Basis für die Empfehlung 6-3 bildet ein Cochrane-Review [184], 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 Patienten 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, $n = 2\,418$), das Aufsuchen einer Notaufnahme (RR 0,82 (95% KI 0,73; 0,94); $I^2 = 29\%$, 13 Studien, $n = 2\,902$) und Arbeitsunfähigkeitstage (RR 0,79 (95% KI 0,67; 0,93); $I^2 = 25\%$, 7 Studien, $n = 732$) waren zugunsten der Interventionsgruppe verringert. [184]

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. [183] 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. [183]

Eine systematische Übersichtsarbeit [177] 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 Datenqualität dieser Aussage 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 Datenqualität daher als niedrig bis sehr niedrig eingeschätzt. [177]

Ein Cochrane-Review [178] 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, $n = 3\,008$, Datenqualität niedrig). Die Exploration der Subgruppen konnte keinen Aufschluss über die notwendige Art, Dauer oder Intensität für das Gelingen einer Intervention geben. [178]

Welsh et al. [180] 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. [180] Quinones et al. ermittelten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit unter anderem, dass auch Interventionen in Gruppen sich positiv auf die Lebensqualität auswirken könnten [181].

Die Ergebnisse eines Cochrane-Reviews von Bailey et al. [179] 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, $n = 293$, Datenqualität 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); $n = 130$). [179]

Die Auswirkungen einer individualisierten Therapieplanung auf chronische Erkrankungen untersuchten Coulter et al. [185] in einem Cochrane-Review und identifizierten eine asthmaspezifische Studie mit 408 Teilnehmern. 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, Datenqualität moderat). Nicht näher bezeichnete Parameter der Adhärenz zur Nutzung der Medikamente haben sich durch die Intervention ebenfalls gebessert. [185]

Die Daten des Qualitätsberichtes des DMP Nordrhein aus dem Jahre 2015 [186] 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 Patienten ohne Schulung. [186] Aus bundesweiten Daten wurde für das Jahr 2015 ermittelt, dass 26,1% der in das DMP Asthma eingeschriebenen Patienten an einer Schulung teilgenommen haben. 59,9% der Patienten, die in einem der vier vorherigen Quartale eine Schulungsmaßnahme von ihrem behandelnden Arzt empfohlen bekamen, haben diese auch umgesetzt [187].

Auf Basis der identifizierten Evidenz, der Ergebnisse der DMP-Auswertungen und der klinischen Erfahrung empfiehlt die Leitliniengruppe die Teilnahme an einem strukturierten, evaluierten, zielgruppenspezifischen, zertifizierten und fortlaufend qualitätsgesicherten Schulungsprogramm. 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.

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.

Wichtiger Bestandteil von Schulungsprogrammen ist die Anfertigung eines Asthma-Aktionsplans, der individuelle Therapie- und Notfallmaßnahmen beinhaltet. Neben der täglichen Erfassung der Asthmakontrolle unterstützt der Plan das Erkennen von und den Umgang mit akuten Symptomen. Sind die Inhalte vom Arzt und Patienten gemeinsam abgestimmt und werden diese bei den Verlaufskontrollen regelmäßig besprochen, ist ein Asthma-Aktionsplan ein wertvolles Hilfsmittel zur adäquaten Selbstanpassung der Medikation. Trotz der Limitationen der Evidenzbasis schätzt die Leitliniengruppe das Schadenspotential als gering. Ein Beispiel für einen Asthma-Aktionsplan wurde von der Atemwegsliga vorgelegt [188] (siehe Asthma-Aktionsplan).

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. Anforderungen an die Instruktion finden sich in Kapitel 4.11 Inhalationssysteme.

6.3 Körperliches Training

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-7 Der behandelnde Arzt soll Patienten mit Asthma regelmäßig zu geeigneten Maßnahmen des körperlichen Trainings motivieren, um die Belastbarkeit und Lebensqualität zu verbessern und die Morbidität zu verringern.	↑↑

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Effekte eines allgemeinen körperlichen Trainings auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten [164–166]. Die Ergebnisse des systematischen Reviews mit dem aktuellsten Suchzeitraum und der höchsten methodischen Qualität trugen hauptsächlich zur Empfehlungsformulierung bei [164]. Gestützt wird die Empfehlung durch systematische Reviews, die sich mit einzelnen Interventionen auseinandersetzten [167–169].

Carson et al. [164] 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 Patienten 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 Datenqualität schätzen sie als sehr niedrig ein. [164]

Weitere systematische Übersichtsarbeiten untersuchten die Effekte von Schwimmen [169], wasserbasierten Übungen [168] und Yoga [167] 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 [167,169]. 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 [167]. Die Effekte der wasserbasierten Übungen waren so inkonklusiv, dass die Autoren des systematischen Reviews keine Schlussfolgerung für die Anwendung ziehen können [168].

Neben der Evidenz, die bei niedriger bis sehr niedriger Datenqualität auf eine Verbesserung asthmaspezifischer Endpunkte durch körperliche Aktivität hinweist, spielen weitere Überlegungen bei der Empfehlung eine Rolle. Indem körperliche Aktivität auch für Menschen mit Asthma möglich ist, wird beispielsweise eine Stigmatisierung vermieden. Bewegung trägt zudem zur Prävention von weiteren Erkrankungen bei, die ein Asthma ggf. begleiten können.

Die Form des körperlichen Trainings lässt sich nicht eingrenzen, da sich eindeutige Aussagen hierzu aus der Evidenz nicht ableiten lassen. Wichtig ist eine Integration der Patienten 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 Patienten geeignet. Wichtige Voraussetzung für die sportliche Betätigung von Patienten mit Asthma ist eine gut eingestellte medikamentöse (Langzeit-) Therapie. Der Umgang mit anstrengungsinduzierten Symptomen wird im Kapitel 5 Anstrengungsinduzierte Symptome bei Asthma thematisiert.

6.4 Atemphysiotherapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-8 Patienten aller Altersgruppen soll bei der Koinzidenz von Asthma und dysfunktionaler Atmung, inklusive Vocal Cord Dysfunction (VCD), Atemphysiotherapie angeboten werden.	↑↑↑
6-9 Atemphysiotherapie sollte Patienten mit Asthma und zusätzlichem Behandlungsbedarf, z. B. bei Dyskrinie oder bei durch Atemnot bedingter Angst angeboten werden.	↑

In der systematischen Recherche wurden drei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Effektivität von Atemübungen bzw. das Training der Atemmuskulatur in verschiedenen Situationen evaluieren [189–191]. 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 [192].

Bei Erwachsenen [189], 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, $n = 172$, Datenqualität sehr niedrig) als auch die Symptome (MD -3,22 (95% KI -6,31; -0,13); $I^2 = 0\%$, 2 RCTs, $n = 118$, Datenqualität 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. [189]

Bei Kindern und Jugendlichen [192] wurden die Atemübungen in komplexe Interventionen eingebettet, die in den drei identifizierten Primärstudien heterogen waren. Die Fallzahlen waren gering und die Autoren des systematischen Reviews schätzen die Evidenz als nicht aussagekräftig genug ein, um über einen Nutzen der Maßnahme zu urteilen [192].

Ähnliches gilt für die Ergebnisse des Cochrane-Reviews von Silva et al., in dem fünf Primärstudien mit 113 Patienten identifiziert wurden und die Wirksamkeit eines Trainings der inspiratorischen Atemmuskulatur evaluiert wurde [191]. 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 [190].

Die identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten zu einzelnen Formen der Physiotherapie (z. B. Manuelle Therapie, Osteopathie und Alexandertechnik) [193–196] sind aufgrund der wenigen identifizierten Primärstudien bzw. der geringen Fallzahlen und der damit einhergehenden sehr niedrigen Datenqualität nicht in die Formulierung der Empfehlungen eingeflossen.

Weil die identifizierte Evidenz nicht konklusiv und die Datenqualität sehr niedrig ist, grenzt die Leitliniengruppe die Patienten, für die eine Atemphysiotherapie empfohlen wird, auf Basis ihrer klinischen Einschätzung ein. Patienten, 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, haben ein erhöhtes Morbiditätsrisiko und können möglicherweise besonders von physiotherapeutischen Maßnahmen profitieren. Ein Zusatznutzen dieser Maßnahmen ist ebenfalls bei Patienten 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.

6.5 Tabakentwöhnung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-10 Allen rauchenden Patienten mit Asthma soll zur Tabakabstinenz geraten werden.	↑↑
6-11 Ausstiegsbereite rauchende Patienten sollen ärztlicherseits bezüglich der Tabakentwöhnung beraten werden und es sollen nicht-medikamentöse und medikamentöse Hilfen angeboten werden.	↑↑
6-12 Patienten mit Asthma soll eine rauchfreie Umgebung ermöglicht werden.	↑↑

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die Auswirkungen einer Passivrauchexposition auf Patienten mit Asthma untersuchen [197–199].

Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien [197] 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 Datenqualität ist für die genannten Endpunkte als sehr niedrig einzuschätzen. [197]

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 [198]. 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) [199].

Die vollständige Abstinenz vom Tabakkonsum und die Vermeidung einer passiven Exposition gegenüber Tabakrauch sind aus Sicht der Leitliniengruppe wichtige therapeutische Maßnahmen bei Patienten mit Asthma. Der starke Empfehlungsgrad ist vor allem damit begründet, dass durch die Verminderung bzw. Vermeidung der Tabakexposition die Symptome gemindert und damit ggf. eine Reduktion der notwendigen medikamentösen Therapie ermöglicht wird. Für die Diagnostik des Rauchverhaltens und die Interventionen gegen das Tabakrauchen wird auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums verwiesen (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html) [200].

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten zur Tabakentwöhnung wurde das Patientenblatt „Asthma: Warum Rauchstopp hilft“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de).

6.6 Psychosoziale Aspekte

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-13 Die psychische Situation und das soziale Umfeld der Patienten – bei Kindern und Jugendlichen insbesondere das familiäre Umfeld – sollen in die Therapie und in die Verlaufsbeurteilung einbezogen werden.</p>	

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die als Begründung für diese Empfehlung herangezogen wurden [173,201–205].

Eine Metaanalyse aus Kohortenstudien [203] 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, $n = 83\ 684$, Datenqualität moderat). Die entgegengesetzte Assoziation ergab keine signifikanten Ergebnisse (RR 1,23 (95% KI 0,72; 2,10); $I^2 = 93\%$, 2 Beobachtungsstudien, $n = 22\ 556$, Datenqualität niedrig). Eine wichtige Limitation der Primärstudien war, dass die Diagnosen häufig selbst berichtet und nur in zwei Studien auf Basis klinischer Einschätzungen erfolgten. [203]

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); $I^2 = 78,9\%$, $n = 3\ 446$, Datenqualität sehr niedrig) [202]. 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. [201] Die Datenqualität 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. [204]

Denford et al. [173] untersuchten in einer Metanalyse die Effekte von Techniken der Verhaltensänderung im Rahmen von Selbstmanagementprogrammen bei Patienten mit Asthma. Die Anwendung ging mit einer Verminderung von Symptomen (SMD -0,38 (95% KI -0,52; -0,24); $I^2 = 75\%$, 27 RCTs, Datenqualität niedrig), der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems (OR 0,71 (95% KI 0,56; 0,90); $I^2 = 59\%$, 23 RCTs, Datenqualität niedrig) und mit einer Verbesserung der Adhärenz (OR 2,55 (95% KI 2,11; 3,10); $I^2 = 4\%$, 16 RCTs, Datenqualität moderat) einher. Die untersuchten Interventionen waren heterogen und werden von verschiedenen Akteuren des Gesundheitssystems (Pfleger, Pharmazeuten, im Rahmen der Schulung, Wissenschaftler etc.) angeboten. [173]

Der Nutzen psychologischer Interventionen für Eltern von an Asthma erkrankten Kindern wurde in einem Cochrane-Review von Eccleston et al. [205] untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der untersuchten Interventionen im Hinblick auf die psychische Gesundheit der Eltern, das Verhalten der Kinder oder die asthmarelevanten Symptome der Kinder. [205] Als limitierend wurde angesehen, dass die Fallzahlen der eingeschlossenen Primärstudien gering und die Interventionen heterogen waren.

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. Das familiäre und auch soziale Umfeld kann entscheidend die Akzeptanz der Diagnose und der notwendigen therapeutischen Maßnahmen beeinflussen. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher 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.

6.7 Kontrolle des Körpergewichtes

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>6-14 Patienten mit Asthma und Adipositas soll eine Gewichtsreduktion empfohlen werden.</p>	

In der systematischen Recherche wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die den Einfluss von Interventionen zur Gewichtsreduktion auf das bestehende Asthma der Patienten untersucht haben [206,207].

Lv et al. schlossen hauptsächlich Primärstudien mit adipösen Patienten ein und fassten zusammen, dass Interventionen zur Gewichtsreduktion die Asthmakontrolle sowohl bei Jugendlichen (n = 163) als auch bei Erwachsenen (n = 447) verbessern konnten [206]. Die Studiencharakteristika waren allerdings zu heterogen, als dass ein Pooling der Ergebnisse möglich gewesen wäre. Zudem waren die Fallzahlen gering und die Datenqualität 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 [207].

Trotz des Fehlens hochwertiger RCTs, die auch die unerwünschten Wirkungen von Interventionen zur Gewichtsreduktion evaluieren, empfiehlt die Leitliniengruppe diese für adipöse Patienten 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.

6.8 Verminderung der Allergenexposition

6.8.1 Allergenkarrenz

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-15 Allergenkarrenz soll – soweit möglich – eine der Grundlagen der Behandlung des allergischen Asthmas sein.	↑↑

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens. 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 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.

6.8.2 Tierkontakt

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-16 Bei Patienten mit Asthma und nachgewiesener Tierallergie mit spezifischer Sensibilisierung und Symptomen bei Allergenexposition soll eine vollständige Vermeidung des direkten und indirekten Tierkontaktes angestrebt werden.	↑↑

In der systematischen Recherche wurde keine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Auswirkungen einer Exposition mit Tierhaaren auf Patienten 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 Patienten mit Asthma und einer Sensibilisierung gegen Hunde- und Katzenhaare bei Exposition erhöht ist [208,209].

Gestützt werden diese Hinweise durch die klinische Erfahrung der Leitliniengruppe. 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.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de).

6.8.3 Hausstaubmilben

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die den Nutzen undurchlässiger Matratzen- und Bettbezüge bei Patienten mit Asthma untersucht, ohne dabei die Altersgruppen zu differenzieren [210]. 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), der Einfluss auf die Symptome der Patienten war jedoch nicht signifikant (SMD -0,06 (95% KI -0,32; 0,20); $I^2 = 42\%$, $n = 865$, 7 Studien) [210].

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 Patienten mit Asthma im Alter von drei bis 17 Jahren untersuchte [211].

Die in die Studie von Murray et al. [211] eingeschlossenen Patienten 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. [211] 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. [211] in die der systematischen Übersichtsarbeit von Arroyave et al. [210] 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. [210]

Gestützt werden diese Ergebnisse von einem im Jahr 2018 publizierten systematischen Review [212], 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, moderate Datenqualität) noch die Exazerbationen vermindert (3 RCTs, moderate Datenqualität). Es ergaben sich in 11 RCTs Hinweise, dass sich die Allergenexposition durch die Intervention reduziert (moderate Datenqualität). Die in dem systematischen Review ausgewerteten Studien hatten häufig eine kleine Fallzahl und beschrieben nur teilweise die Randomisierung und das Allocation Concealment. [212]

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

6.9 Regulierung des Innenraumklimas

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-17 Ein feuchtes Innenraumklima und Schimmelbefall sollen beseitigt werden.	

In einer systematischen Übersichtsarbeit auf Basis von Beobachtungsstudien ergaben sich Hinweise, dass das Risiko für Exazerbationen bei Patienten erhöht war, die bestimmten Schimmelpilzen exponiert waren (*Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* und *Penicillium species*) [213]. Die Datenqualität wurde wegen des hohen Verzerrungsrisikos in den Primärstudien und der methodischen Heterogenität als sehr niedrig eingeschätzt.

In der systematischen Recherche wurde ein Cochrane-Review [214] 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); $I^2 = 40\%$, $n = 2\,945$, moderate Datenqualität) [214]. Ein weiterer Cochrane-Review [215] untersuchte den Nutzen von Luftentfeuchtern und schlussfolgerte auf Basis eines RCTs, dass durch diese Maßnahme weder die Symptomatik verbessert noch die Anzahl der Patienten, die wegen einer Exazerbation mit OCS behandelt werden mussten, verringert werden konnten. [215] Die Datenqualität wird als niedrig eingestuft, da die Fallzahl ($n = 100$) sehr klein und die Konfidenzintervalle weit waren.

Erfahrungsgemäß äußern Patienten mit Asthma häufig, dass ein Zusammenhang zwischen der Luftfeuchtigkeit und dem Grad der Beschwerden besteht. Trotz der teilweise niedrigen Datenqualität wertet die Leitliniengruppe die Evidenz als ausreichend, um die Beseitigung von Schimmel und einem feuchten Innenraumklima 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.

6.10 Verminderung der Luftschadstoffexposition

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-18 Bestimmte Luftschadstoffe (z. B. Tabakrauch, Feinstaub, Stickstoffdioxid und Ozon) stellen insbesondere bei Patienten mit Asthma gesundheitliche Risiken dar.	Statement

Eine in der systematischen Recherche identifizierte systematische Übersichtsarbeit [216] untersuchte bei Patienten mit Asthma anhand von 16 Beobachtungsstudien den Effekt von Feinstaub (PM 2,5) auf die Notwendigkeit, eine Notaufnahme aufzusuchen. Die Erhöhung der Feinstaubkonzentration um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ war in einer Metaanalyse mit einer Erhöhung des Risikos für ein asthmabedingtes Aufsuchen der Notaufnahme um 1,5% (95% KI 1,2; 1,7) assoziiert. [216]

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 asthmabezogenen Inanspruchnahme einer Notaufnahme und/oder Hospitalisierungen hin [217].

Die negativen Auswirkungen einer passiven Exposition gegenüber Tabakrauch sind im Hintergrundtext der Empfehlung 6-12 dargestellt. Vor diesem Hintergrund ist die Frage, ob eine entsprechende Exposition vorliegt und möglicherweise reduziert werden kann, von Bedeutung für die Therapieplanung.

6.11 Telemedizin

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

In der systematischen Recherche wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die jedoch unterschiedliche telemedizinische Aspekte mit häufig komplexen Interventionen untersuchen [175,218–221]. Aus Metaanalysen, die die Fragestellungen sehr global formulieren und heterogene Interventionen untersuchen, lassen sich nur schwierig Rückschlüsse auf die Versorgung von Patienten mit Asthma ziehen [218,221]. In einer Metaanalyse ergaben sich Hinweise, dass SMS-Erinnerungssysteme die Adhärenz und das Selbstmanagement von Patienten mit Asthma positiv beeinflussen konnten [219].

Die Autoren eines Cochrane-Reviews [175], die den Nutzen von Smartphone- und Tablet-Apps evaluieren, werten die Evidenz als nicht aussagekräftig genug, um Empfehlungen daraus abzuleiten. Während eine identifizierte Primärstudie mit 288 Teilnehmern 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 Teilnehmern 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. [175]

Hieftje et al. [220] 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. [220] Als limitierend wird gesehen, dass der Suchzeitraum der systematischen Übersichtsarbeit mit dem Jahr 2010 endet und die untersuchten Interventionen ggf. 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 Thermoplastie

In der systematischen Recherche wurden ein systematischer Review und ein HTA-Bericht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Thermoplastie identifiziert. [222,223]

Der Cochrane-Review von Torrego et al. [222] 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, $n = 429$, hohe Datenqualität). 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 und Jahr in der Interventionsgruppe signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe ($0,48 \pm 0,067$ vs. $0,70 \pm 0,122$). [222]

Der identifizierte HTA-Bericht [223] 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. [223]

Bei kleiner Fallzahl und teilweise nicht verblindetem Studiendesign wird die Evidenz als unzureichend eingeschätzt. Insbesondere in der Langzeitbetrachtung erscheinen die Effekte nicht überzeugend. Die Intervention kommt daher allenfalls bei Patienten 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.

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 [224]. 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 [225].

Die altersstandardisierten Sterbefälle nahmen für die Diagnose „Asthma bronchiale“ von 5,8 im Jahr 1998 auf 1 je 100 000 Einwohner im Jahr 2016 [226] und für die Diagnose „Status asthmaticus“ von 0,5 im Jahr 1998 auf 0,1 je 100 000 Einwohner im Jahr 2016 ab [227].

Die Todesursachenstatistik beruht auf einer Auswertung des „Grundleidens“, das entsprechend der amtlichen Todesbescheinigung und anhand der von der WHO definierten Kodierkriterien ermittelt wird [228]. Die Qualität der Statistik ist von der Güte der Arbeit der Ausfüllenden und der Kodierenden abhängig [228].

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 des Patienten. Idealerweise haben die Patienten 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 oder Notruf konsultieren.

In der praktischen Umsetzung sieht die Leitliniengruppe jedoch versorgungsrelevante Defizite. Die bundesweiten Daten zur Qualitätszielerreichung des DMP Asthma 2016 [229] weisen darauf hin, dass zu wenig Patienten 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 Patienten Schwierigkeiten haben, den Schweregrad des Asthmaanfalls einzuschätzen und oft zu lange versuchen, einen Anfall durch Bedarfsmedikamente zu kupieren. Der Arzt wird vielfach erst spät konsultiert. Die Anwendung hoher repetitiver Dosen der Bedarfstherapie birgt ein Risiko für unerwünschte Wirkungen.

Wenn erwachsene Patienten 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).

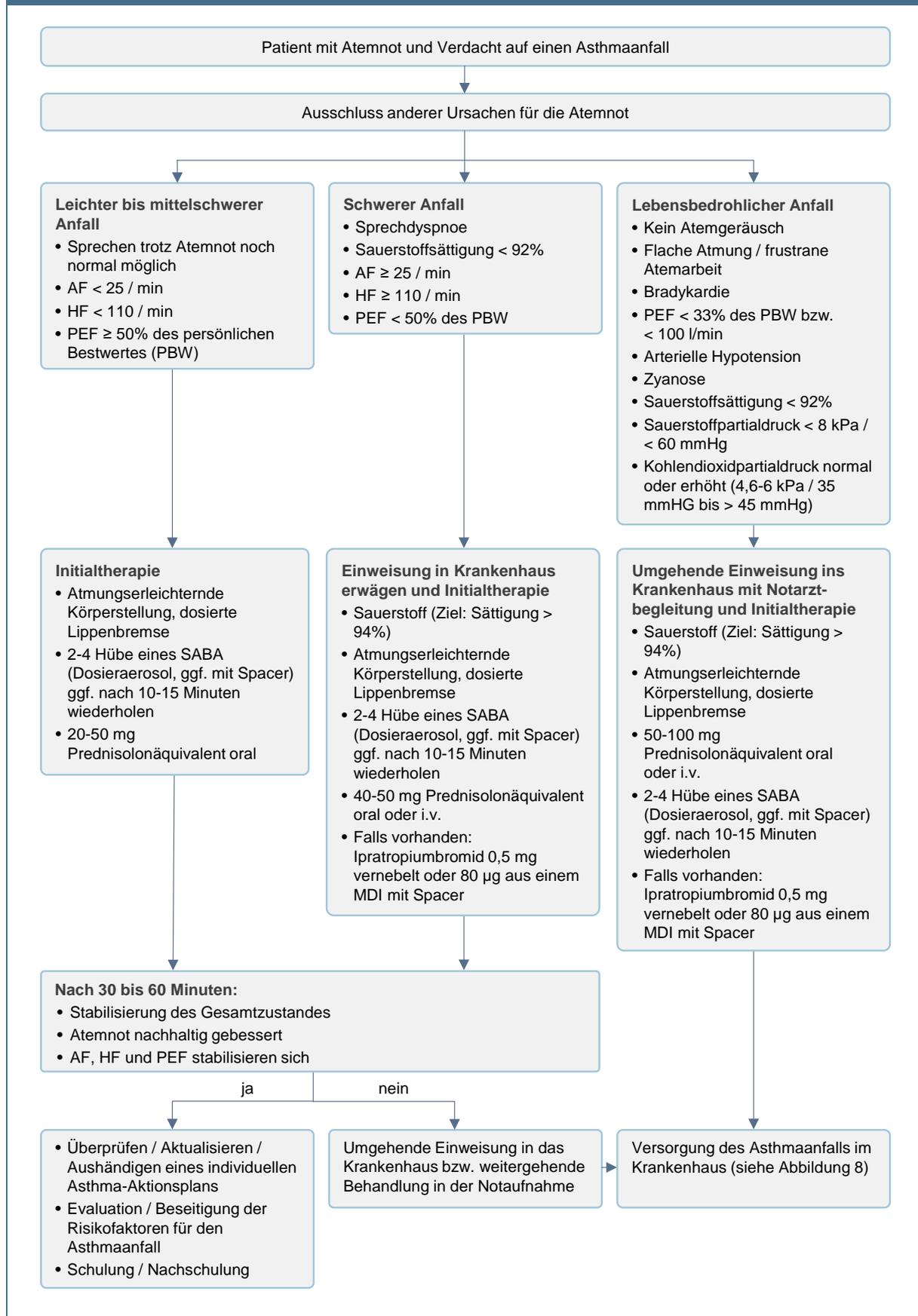
7.3 Versorgung des Asthmaanfalls bei Erwachsenen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-1 ERWACHSENE Bei erwachsenen Patienten mit einem Asthmaanfall soll gemäß Abbildung 7 und Abbildung 8 vorgegangen werden.	↑↑

Die Abläufe zur Versorgung des Asthmaanfalls beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der in der strukturierten Recherche identifizierten Evidenz. Die Evidenz für die einzelnen Maßnahmen ist in den entsprechenden Kapiteln dargestellt (siehe Kapitel 7.11 Evidenzlage Therapie).

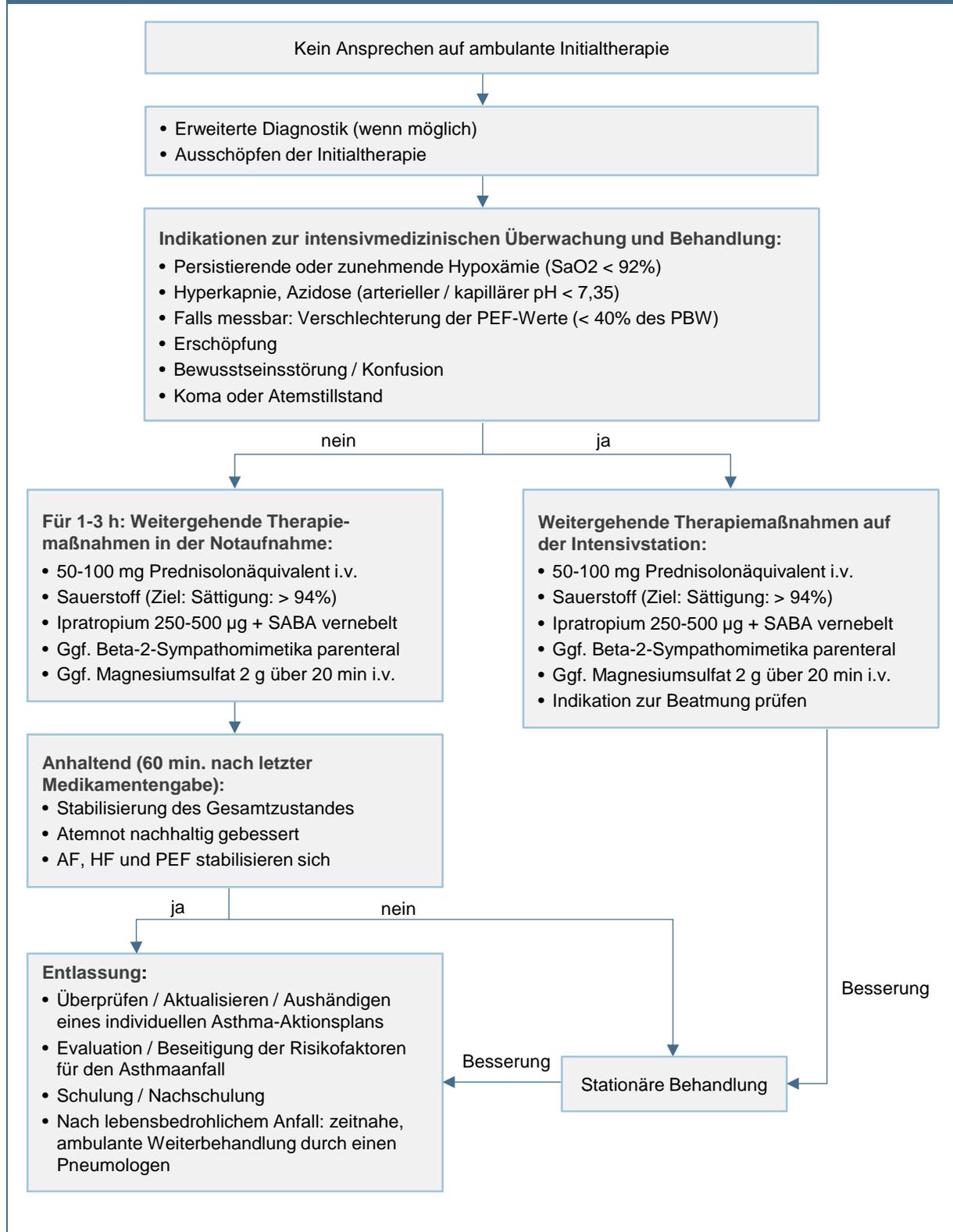
7.4 Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme

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 Expertenkonsens.

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 ggf. 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 [18] 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 Patienten nicht auf die Initialtherapie an, stehen die in Abbildung 8 aufgezeigten weitergehenden Therapieoptionen zur Verfügung, die individualisiert und abhängig vom Zustand des Patienten eingesetzt werden können. Alle Dosisangaben in Abbildung 8 beruhen auf einem Expertenkonsens.

7.11 Evidenzlage Therapie

7.11.1 Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Der Gebrauch von SABA als Bedarfsmedikation wird in Kapitel 4.6.1.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA) begründet. SABA werden bei akuten Asthmaanfällen jeglichen Schweregrades empfohlen (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8).

In der strukturierten Recherche wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Applikationsformen von SABA bei Erwachsenen mit akutem Asthma untersuchten [155,230].

Die Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika mit Spacern und Verneblern in einer Akutsituation bei Erwachsenen mit Asthma verglichen Cates et al. [155]. Das Risiko für Hospitalisierungen und die Dauer des Aufenthaltes in der Notaufnahme unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (Datenqualität 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 Patienten nicht signifikant (siehe Kapitel 8.8.1 Inhalative kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika). [155]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intermittierenden und der kontinuierlichen vernebelten Applikation eines Beta-2-Sympathomimetikums bei Patienten mit einem Asthmaanfall in der Notaufnahme verglichen Camargo et al. [230]. Die ursprüngliche Suche des Jahres 2003 wurde 2011 von den Autoren 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. [230]

Da sich in dem Cochrane-Review von Cates et al. [155] keine Vorteile von Verneblern gegenüber Spacern hinsichtlich des Risikos für Hospitalisierung ergaben und die Ergebnisse von Camargo et al. [230] durch die Limitationen nur eingeschränkt auf Erwachsene übertragbar sind, empfiehlt die Leitliniengruppe Dosieraerosole, gegebenenfalls mit Spacern, zu nutzen (siehe Abbildung 7).

7.11.2 Inhalatives Ipratropiumbromid

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie aus SABA und kurzwirkenden Anticholinergika gegenüber SABA allein bei erwachsenen Patienten mit akutem Asthmaanfall untersuchten Kirkland et al. in einem Cochrane-Review, der in der strukturierten Recherche identifiziert wurde [75]. Die Ergebnisse sind bereits im Kapitel 4.6.1.4 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) [75].

Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt die Leitliniengruppe die Kombinationstherapie bei schweren oder lebensbedrohlichen Asthmaanfällen. Bei einem leichten bis mittelschweren Asthmaanfall oder als Bedarfstherapie bei Patienten ohne Exazerbation wird sie weiterhin nicht empfohlen (siehe Abbildung 7). Vernebler ermöglichen nach der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe in einer kürzeren Zeiteinheit die Applikation einer größeren Dosis.

7.11.3 Inhalative Corticosteroide

In der strukturierten Recherche wurden drei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von ICS bei einem Asthmaanfall untersuchten [231–233].

Die Erhöhung der ICS-Dosis im Selbstmanagement des milden bis moderaten Asthmaanfalls bei Patienten aller Altersgruppen erbrachte im Vergleich zum Beibehalten der ICS-Dosis in der Metaanalyse von Kew et al. keine Vorteile für die Endpunkte Behandlungsversagen oder Asthmaexazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden benötigten [231].

Die frühe Anwendung von ICS zur Behandlung des Asthmaanfalls in der Notaufnahme bei Patienten aller Altersgruppen untersuchten Edmonds et al. [232]. Erhielten erwachsene Patienten 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; $n = 377$, niedrige Datenqualität). 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 Patienten, 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, $n = 327$). [232] Wurden ICS und systemische Corticosteroide, ohne Differenzierung der Altersgruppen, miteinander verglichen, errechnete sich für den Endpunkt Hospitalisierung kein signifikanter Unterschied [232].

Edmonds et al. untersuchten darüber hinaus die Wirksamkeit von ICS als Zusatz zu oder Ersatz von OCS bei Patienten, die nach einem akuten Asthmaanfall aus der Notfallversorgung entlassen wurden [233]. 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. Das Risiko für Hospitalisierungen, Heiserkeit und Halsschmerzen sowie die Lebensqualität unterschieden sich nicht signifikant im Gruppenvergleich. [233]

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 [233].

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 keinen Ersatz für die Anwendung von OCS. Darüber hinaus fehlen den ICS eine permissive Wirkung.

7.11.4 Systemische Corticosteroide

In der strukturierten Recherche wurden sechs Cochrane-Reviews identifiziert, die die systemische Anwendung von Corticosteroiden u. a. bei Erwachsenen mit einem akutem Asthmaanfall untersuchten [234–239].

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 [238]. 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. [238]

Die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Dosierungen systemischer Corticosteroide im stationären Versorgungsbereich bei Erwachsenen mit einem schweren Asthmaanfall untersuchten Manser et al. [239]. Es wurden neun Primärstudien eingeschlossen. Die Dosisbereiche wurden im Review in niedrig (≤ 80 mg Methylprednisolon oder ≤ 400 mg Hydrocortison oder ≤ 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 Patienten, die eine niedrige Dosierung erhielten, Blutungen eines duodenalen Ulkus, eine transiente Sinustachykardie und ein Delir bei psychischer Vorerkrankung auf. [239]

Die Effekte von Corticosteroiden jeglicher Applikationsform, die Patienten 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 [237]. 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 Patienten 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); $I^2 = 76\%$). [237]

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 [236]. 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. [236]

Zwei Cochrane-Reviews wurden nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen weil die Fragestellung nicht relevant war [235] oder von den Autoren des Cochrane-Reviews keine Primärstudien identifiziert wurden [234].

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 Schadenspotential 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.

7.11.5 Intravenöses Magnesiumsulfat

Die Anwendung von Magnesiumsulfat bei einem Asthmaanfall wurde in zwei Cochrane-Reviews untersucht [240,241].

Die Effektivität und Sicherheit von intravenös appliziertem Magnesiumsulfat bei erwachsenen Patienten mit akutem Asthma in der Notaufnahme verglichen Kew et al. mit Placebo [240]. 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, $n = 972$, Datenqualität 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, $n = 752$, Datenqualität moderat). Zu den unerwünschten Wirkungen wurde keine Metaanalyse durchgeführt. Sie wurden narrativ berichtet: Die häufigsten waren Hitze-wallungen, Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen und Hypotension. [240]

Die inhalative Anwendung von Magnesiumsulfat wurde von Knightly et al. anhand von drei Vergleichen untersucht [241]. 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. Auch unerwünschte und schwere unerwünschte Effekte unterschieden sich bei Erwachsenen in allen Vergleichen nicht signifikant zwischen Intervention und Placebo. [241]

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).

7.11.6 Parenterale kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika zusätzlich zu inhalativen SABA bei Patienten mit schwerem Asthmaanfall wurden in einem Cochrane-Review von Travers et al. untersucht [242]. In einer weitreichenden Literaturrecherche identifizierten die Autoren des Reviews nur drei Primärstudien, von denen lediglich eine erwachsene Patienten betrachtete. Diese untersuchte an 29 Teilnehmern den Wirkstoff Bedoradrine und war nur als Abstract veröffentlicht, sodass keine Bewertung des Verzerrungsrisikos vorgenommen werden konnten. [242]

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 Patienten aller Altersgruppen mit einem schweren Asthmaanfall [243]. 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. [243]

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 Patienten mit einem Asthmaanfall untersucht werden. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt (siehe Leitlinienreport [8]). Zur Behandlung von erwachsenen Patienten wurden keine RCTs identifiziert. Zwei nicht randomisierte Studien verglichen die subkutane Anwendung von Terbutalin mit der von Adrenalin [244] bzw. Epinephrin [245]. In beiden Studien lag der Fokus auf Surrogatendpunkten zur Lungenfunktion [244,245].

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 ungestörteren Nachtschlaf. Allerdings ist dafür ein Monitoring der Herzfrequenz notwendig. Herzerkrankungen bilden eine Kontraindikation für die parenterale Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika.

7.11.7 Sauerstofftherapie

Zur Anwendung der Sauerstofftherapie bei einem Asthmaanfall wurde kein Cochrane-Review identifiziert. Die Leitliniengruppe empfiehlt auf Basis ihrer klinischen Erfahrung die Sauerstoffgabe mit dem Zielbereich einer Sättigung von > 94% (siehe Abbildung 7).

Eine von den Autoren eingebrachte Studie [246] verglich bei 106 Patienten mit einem schweren Asthmaanfall die Auswirkungen einer hochkonzentrierten mit einer titrierten Sauerstoffapplikation. Der Anteil der Patienten, 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). [246] Die Studie erfolgte nicht verblindet und es wird ein hohes Risiko für Reportingbias gesehen.

Zu den Modalitäten der Sauerstofftherapie wird auf die S3-Leitlinie "Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz" (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-004.html) [247] und die S3-Leitlinie "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz" (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html) [248] verwiesen.

Die S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ (www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/020-021.html) ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der NVL Asthma noch nicht publiziert.

7.11.8 Antibiotika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
7-2 ERWACHSENE Ohne hinreichende Belege für eine bakterielle Infektion sollen Antibiotika bei Erwachsenen nicht zur Behandlung des Asthmaanfalls eingesetzt werden.	↓↓↓

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Antibiotika bei einem akuten Asthmaanfall untersuchte [249]. Von den sechs Primärstudien hatten fünf Patienten 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 zwei der eingeschlossenen Studien wurden nur Erwachsene und in einer Studie Erwachsene sowie Jugendliche betrachtet. [249]

Der Endpunkt Dauer der Exazerbation bzw. der Symptome wurde in drei Studien untersucht. Die Ergebnisse zweier konnten in einer Metaanalyse zusammenfasst 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); I²= 0%, 2 Studien, n = 416, Datenqualität moderat). [249]

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. [249]

Die Relevanz der Symptomverbesserung bleibt unklar. Aus Sicht der Leitliniengruppe gibt die Evidenz keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Antibiotika bei Patienten mit einem akuten Asthmaanfall ohne bakterielle Infektion. Daher spricht sie eine starke Negativempfehlung aus. 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.

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 Primärversorger:

- 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.

Tapp et al. untersuchten in einem Cochrane-Review die Wirksamkeit von Schulungsmaßnahmen bei der Inanspruchnahme einer Notaufnahme wegen eines Asthmaanfalls bei Erwachsenen [250]. 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, $n = 572$, Datenqualität hoch). Hinsichtlich der Endpunkte „erneute Vorstellung in einer Notaufnahme“ und „Abwesenheit von Schule oder Arbeit“ unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. [250]

Ein Cochrane-Review von Gatheral et al. fand uneindeutige Ergebnisse mit niedriger bis sehr niedriger Datenqualität für die Wirksamkeit der Anwendung eines Asthma-Aktionsplans bei Erwachsenen [251]. Die Leitliniengruppe erachtet es auf Basis ihrer klinischen Erfahrung jedoch als wichtig, den Patienten 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 ggf. Anpassung der Langzeittherapie.

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 [224] und für die Diagnose „Asthma bronchiale“ (ICD-10: J 45) von 101 auf 43 je 100 000 Einwohner. [225]

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 [226]. 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. [227]

Die Todesursachenstatistik beruht auf einer Auswertung des „Grundleidens“, das entsprechend der amtlichen Todesbescheinigung und anhand der von der WHO definierten Kodierkriterien ermittelt wird [228]. Die Qualität der Statistik ist von der Güte der Arbeit der Ausfüllenden und der Kodierenden abhängig [228]

8.2 Selbsthilfemaßnahmen

Ein Asthmaanfall ist oft eine durch Angst bestimmte Situation. Die ambulante Erstbehandlung beginnt häufig in Eigenverantwortung des Patienten und seiner Angehörigen. Idealerweise haben die Patienten 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 oder Notaufnahme aufsuchen.

Nicht geschulte Patienten 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.

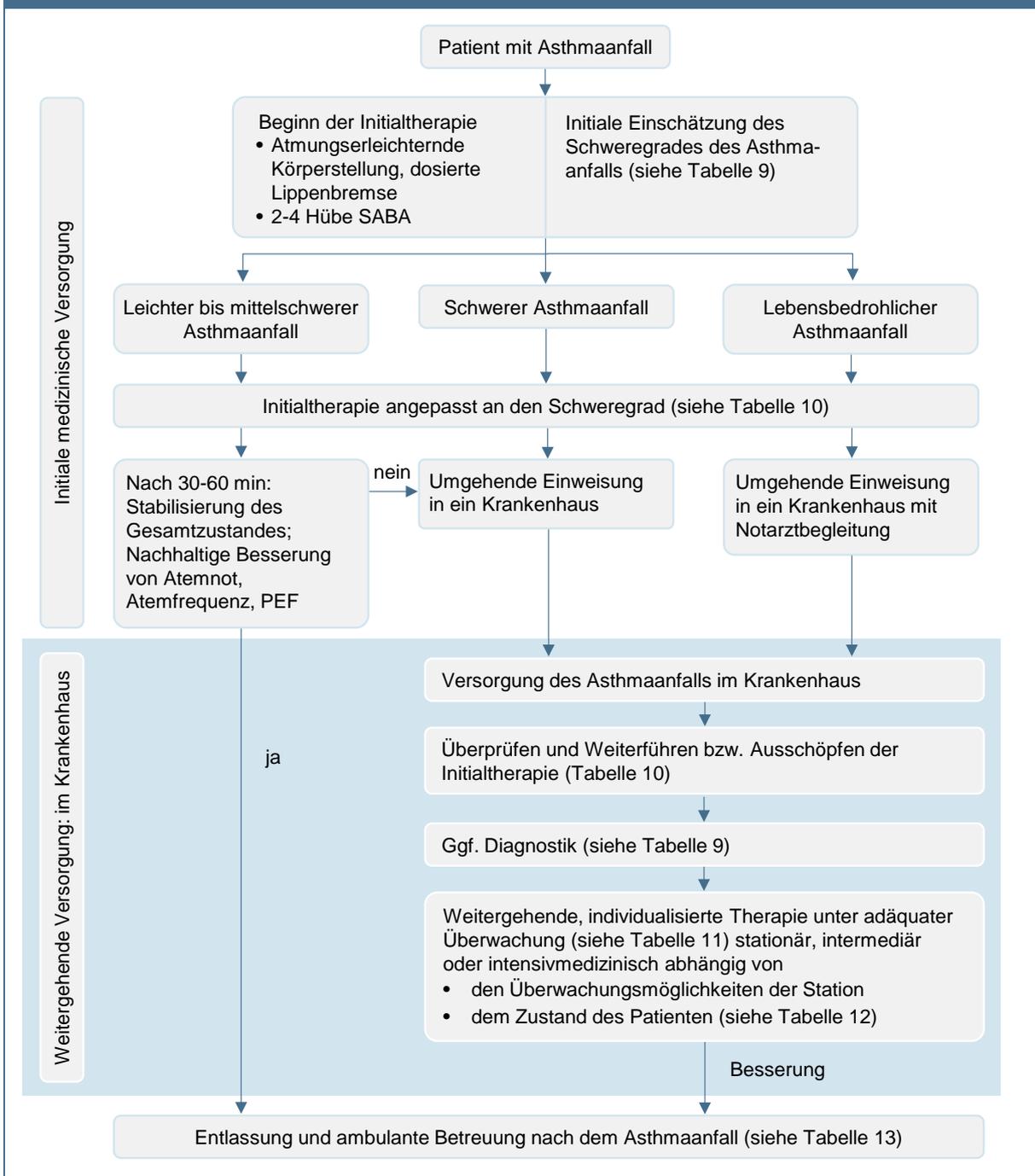
Wenn jugendliche Patienten eine Fixkombination aus ICS und Formoterol als Bedarfsmedikament erhalten (siehe Abbildung 5), erachtet die Leitliniengruppe eine bedarfsweise Anwendung auch im Selbstmanagement des Asthmaanfalls als sinnvoll. Dabei ist es wichtig, dass die Höchstdosis des Formoterols nicht 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
8-1 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Asthmaanfall soll gemäß Abbildung 9 vorgegangen werden.	↑↑

Die Abläufe zur Versorgung des Asthmaanfalls beruhen auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und der in der strukturierten Recherche identifizierten Evidenz. 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 9 aufgezeigten Symptome sowie klinischen und apparativen Zeichen. Dabei dient die Tabelle 9 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 10).

Die Peak-Flow-Messung kann zur Graduierung im Asthmaanfall eingesetzt werden, wenn die Patienten am Gerät geschult sind. Sie unterstützt die Einschätzung des Schweregrades, insbesondere, wenn weniger Erfahrung in der Versorgung des Asthmaanfalls vorliegt.

Tabelle 9: Graduierung des Asthmaanfalls

	Leichter bis mittelschwerer Anfall	Schwerer Anfall	Lebensbedrohlicher Anfall
Symptome	Unvermögen einen längeren Satz während eines Atemzuges zu vollenden		Erschöpfung, Konfusion
Klinische Zeichen			
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"> • verlängerte Ausatmung • Zeichen der Dyspnoe: Einziehungen, Nasenflügeln • trockene Rasselgeräusche im Expirium: Giemen und Brummen 		<ul style="list-style-type: none"> • Zeichen der Dyspnoe: Einziehungen, Nasenflügeln • trockene Rasselgeräusche im Expirium: Giemen und Brummen • auch fehlendes Atemgeräusch („Stille Lunge“) möglich
Apparative Zeichen			
Blutdruck	normoton		hypoton
PEF (wenn am Gerät geschult)	< 80% und > 50% des persönlichen Bestwertes	< 50% des persönlichen Bestwertes	ggf. nicht messbar
Pulsoxymetrie	SaO ₂ ≥ 92%	SaO ₂ < 92% Zyanose	

8.5 Initialtherapie

Die Initialtherapie (siehe Tabelle 10) 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 10 stellt keine Rangfolge dar. Alle Dosisangaben beruhen auf einem Expertenkonsens.

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 10: Initialtherapie abhängig vom Schweregrad des Asthmaanfalls

	Leichter bis mittelschwerer Anfall	Schwerer Anfall	Lebensbedrohlicher Anfall
Sauerstoff	In der Regel nicht erforderlich	Zielsättigung: > 94%	
Selbsthilfetechniken	Atmungserleichternde Körperstellungen, dosierte Lippenbremse anwenden		
SABA inhalativ	2-4 Hübe alle 10-20 Minuten		2-4 Hübe alle 10-20 Minuten <i>alternativ:</i> Dauerverneblung des SABA mit Sauerstoff unter Kontrolle der Herzfrequenz
Ipratropiumbromid inhalativ	nicht anwenden	2-4 Hübe alle 6-8 Stunden als Add-on zu SABA	
Prednisolon	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 Patienten nicht auf die Initialtherapie an, stehen weitergehende Therapieoptionen (siehe Tabelle 11) im stationären Versorgungsbereich zur Verfügung. Alle Dosisangaben beruhen auf einem Expertenkonsens.

Tabelle 11: Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung

Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung
<ul style="list-style-type: none"> • Initialtherapie (siehe Tabelle 10) weiterführen und ausschöpfen; • bei respiratorischer Insuffizienz Sauerstoffgabe; • Flüssigkeit bei Bedarf substituieren (oral oder i.v.); • Magnesium 25-50 mg/kg Körpergewicht (maximal 2 g) über 20-30 min i.v. anwenden, üblicherweise 1x pro Tag.

Zusätzliche 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 ggf. 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 [18] hat die Leitliniengruppe Kriterien zur intensivmedizinischen Versorgung (siehe Tabelle 12) erstellt. Hyperkapnie, als Signal für eine Verschlechterung des Asthmaanfalls und Azidose helfen insbesondere weniger erfahrenen Ärzten bei der Einschätzung. Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass auch (pseudo-) normale CO₂-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 angewendet werden. So ist zum Beispiel bei einem schweren Asthmaanfall ohne Vigilanzminderung und Besserung innerhalb von zwei Stunden bei erfahrener Personal und ausreichendem Monitoring auch eine normalstationäre Weiterbehandlung denkbar.

Tabelle 12: Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung

Indikation zur pädiatrischen-intensivmedizinischen* Überwachung und Therapie

- Initiale Präsentation mit einem lebensbedrohlichen Anfall;
- refraktäre Hypoxämie trotz ausgeschöpfter Therapie (siehe Tabelle 11);
- Erschöpfung/drohender Intubationsbedarf;
- Bewusstseinsstörung/Konfusion;
- Koma oder Atemstillstand;
- Hyperkapnie trotz ausgeschöpfter Therapie (siehe Tabelle 11).

* 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

SABA werden bei akuten Asthmaanfällen jeglichen Schweregrades empfohlen (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Evidenz und Rationale für die Anwendung von SABA bei Bedarf sind im Kapitel 4.6.1.1 Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA), die Evidenz zur Anwendungsform im Folgenden beschrieben.

In der strukturierten Recherche wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Applikationsformen von SABA bei Patienten mit akutem Asthma untersuchten [155,230].

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) [155]. Das Risiko für Hospitalisierungen unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (Datenqualität: gering). Kinder, die Spacer nutzten, hatten eine kürzere Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme (MD -33 Minuten (95% KI -43; -24); $I^2 = 66\%$, 3 Studien, $n = 398$, Datenqualität 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); $I^2 = 0\%$, $n = 132$, Datenqualität 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. [155]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intermittierenden und der kontinuierlichen vernebelten Applikation eines Beta-2-Sympathomimetikums bei Patienten mit einem Asthmaanfall in der Notaufnahme verglichen Camargo et al. [230]. 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. [230]

In dem Cochrane-Review von Cates et al. 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. Zudem sind die Ergebnisse von Camargo et al. durch die Limitationen nur eingeschränkt auf Kinder und Jugendliche übertragbar. Die Leitliniengruppe empfiehlt eine Dauererneblung 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 10).

Während Überdosierungen von SABA bei der häuslichen Selbstmedikation der Patienten aus Sicht der Leitliniengruppe besorgniserregend sind, so darf die Sorge vor Nebenwirkungen (Tachykardie und Herzrhythmusstörungen) dieses therapeutisch wichtigen Akutmedikaments bei der klinischen Behandlung des akuten Asthmaanfalls im Krankenhaus nicht zu einer Unterdosierung mit dem Risiko vital bedrohlicher 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 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.

8.8.2 Inhalatives Ipratropiumbromid

In der strukturierten Recherche wurden drei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von Ipratropiumbromid bei Kindern und Jugendlichen mit einem Asthmaanfall untersuchten [76–78]

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Anticholinergika und SABA im Vergleich zur Monotherapie mit SABA bei Kindern mit akutem Asthma in der Notaufnahme untersuchten Griffiths et al. [77]. Die Ergebnisse wurden bereits im Kapitel 4.6.1.4 Ipratropiumbromid zitiert. 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. [77]

Teoh et al. [78] 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. [78]. Weitere Ergebnisse wurden bereits im Kapitel 4.6.1.4 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. [76]. 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, $n = 327$, Datenqualität moderat). Unerwünschte Wirkungen wurden nicht berichtet. Es wurde keine Subgruppenanalyse für die Applikationsform (vernebelt oder inhalativ) identifiziert. [76]

Die Leitliniengruppe entschied sich, 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 10). 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 den Cochrane-Review [76] nicht hinreichend belegt ist, erscheint der Leitliniengruppe das Schadenspotential vor dem Hintergrund der akuten Notfallsituation vernachlässigbar. Die Anwendung mit Dosieraerosol und Spacer ist auch hier wegen der erfahrungsgemäß besseren Deposition der Verneblung vorzuziehen.

8.8.3 Inhalative Corticosteroide

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>8-2 KINDER UND JUGENDLICHE</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen sollen ICS als Hochdosistherapie nicht zur Notfallbehandlung des Asthmaanfalls eingesetzt werden.</p>	<p>↓↓↓</p>

In der strukturierten Recherche wurden drei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von ICS bei einem akuten Asthmaanfall in unterschiedlichen Versorgungsbereichen untersuchten: im Selbstmanagement [231], in der Notaufnahme [232] und zur Entlassung [233].

Bei Patienten mit mildem bis moderatem Asthmaanfall verglichen Kew et al. die Anwendung einer stabilen ICS-Dosis mit einer erhöhten Dosis im Selbstmanagement [231]. 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 Autoren des Cochrane-Reviews als gut eingeschätzt, allerdings waren die Fallzahlen und Ereignisraten gering. [231]

Die frühe Anwendung von ICS zur Behandlung des Asthmaanfalls in der Notaufnahme bei Patienten aller Altersgruppen untersuchten Edmonds et al. [232]. 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 systemische Corticosteroide zu erhalten. Eine weitere Subgruppenanalyse differenzierte zwar nicht für das Alter der Patienten, 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, $n = 327$). [232] 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); $I^2 = 61\%$, $n = 763$, Datenqualität niedrig, 10 Studien: 8 Studien mit Kindern ($n = 595$), 2 mit Erwachsenen ($n = 168$)). [232]

Edmonds et al. untersuchten darüber hinaus die Wirksamkeit von ICS als Zusatz zu oder Ersatz von OCS bei Patienten, die nach einem akuten Asthmaanfall aus der Notfallversorgung entlassen wurden [233]. 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. [233] 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 [233].

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 Patienten ggf. eine gezielte, abschätzbare und steuerbare Wirkung von systemischen Corticosteroiden vorenthalten wird. Aufgrund dieses Versorgungsproblems formulieren sie eine starke Negativempfehlung.

8.8.4 Systemische Corticosteroide

In der strukturierten Recherche wurden sechs Cochrane-Reviews identifiziert, die die systemische Anwendung von Corticosteroiden u. a. bei Kindern und Jugendlichen untersuchten [234–238,252]

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 [238]. 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 Metaanalyse 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. [238]

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Corticosteroiden jeglicher Applikationsform bei Kindern und Jugendlichen in der stationären Versorgung untersuchten Smith et al. [252]. 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 Teilnehmern 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. [252] 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 Patienten 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 [237]. 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 Patienten größer als in der, die OCS erhielten (8/127 vs. 19/129; RR 0,44 (95% KI 0,21; 0,94)). Die Autoren 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. [237]

Drei Cochrane-Reviews wurden nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen weil die Fragestellung nicht relevant war [235,236] oder von den Autoren des Cochrane-Reviews keine Primärstudien identifiziert wurden [234].

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 10). Die kurzzeitige Anwendung birgt aus ihrer Sicht ein geringes Schadenspotential. 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, ggf. auch als Saft. Bei schweren Asthmaanfällen hängt die Applikationsform von der klinischen Situation ab. Erbrechen, Schluckunfähigkeit oder Ähnliches können eine intravenöse Applikation notwendig machen.

8.8.5 Intravenöses Magnesiumsulfat

In der strukturierten Recherche wurden zwei Cochrane-Reviews identifiziert, die die Anwendung von Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) bei einem akuten Asthmaanfall untersuchten [241,253].

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 Patienten mit einem akuten Asthmaanfall betrachteten Knightly et al. [241]. 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 Autoren des Cochrane-Reviews für die verschiedenen Domänen häufig als unklar oder hoch eingeschätzt. Darüber hinaus limitieren kleine Fallzahlen die Aussagekraft der Ergebnisse. [241]

Die intravenöse Anwendung von $MgSO_4$ im Vergleich zu Placebo bei Kindern und Jugendlichen untersuchten Griffiths et al. [253]. 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; Datenqualität gering). 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. Auftreten 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. [253]

Die Leitliniengruppe empfiehlt die intravenöse Anwendung von $MgSO_4$ in der weitergehenden Therapie des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen trotz der unsicheren Ergebnisse. Sie 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.

8.8.6 Intravenöse kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika

Die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Anwendung von Beta-2-Sympathomimetika zusätzlich zu inhalativen SABA bei Patienten mit schwerem Asthmaanfall wurden in einem Cochrane-Review von Travers et al. untersucht [242]. In einer weitreichenden Literaturrecherche identifizierten die Autoren des Reviews nur drei Primärstudien, von denen zwei Kinder und Jugendliche betrachteten. Eine Studie untersuchte bei 46 Teilnehmern die Anwendung von Terbutalin i.v. als Zusatz zu Albuterol. Die andere betrachtete bei 29 Patienten 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. [242]

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 Patienten aller Altersgruppen mit einem schweren Asthmaanfall [243]. 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. [243]

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 Patienten mit einem Asthmaanfall untersucht. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt (siehe Leitlinienreport [8]).

Für Kinder und Jugendliche wurde eine Studie identifiziert, die die intravenöse Applikation von Reproterol untersuchte [254]. 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. [255–257] oder zu Salbutamol s.c. sowie Adrenalin s.c. [258] 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 erschwerte 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.

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 11). 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 Patienten entsprechend dem Standard einer pädiatrischen-intensivmedizinischen Überwachung, um die Wirksamkeit zu evaluieren und die Dosis ggf. anzupassen. Die subkutane Applikation von Beta-2-Sympathomimetika wird als zu wenig steuerbar angesehen und nicht empfohlen (siehe Tabelle 11).

8.8.7 Intravenöses Theophyllin

Neben dem Cochrane-Review von Travers et al. [243], 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 [259]. 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); $I^2 = 0\%$, 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); $I^2 = 0\%$, 5 Studien, $n = 305$). [259]

Im klinischen Alltag stellt die Anwendung von Theophyllin heutzutage eine Rarität dar. Die Leitliniengruppe sieht die probatorische intravenöse Anwendung auf Basis ihrer klinischen Erfahrung in Einzelfällen und unter Kontrolle der Serumspiegel als Ultima Ratio. Wichtig ist auch hier eine engmaschige Betreuung der Patienten entsprechend dem Standard einer pädiatrischen-intensivmedizinischen Überwachung, um die Wirksamkeit zu evaluieren und die Dosis ggf. 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.

8.8.8 Sauerstofftherapie

Zur Anwendung der Sauerstofftherapie bei einem Asthmaanfall wurde kein Cochrane-Review identifiziert. Nach Sichtung internationaler Leitlinien [18,260] entschied sich die Leitliniengruppe, die Sauerstoffgabe mit dem Zielbereich einer Sättigung von $> 94\%$ zu empfehlen (siehe Tabelle 10).

Zu den Modalitäten der Sauerstofftherapie bei sich nicht bessernder Tachypnoe (z. B. High Flow Nasal Cannula und NIV) wird auf die S3-Leitlinie "Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz" (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-004.html) [247] und die S3-Leitlinie "Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz" (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-021.html) [248] verwiesen.

8.8.9 Antibiotika

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
8-3 KINDER UND JUGENDLICHE Ohne hinreichende Belege für eine bakterielle Infektion sollen Antibiotika bei Kindern und Jugendlichen nicht bei der Behandlung des Asthmaanfalls eingesetzt werden.	↓↓↓

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, der die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Antibiotika bei einem akuten Asthmaanfall untersuchte [249]. Von den sechs Primärstudien hatten fünf Patienten 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 Patienten 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 Patienten deutlich eingeschränkt. [249]

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. [249]

Die Evidenz gibt keinen Hinweis auf die Wirksamkeit von Antibiotika bei Patienten mit einem akuten Asthmaanfall ohne bakterielle Infektion. Die Studien, deren Selektionskriterien eine Einschätzung ermöglicht hätten, untersuchten keine klinisch relevanten Endpunkte. Daher spricht die Leitliniengruppe eine starke Negativempfehlung aus. 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.

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 13 listet die einzelnen Maßnahmen durch den Primärversorger 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 13: 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-1 Primärversorger sollen Patientinnen im gebärfähigen Alter präkonzeptionell über die Wichtigkeit einer guten Asthmakontrolle bei Eintritt in die Schwangerschaft beraten.	↑↑↑

Die Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens. 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. Primärversorger bezeichnet an dieser Stelle Fachärzte für Allgemeinmedizin, hausärztlich tätige Internisten, Pneumologen oder Gynäkologen.

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 sich in Überarbeitung befindende S3-Leitlinie Allergieprävention (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-016.html) [19].

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt“ entwickelt (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungslinien.de)

9.2 Therapie in der Schwangerschaft

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-2 Frauen mit Asthma sollen zu Beginn einer Schwangerschaft über die Bedeutung und Sicherheit der während der Schwangerschaft fortzuführenden medikamentösen Therapie mit dem Ziel einer guten Asthmakontrolle beraten werden.	↑↑↑
9-3 Frauen in der Schwangerschaft mit unzureichender Asthmakontrolle sollen vom Pneumologen und Gynäkologen gemeinsam in enger Abstimmung betreut werden.	↑↑↑

Die Empfehlungen basieren auf einem Expertenkonsens. Aus der klinischen Erfahrung ist bekannt, dass die medikamentöse Therapie, die zum Erhalt der Asthmakontrolle notwendig wäre, häufig von den Patientinnen oder Ärzten 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 wird als schwerwiegender eingeschätzt, als die, die von den potentiellen unerwünschten Wirkungen der Medikamente ausgeht.

Verschlechtert sich die Asthmakontrolle während der Schwangerschaft oder ist sie unzureichend, empfiehlt die Leitliniengruppe eine gemeinsame Betreuung der Patientinnen durch Gynäkologen und Pneumologen. Das ermöglicht eine intensive Aufklärung und Betreuung der Patientinnen und dadurch die Reduktion ihrer Ängste.

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 verwiesen. Hier werden neben Studiendaten auch Pharmakovigilanzdaten analysiert.

Ein Cochrane-Review fasst randomisierte kontrollierte Studien zu folgenden medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen bei Patientinnen mit Asthma in der Schwangerschaft zusammen [261]: ICS in verschiedenen Versorgungssituationen und mit verschiedenen Vergleichsinterventionen, FeNO-basiertes Management, durch Pharmazeuten geleitete multidisziplinäre Versorgung, Progressive Muskelrelaxation [261].

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. [261]

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. [261]

9.3 Asthma und Geburt

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
9-4 Asthma ist keine primäre Indikation für eine Sectio und soll nicht als Begründung für diese herangezogen werden.	↓↓↓

Diese Empfehlung basiert auf einem Expertenkonsens. Die Leitliniengruppe 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. Darüber hinaus beschreibt die S3-Leitlinie Allergieprävention, dass es Hinweise gibt, dass eine Sectio das zukünftige Risiko für Allergien bei den Kindern erhöhen kann [19].

Für weitere Informationen wird auf folgende Leitlinien verwiesen:

- S3-Leitlinie "Die vaginale Geburt am Termin" (noch nicht veröffentlicht, www.awmf.org/leitlinien/detail/015-083.html);
- S3-Leitlinie "Sectio caesarea" (www.awmf.org/leitlinien/detail/015-084.html) [262];
- S1-Leitlinie "Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie" (www.awmf.org/leitlinien/detail/015-018.html) [263];
- S2k-Leitlinie „Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie“ (www.awmf.org/leitlinien/detail/015-063.html) [264];
- S2k-Leitlinie "Prävention und Therapie der Frühgeburt" (www.awmf.org/leitlinien/detail/015-025.html) [265].

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 verwiesen. Die Leitliniengruppe befürwortet das Stillen im Sinne der Allergieprävention und verweist dazu auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie Allergieprävention (www.awmf.org/leitlinien/detail/016-016.html) [19].

9.5 Asthmaanfall in der Schwangerschaft

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

Diese Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens und wird erfahrungsbasiert begründet. 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 verwiesen. Die Indikationen zur stationären Einweisung sind in Empfehlung 13-11 im Kapitel 13.4 Einweisung in ein Krankenhaus lokalisiert.

Im Cochrane-Review von Bain et al. [261] 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. [261]

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. [261]

10 Asthma mit Arbeitsplatzbezug

10.1 Diagnostik

In den folgenden Kapiteln werden Patienten 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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
10-1 Bei Verdacht auf ein Asthma mit Arbeitsplatzbezug soll eine Arbeitsanamnese erhoben werden (siehe Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese).	↑↑
10-2 Bei positiver Arbeitsanamnese soll zur weiteren Abklärung eine Überweisung zum Arbeitsmediziner oder Pneumologen erfolgen.	↑↑

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. 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 einen Arbeitsmediziner oder einen Pneumologen. Der begründete Verdacht auf eine Berufserkrankung ist meldepflichtig (siehe Kapitel 10.4 Rechtliche Aspekte).

Tabelle 14: Weitergehende Diagnostik des Asthma 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"> • nach mindestens 2 Wochen relevanter Exposition möglichst am Ende einer Arbeitswoche • nach mindestens 2 Wochen ohne relevante Exposition
Serielle Lungenfunktionsmessungen mindestens viermal täglich über mindestens 4 Wochen mit Führen eines Tagebuchs: <ul style="list-style-type: none"> • 2 Wochen mit Arbeitsexposition • 2 Wochen ohne Arbeitsexposition
Spezifischer Provokationstest unter Laborbedingungen

Die Möglichkeiten der weitergehenden Diagnostik des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug beruhen auf der klinischen Einschätzung der Leitlinienautoren.

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 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 Expositionen, Medikamentenverbrauch und klinischen Symptomen. Die serielle Lungenfunktionsmessung ist nur anwendbar, wenn die Patienten 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 des Patienten 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

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
10-3 Bei Jugendlichen mit Asthma soll die anstehende Berufswahl thematisiert werden.	↑↑

Diese Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens. Ziel ist es, Patienten und ihre Angehörigen bei der Berufswahl dafür zu sensibilisieren, dass es Berufe gibt, die weniger geeignet für Patienten mit Asthma sind. Die Leitliniengruppe verweist dazu auf die unterstützenden Materialien der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) [266] (www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Praxis/A79.html) und der GPA [267] (www.gpau.de/extern-kinderinfos/elterratgeber/#c4152).

10.3 Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
10-4 Vor einer Empfehlung zur Aufgabe der Berufstätigkeit bzw. zum Berufswechsel soll eine ausreichende Sicherung der Diagnose durch einen Spezialisten (Pneumologen, Arbeitsmediziner) inklusive Befunddokumentation mit und ohne Arbeitsplatzexposition erfolgen.	↑↑

Diese Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens. Es wird empfohlen, diese ggf. 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 Patienten, die wegen des nicht gut kontrollierten Asthmas eine komplexe, hochdosierte medikamentöse Therapie erhalten, obwohl sie durch eine Expositionsvermeidung deutliche Vorteile hätten.

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, das die Wirksamkeit von Arbeitsplatzinterventionen bei Patienten mit berufsbedingtem Asthma untersucht [268]. Eingeschlossen wurden kontrollierte Vorher-Nachher-Studien, in denen die Exposition beibehalten, verringert oder beendet wurde. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Patienten eine Abwesenheit von Symptomen berichteten, war in der Gruppe, die nicht mehr exponierten im Vergleich zu exponierten Patienten (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 Patienten 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 Autoren des Cochrane-Reviews bewerten die Datenqualität für alle untersuchten Endpunkte als sehr gering. [268]

Die Therapie des Asthmas mit Arbeitsplatzbezug erfolgt entsprechend dem Stufenschema (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie).

10.4 Rechtliche Aspekte

Auf den Internetseiten der Gesetzlichen Unfallversicherung www.dguv.de können die Informationen zu Asthma als Berufskrankheit entnommen werden.

11 Rehabilitation

11.1 Indikation zur pneumologischen Rehabilitation

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>11-1</p> <p>Patienten 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	

Diese Empfehlung beruht auf klinischer Erfahrung und Expertenkonsens. In der systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kriterien für die Indikation zu einer Rehabilitation bei Patienten mit Asthma definieren.

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 beim Patienten vorliegen muss. Ziel der Rehabilitation ist das Erreichen der funktionellen Gesundheit nach der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma

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 [269–274]. 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 wurde die Publikation der zunächst als Protokoll identifizierten EPRA-Studie von den Autoren zur Verfügung gestellt und in die Entscheidungsfindung einbezogen [109,275–277]. Zusätzlich wurde gezielt nach Evaluationen von Rehabilitationsprogrammen im deutschsprachigen Versorgungskontext gesucht.

Eine randomisierte kontrollierte Studie [269], 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 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 Patienten, 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). [269] Die Aussagekraft der Ergebnisse wird dadurch limitiert, dass die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde, keine Effektschätzer mit Konfidenzintervallen berichtet wurden und nicht alle randomisierten Patienten in die Ergebnisauswertung einbezogen wurden. Zudem wurden die Rehabilitationspatienten 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, Schulfehltag, 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 weiterbetreut wurden. Dazu wurden zwei Publikationen identifiziert. [271,272]

Bauer et al. präsentieren die Ergebnisse der Kinder und Jugendlichen mit Asthma eines Schweregrades 3 und 4 im Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der Gruppen [271]. 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. [271]

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 [272]. Hier müssen dieselben Einschränkungen wie bei Bauer et al. [271] beachtet werden.

Studien, die nur bedingt auf den deutschen Kontext übertragbar sind [270] oder die Patienten mit Asthma und COPD gemeinsam untersuchten, ohne differenzierte asthmaspezifische Auswertungen vorzunehmen [273,274], können nicht in die Evidenzsynthese einbezogen werden.

In der systematischen Recherche wurde das Protokoll zur EPRA-Studie identifiziert [275]. Diese randomisiert kontrollierte Studie mit Wartegruppendesign untersuchte die stationäre Rehabilitation als Gesamtmaßnahme im deutschen Versorgungskontext bei Patienten 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 Patienten über 12 Monate nachbeobachtet. Untersucht wurden die Asthmakontrolle als primärer Endpunkt und die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Angst, Selbstmanagementfähigkeiten etc. als sekundäre Endpunkte. [275]

Zum Zeitpunkt der Recherche lag die Publikation zur EPRA-Studie noch nicht vor. Die Autoren stellten zunächst Konferenz-Abstracts mit ersten Ergebnissen für die Diskussion zur Verfügung [276,277].

Im Verlauf konnten der Publikation der EPRA-Studie [109] folgende Ergebnisse entnommen werden: Es wurden 412 Patienten 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 Studienteilnehmer 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 Autoren der Studie als klinisch relevant bewertet. [109]

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. Bisher existierten kaum kontrollierte Studien, die die Effektivität der Rehabilitation speziell für Patienten 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.

Bei der komplexen Therapiemaßnahme Rehabilitation geht die Leitliniengruppe von einer additiven bzw. synergistischen Effektivität der therapeutischen Einzelkomponenten aus. Die Studienlage zur Wirksamkeit der wichtigsten therapeutischen Einzelkomponenten ist in den Kapiteln 4 Medikamentöse Therapie und 6 Nicht-medikamentöse Therapie dargestellt.

12 Komplementäre und alternative Therapie

12.1 Präambel

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>12-1 Patienten sollen gefragt werden, ob sie für die Behandlung des Asthmas alternative oder komplementäre Verfahren anwenden und gegebenenfalls über damit einhergehende Risiken aufgeklärt werden.</p>	

Die Empfehlung beruht auf einem Expertenkonsens basierend auf klinischer Erfahrung und den Ergebnissen der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten [278–289]. Die Leitliniengruppe beobachtet bei Patienten mit Asthma den Wunsch nach Beratung zu alternativen und komplementären Therapien. 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 Arzt und Patient 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 Pädiater gesprochen. [290]

12.2 Maßnahmen

In der strukturierten Recherche wurden mehrere Cochrane-Reviews identifiziert, die komplementäre oder alternative Therapien bei Patienten mit Asthma untersuchten [278–280,288,289]. 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 [282,285,287]. Da dies nicht der Fall war, erfolgte eine systematische Recherche zu den häufig nachgefragten Themen Akupunktur, Phytotherapie, Homöopathie und Hypnose auf Basis systematischer Übersichtsarbeiten. Die Inhalte der Cochrane-Reviews zu anderen Themen [278,279,288,289] sind in den Evidenztabelle im Leitlinienreport einsehbar [8]. Die Evidenz zu manueller Therapie, Osteopathie und Yoga ist in den Kapiteln Atemphysiotherapie bzw. körperliches Training dargestellt (siehe Kapitel 6 Nicht-medikamentöse Therapie).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>12-2 Akupunktur, Homöopathie und Hypnose sollen zur Behandlung des Asthmas nicht empfohlen werden.</p>	

In der systematischen Recherche wurden systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur [281–283] und Homöopathie [284,285], nicht jedoch zu Hypnose identifiziert. Aufgrund der im Folgenden dargestellten sehr schwachen Evidenz spricht die Leitliniengruppe eine starke Negativempfehlung aus.

Akupunktur

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Akupunktur oder Laserakupunktur wurde in einem Cochrane-Reviews jeweils mit einer Scheinintervention bei Patienten mit Asthma verglichen [282]. 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. [282]

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 Teilnehmern 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. [282]

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. [282]

In der systematischen Recherche wurden zwei weitere systematische Übersichtsarbeiten [281,283] 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 [281]. 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. [282,283]

Homöopathie

Die Anwendung von Homöopathie als Zusatz zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Asthma wurde in einem Cochrane-Review untersucht [285]. 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 Teilnehmern wurde durch die Anwendung von Homöopathie eine Verbesserung der Symptome erreicht. [285]

Ein weiterer systematischer Review, dessen Suchzeitraum bis August 2017 reichte, untersuchte die Wirksamkeit von Homöopathie anhand von kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien [284]. Aufgrund der Heterogenität der Interventionen und Populationen sowie der unterschiedlichen Berichtsqualität der eingeschlossenen Primärstudien war ein Pooling der Ergebnisse nicht möglich. Die Autoren 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. [284]

Hypnose

In der systematischen Recherche wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Hypnose bei Patienten mit Asthma untersuchten.

Phytotherapie

Die Anwendung von Phytotherapie allein oder als Zusatz zur bestehenden Asthmatherapie im Vergleich zu Placebo wurde bei Patienten aller Altersgruppen in einem Cochrane-Review untersucht [287]. In den 27 eingeschlossenen Primärstudien wurden 21 verschiedene Interventionen betrachtet. Die Berichtsqualität der Studien wurde von den Autoren 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. [287]

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 Patienten ausgeschieden. Unerwünschte Effekte wurden nicht untersucht. [287] Die Wirksamkeit von Eukalyptus wurde in einer sehr kleinen Studie mit 35 erwachsenen Patienten untersucht. 32 Patienten 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 Patienten berichteten über gastrointestinale Nebenwirkungen. [287]

Ein von den Autoren eingebrachter RCT [291] untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von 600 mg Cineol pro Tag im Vergleich zu Placebo bei 247 erwachsenen Patienten 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. [291]

Ergänzt werden diese Ergebnisse durch einen systematischen Review mit aktuellerem Suchzeitraum [286]. Hier wurden erwachsene Patienten 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, Datenqualität niedrig). Unerwünschte Effekte wurden in acht der 29 eingeschlossenen Primärstudien thematisiert. In drei Studien traten Halsschmerzen, Pilzinfektionen, Magen-Darm-Beschwerden oder Palpitationen auf. [286]

Aus Sicht der Leitliniengruppe ist die Evidenz für phytotherapeutische Interventionen heterogen und nicht aussagekräftig genug, um eine Empfehlung dafür oder dagegen auszusprechen.

Vitamin D

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
12-3 Bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma und häufigen Exazerbationen sollte der Vitamin-D-Spiegel bestimmt und wenn notwendig Vitamin D substituiert werden.	↑

In der strukturierten Recherche wurde ein Cochrane-Review gefunden, in dem die Anwendung von Vitamin D im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Asthma untersucht wurde [280].

Von den neun eingeschlossenen Primärstudien betrachteten sieben Kinder und Jugendliche und zwei erwachsene Patienten. Das Risiko für Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden (RR 0,64 (95% KI 0,46; 0,90); $I^2 = 0\%$, 3 Studien, n = 680; Datenqualität hoch) oder eine Behandlung in einer Notaufnahme bzw. im Krankenhaus benötigten (OR 0,39 (95% KI 0,19; 0,78); $I^2 = 0\%$, 7 Studien, n = 963, Datenqualität hoch) war in der mit Vitamin D behandelten Gruppe geringer als in der Placebogruppe. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine Unterschiede in der Auswertung des ACT (MD -0,08 (95% KI -0,70; 0,54); 3 Studien, n = 713, Datenqualität hoch) und im Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen (OR 1,01 (95% KI 0,54; 1,89); 5 Studien, n = 879; Datenqualität moderat). [280]

Ergänzt werden diese Ergebnisse durch eine von der Leitliniengruppe eingebrachte Metaanalyse von Individualdaten, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vitamin D im Vergleich von Placebo untersuchte [292]. Von den sieben eingeschlossenen Primärstudien betrachteten fünf Kinder und Jugendliche und zwei erwachsene Patienten. Für den Endpunkt „Exazerbationen, die eine Behandlung mit systemischen Corticosteroiden erfordern“ errechnete sich ein adjustiertes Inzidenzratenverhältnis in der einstufigen Metaanalyse (aIRR 0,74 (95% KI 0,56; 0,97); 7 Studien, n = 955, Datenqualität hoch) und in der zweistufigen Metaanalyse (aIRR 0,69 (95% KI 0,52; 0,92); 4 Studien, n = 719) jeweils zugunsten der Interventionsgruppe. Darüber hinaus ergab eine Subgruppenanalyse Hinweise, dass die Effekte bei eingangs gemessenen 25(OH)D-Spiegeln < 25 nmol/L (aIRR 0,33 (95% KI 0,11; 0,98); 3 Studien, n = 92) besser waren als bei 25(OH)D-Spiegeln ≥ 25 nmol/L (aIRR 0,77 (95% KI 0,58; 1,03); 6 Studien, n = 764). [292] Die Arbeitsgruppe der Individualdatenmetaanalyse überschneidet sich partiell mit der des Cochrane-Reviews. Unklar bleibt, weshalb trotz systematischer Recherche insgesamt weniger Primärstudien eingeschlossen wurden als in dem Cochrane-Review.

Die Leitliniengruppe sieht einen gewissen Anhaltspunkt dafür, dass Vitamin D bei bestimmten Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und häufigen Asthmaanfällen, die mit systemischen Corticosteroiden behandelt werden mussten, einen präventiven Effekt für weitere Asthmaanfälle haben könnte. Darüber hinaus erkennt sie für den untersuchten Beobachtungszeitraum keine Hinweise für schwere unerwünschte Wirkungen.

13 Versorgungskoordination

13.1 Ambulante Versorgungskoordination

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-1 Die Langzeitbetreuung des Patienten und deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms sollten durch den Hausarzt oder den Kinder- und Jugendarzt erfolgen.</p>	↑
<p>13-2 Wenn medizinische Gründe es erfordern, sollen die Langzeitbetreuung des Patienten und deren Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogramms durch einen Pneumologen bzw. pädiatrischen Pneumologen erfolgen. Die Gründe sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine dauerhaft hohe Instabilität trotz intensivierter Therapie; • ein schwerer Krankheitsverlauf. 	↑↑
<p>13-3 Befinden sich Patienten in kontinuierlicher Betreuung des Pneumologen bzw. pädiatrischen Pneumologen, sollte dieser bei einer Stabilisierung des Zustandes prüfen, ob eine Weiterbehandlung durch den Hausarzt oder Kinder- und Jugendarzt möglich ist.</p>	↑

Die Empfehlungen beruhen auf einem Expertenkonsens. In der systematischen Recherche wurde ein Cochrane-Review identifiziert, das die Effektivität von Disease-Management-Programmen bei Erwachsenen mit Asthma evaluiert [293]. 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 [293]. Aufgrund der starken Heterogenität der untersuchten Interventionen und der internationalen Versorgungskontexte wird die Datenqualität als niedrig eingeschätzt. Da die systematische Übersichtsarbeit sich nicht dazu äußert, von welchen Facharztgruppen die Interventionen durchgeführt werden sollen, wird sie nicht für die Formulierung der Empfehlungen herangezogen.

Die Betreuung von Patienten mit Asthma erfordert eine sektor- und einrichtungsübergreifende Zusammenarbeit. Die Versorgungsintensität hängt dabei unter anderem vom Lebensalter, dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung, dem Schulungs- und Rehabilitationsbedarf sowie dem Grad der Asthmakontrolle ab. Um die Koordination und Kommunikation zwischen den Versorgungsebenen bestmöglich zu gewährleisten, wird die Langzeitbetreuung und Dokumentation im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogrammes empfohlen.

Bei der Langzeitbetreuung, der Koordination und der Dokumentation der veranlassten und durchgeführten Maßnahmen spielen Pädiater und Hausärzte eine tragende Rolle. Nur wenn relevante medizinische Gründe es erfordern, wird eine Überweisung zu einem Pneumologen bzw. pädiatrischen Pneumologen empfohlen, damit dieser die Langzeitbehandlung im Rahmen eines strukturierten Behandlungsprogrammes, ggf. für einen begrenzten Zeitraum, weiterführt. Als Stabilisierung des Zustandes, der eine Rücküberweisung zum Hausarzt oder Pädiater ermöglicht, gilt aus Sicht der Leitliniengruppe ein kontrolliertes Asthma über einen Zeitraum von zwei bis drei Behandlungsquartalen.

Der Qualitätssicherungsbericht 2015 über die Disease-Management-Programme in Nordrhein [186] zeigte, dass lediglich 25% (n = 105 720) der dort an Asthma erkrankten Menschen in einem DMP-Programm eingeschrieben waren. Von den erwachsenen Patienten wurden 82,7% hausärztlich und 17,3% durch einen pneumologisch qualifizierten Facharzt betreut. Kinder und Jugendliche wurden zu 88,6% pädiatrisch und zu 11,4% nicht pädiatrisch betreut, wobei keine Unterscheidung zwischen Pädiatern und pädiatrischen Pneumologen erfolgte. [186]

13.2 Ambulante Überweisungsindikationen

In der systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kriterien für eine Überweisung von Patienten mit Asthma zu einem Pneumologen definieren. Die Empfehlungen beruhen daher auf einem Expertenkonsens.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-4</p> <p>In folgenden Situationen soll die Indikation zur Überweisung zu einem Pneumologen bzw. pädiatrischen Pneumologen geprüft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn Zweifel an der Diagnose bestehen; • bei unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Behandlung; • bei vorausgegangener Notfallbehandlung. 	<p>↑↑↑</p>

Ziel der Überweisung ist es nicht primär, die Langzeitbehandlung zu übergeben, sondern den bisherigen Krankheitsverlauf zu beurteilen und die Behandlung gegebenenfalls anpassen zu lassen. Die Besonderheiten der Betreuung von Patientinnen mit Asthma in der Schwangerschaft und von Patienten 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 potentiellen 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 15.

Tabelle 15: Überweisungsindikationen

Überweisung indiziert		
Indikation	Facharzt	Empfehlungsgrad
Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung der Stufe 4 erfordert. (Empfehlung 4-31)	Pädiatrischer Pneumologe	↑
Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung der Stufe 5 erfordert. (Empfehlung 4-42)	Pädiatrischer Pneumologe	↑↑
Die Indikationsstellung und Initiierung der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bei Erwachsenen. (Empfehlung 4-37)	In der Versorgung von schwerem Asthma erfahrener Pneumologe	↑↑
Die Indikationsstellung und Initiierung der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bei Kindern und Jugendlichen. (Empfehlung 4-50)	In der Versorgung von schwerem Asthma erfahrener pädiatrischer Pneumologe	↑↑
Kinder und Jugendliche vor dem Übergang in Stufe 5 zur erweiterten Diagnostik. (Empfehlung 4-43)	Kinderpneumologisches Zentrum	↑
Kinder und Jugendliche vor dem Übergang in Stufe 6 zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung auf Komorbiditäten bei schwierigem Asthma. (Empfehlung 4-47)	Kinderpneumologisches Zentrum	↑↑
Indikation zur Überweisung prüfen (Empfehlung 13-4)		
Wenn Zweifel an der Diagnose bestehen.	Pneumologe/ pädiatrischer Pneumologe	↑↑
Bei unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Behandlung.		
Bei vorausgegangener Notfallbehandlung.		

Überweisungskriterien bei Komorbiditäten

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-5 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.</p>	↑

Wird die Asthmakontrolle durch Komorbiditäten negativ beeinflusst, ist das Hinzuziehen von Fachgruppen, die auf diese Begleiterkrankungen spezialisiert sind, empfehlenswert. Relevante Komorbiditäten sind in der Empfehlung 2-1 aufgelistet. Fachgruppen, die bei Patienten mit Asthma häufiger relevant sind, sind Fachärzte für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Fachärzte für psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Fachärzte für Innere Medizin oder Allgemeinmedizin mit dem Zusatztitel Psychotherapie, psychologische Psychotherapeuten, Fachärzte für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie und Physiotherapeuten mit dem Schwerpunkt Atemphysiotherapie.

13.3 Kooperation von Arzt und Apotheker

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-6 Patienten sollen von ihrem behandelnden Arzt oder einer geschulten Fachkraft und ggf. zusätzlich durch einen entsprechend qualifizierten Apotheker bei Erstverordnung bzw. ärztlich intendiertem Wechsel eines inhalativen Arzneimittels eine Einweisung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik erhalten.</p>	↑↑
<p>13-7 Die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik des Patienten sollen regelmäßig durch den Arzt oder eine geschulte Fachkraft und ggf. zusätzlich durch einen entsprechend qualifizierten Apotheker überprüft werden.</p>	↑↑
<p>13-8 Der Arzt soll gemeinsam mit dem Patienten über das Inhalationssystem entscheiden. Um sicher zu gehen, dass der Patient das gewünschte System erhält, soll bei „Aut-idem“ ein Kreuz gesetzt werden.</p>	↑↑
<p>13-9 Wurde das „Aut-idem“-Kreuz nicht gesetzt und sieht der Rabattvertrag einen Wechsel des Inhalationssystems vor, soll der Apotheker pharmazeutische Bedenken im Sinne des Rahmenvertrages erwägen.</p>	↑↑
<p>13-10 Bei einem ärztlich nicht intendierten Wechsel des Inhalationssystems soll der Apotheker den Patienten in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik einweisen.</p>	↑↑

Die Empfehlungen basieren primär auf guter klinischer Praxis und Expertenwissen. Empfehlungen zur Anwendung von Inhalationssystemen und zur Instruktion finden sich im Kapitel 4.11 Inhalationssysteme.

Die Leitliniengruppe erachtet es als sinnvoll, dass Ärzte und entsprechend qualifizierte Apotheker bei der Auswahl der Inhalationssysteme und der Einweisung in die korrekte Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik zusammenarbeiten. Auch 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, der ggf. zusätzlich durch einen entsprechend qualifizierten Apotheker in den Abläufen unterstützt wird.

In der systematischen Recherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit identifiziert, die die Auswirkung pharmazeutischer Interventionen auf die Lebensqualität von Patienten mit Asthma untersuchte [294]. 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. [294]

Besondere Bedeutung kommt der konstanten Verordnung ein- und desselben Inhalationssystems zu, sofern der Patient damit gut zurechtkommt. 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 Patienten zu gewährleisten, wird empfohlen, das „Aut-idem“-Feld auf dem Rezept anzukreuzen.

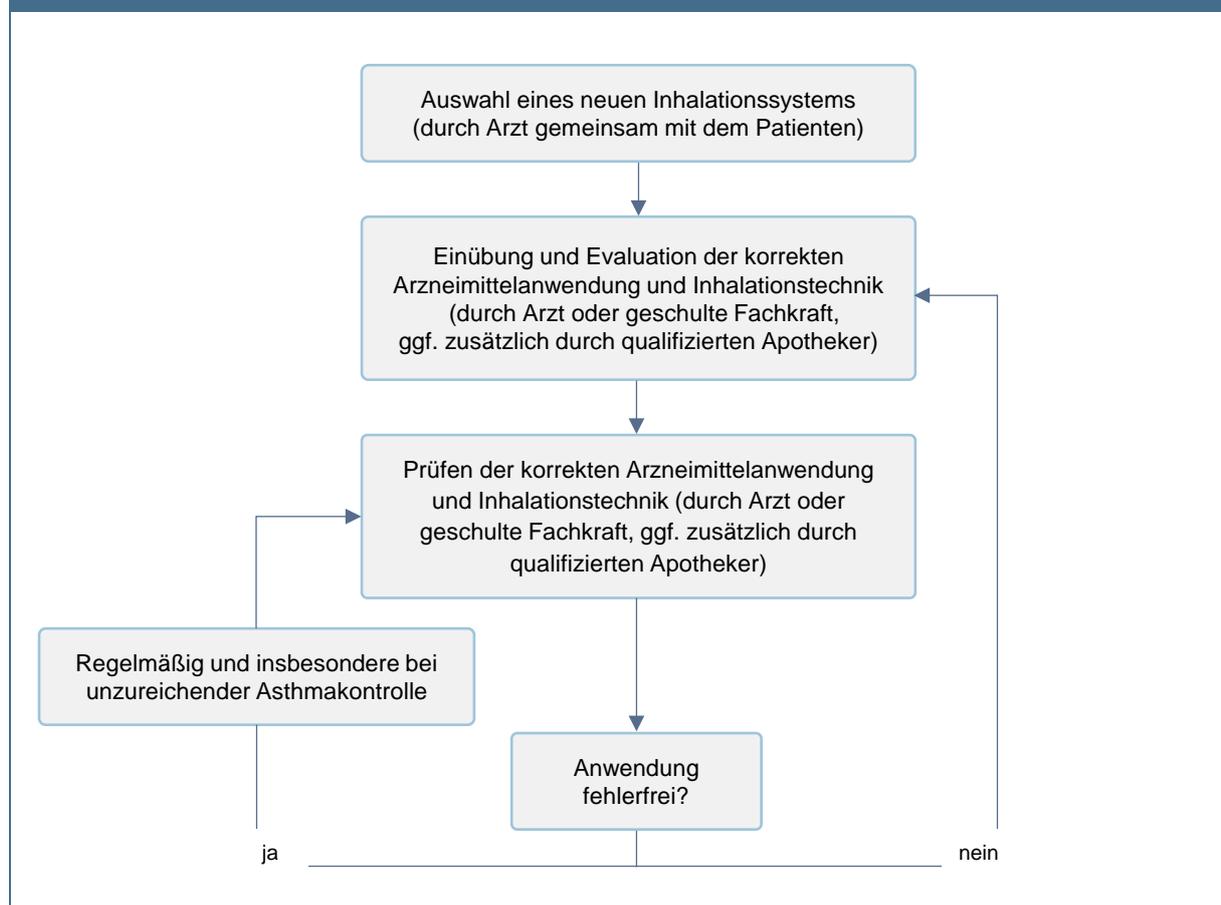
In dem Hintergrundtext der Empfehlungen 4-58 bis 4-61 ist die identifizierte Evidenz zur Wirksamkeit von Instruktionen und zu den Folgen eines Wechsels des Inhalationssystems ohne eine erneute Instruktion dargestellt.

Für Apotheken besteht zudem die Möglichkeit, von der Verpflichtung zur Abgabe rabattbegünstigter Arzneimittel abzusehen, wenn der Abgabe aus Sicht des Apothekers im konkreten Einzelfall pharmazeutische Bedenken entgegenstehen. Pharmazeutische Bedenken bestehen, wenn durch den Austausch des Inhalationssystems trotz zusätzlicher Beratung des Patienten der Therapieerfolg oder die Arzneimittelsicherheit gefährdet ist. Die Option empfiehlt die Leitliniengruppe, wenn das Ankreuzen des „Aut-idem“-Feldes von Ärzten nicht genutzt wurde.

Erfolgt trotz dieser Empfehlungen ein ärztlich nicht intendierter Wechsel des Inhalationssystems, so ist eine Instruktion des Patienten in das neu verordnete Inhalationssystem unabdingbar.

Zur Unterstützung der Aufklärung und Beratung der Patienten wurde das Patientenblatt „Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes“ (siehe Patientenblätter bzw. abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de) entwickelt.

Abbildung 10: Sicherstellung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik



13.4 Einweisung in ein Krankenhaus

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-11 In folgenden Situationen sollen Patienten in ein Krankenhaus eingewiesen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trotz Behandlung persistierender und/oder schwerer Asthmaanfall; • schwere bronchopulmonale Infektionen; • an Asthma erkrankte Frauen in der Schwangerschaft mit Verdacht auf Gefährdung des ungeborenen Kindes. 	↑↑↑
<p>13-12 ERWACHSENE Bei erwachsenen Patienten soll während des Krankenhausaufenthaltes die Indikation für eine nachfolgende Anschlussheilbehandlung bzw. Anschlussrehabilitationsmaßnahme geprüft werden.</p>	↑↑↑
<p>13-13 KINDER UND JUGENDLICHE Bei Kindern und Jugendlichen soll während des Krankenhausaufenthaltes die Indikation für eine sich direkt anschließende Rehabilitationsmaßnahme geprüft werden.</p>	↑↑↑

In der systematischen Recherche wurden keine hochwertigen systematischen Übersichtsarbeiten identifiziert, die die Kriterien für eine Einweisung in ein Krankenhaus bei Patienten mit Asthma definieren. Die Empfehlungen beruhen daher auf klinischer Erfahrung und Expertenkonsens.

Wichtige Situationen, die eine Einweisung in ein Krankenhaus notwendig werden lassen, sind in Empfehlung 13-11 zusammengefasst. 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.

Macht das Asthma eines erwachsenen Patienten einen Krankenhausaufenthalt notwendig, so empfehlen die Autoren 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 zur 3. Auflage nicht vorgesehen sind [295], empfehlen die Autoren, die Indikation für eine sich direkt an den Krankenhausaufenthalt anschließende Rehabilitationsmaßnahme zu prüfen. Wann Rehabilitationsmaßnahmen indiziert sein können, beschreibt die Empfehlung 11-1.

13.5 Patientenselbsthilfe

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>13-14 Der Arzt soll den Patienten auf die Möglichkeit der Unterstützung durch eine Patientenselbsthilfeorganisation hinweisen.</p>	↑↑↑

Asthma stellt für viele Patienten eine lebensbegleitende chronische Erkrankung dar, die viele Fragen zur Krankheitsbewältigung aufwirft. Für einige Patienten kann hier der Kontakt mit anderen Betroffenen hilfreich sein. Als adäquate Ansprechpartner gelten die organisierten Patientenselbsthilfeverbände.

- Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V.: www.pat-liga.de
- Deutscher Allergie und Asthmabund e. V.: www.daab.de
- Deutsche Atemwegsliga e. V.: www.atemwegsliga.de
- Arbeitsgemeinschaft Lungensport in Deutschland e. V.: www.lungensport.org

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [4]	10
Tabelle 2: Asthmaspezifische Anamnese	15
Tabelle 3: Differentialdiagnosen ERWACHSENE (modifiziert nach [18])	24
Tabelle 4: Differentialdiagnosen KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [18])	24
Tabelle 5: Abgrenzung von Asthma und COPD (modifiziert nach [12])	26
Tabelle 6: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide ERWACHSENE	37
Tabelle 7: Vergleichstabelle der Dosierungen inhalativer Corticosteroide KINDER UND JUGENDLICHE	38
Tabelle 8: Prinzipiell geeignete Inhalationssysteme KINDER BIS 6 JAHRE (modifiziert nach [154])	70
Tabelle 9: Graduierung des Asthmaanfalls	95
Tabelle 10: Initialtherapie abhängig vom Schweregrad des Asthmaanfalls	96
Tabelle 11: Weitergehende, individualisierte Therapie unter adäquater Überwachung	96
Tabelle 12: Indikationen zur intensivmedizinischen Versorgung	97
Tabelle 13: Betreuung nach einem Asthmaanfall	103
Tabelle 14: Weitergehende Diagnostik des Asthma mit Arbeitsplatzbezug	107
Tabelle 15: Überweisungsindikationen	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus für die Diagnostik des Asthmas	14
Abbildung 2: Grade der Asthmakontrolle ERWACHSENE (modifiziert nach [9] und [12])	27
Abbildung 3: Grade der Asthmakontrolle KINDER UND JUGENDLICHE (modifiziert nach [9] und [12])	27
Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema ERWACHSENE	34
Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema KINDER UND JUGENDLICHE	35
Abbildung 6: Therapieanpassung orientiert an der Asthmakontrolle	39
Abbildung 7: Initiale Versorgung des Asthmaanfalls: Arztpraxis oder Notaufnahme	85
Abbildung 8: Weitergehende Versorgung des Asthmaanfalls: im Krankenhaus	86
Abbildung 9: Versorgung des Asthmaanfalls bei Kindern und Jugendlichen	94
Abbildung 10: Sicherstellung der korrekten Arzneimittelanwendung und Inhalationstechnik	117

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)
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
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
kU/l	Kilounits/Liter
l/min	Liter/Minute

Abkürzung	Ausschrift
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 ₄	Magnesiumsulfat
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MPR	Medication possession rate
µg	Mikrogramm
n	Anzahl
NNT	Number needed to treat
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
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 Impfkommision
VCD	Vocal Cord Dysfunction
VK	Inspiratorische Vitalkapazität
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (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 hierbei erreichen, entspricht Ihrem persönlichen Peak Flow Bestwert.		
Ihr persönlicher Peak Flow Bestwert: _____ l/min.		
Gut kontrolliertes Asthma	Ihre Peak-Flow-Werte liegen zwischen _____ und _____ 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.
Unzureichend kontrolliertes Asthma	Ihre Peak-Flow-Werte liegen zwischen _____ und _____ 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.
Unkontrolliertes Asthma	Ihre Peak-Flow-Werte liegen zwischen _____ und _____ 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 unzureichend kontrolliert	Ihr Asthma ist unkontrolliert

Richtiges Verhalten im Notfall (leichter bis mittelschwerer Anfall)		
1. Messen		Ermitteln Sie Ihren Peak-Flow-Wert.
2. Inhalieren		Zwei Hübe eines kurzwirksamen Betamimetikums (Bedarfsspray) _____ am besten mit Inhalationshilfe.
3. Warten		Fünf bis zehn Minuten - atemerleichternde Körperhaltung - Lippenbremse.
4. Messen		Ermitteln Sie Ihren Peak-Flow-Wert. Falls keine Besserung oder gar eine Verschlechterung eingetreten ist:
5. Inhalieren		Zwei Hübe eines kurzwirksamen Betamimetikums (Bedarfsspray) _____ am besten mit Inhalationshilfe.
Einnehmen		25 bis 50 mg Prednisolon (Kortison-tablette)
6. Warten		Zehn bis fünfzehn Minuten - atemerleichternde Körperhaltung - Lippenbremse.
7. Messen		Ermitteln Sie Ihren Peak-Flow-Wert.
		Bei weiterer Verschlechterung Notarzt rufen (Telefon 112).

Dokumentationsbogen arbeitsplatzbezogene Anamnese

modifiziert nach [296,297]; abrufbar unter www.asthma.versorgungsleitlinien.de

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 Nein k. A.
- kurz nach Beginn der Tätigkeit Ja Nein k. A.
- verzögert - Beschwerdebeginn 4-12 Stunden nach Tätigkeitsaufnahme Ja Nein k. A.
- nach Arbeitsende Ja Nein k. A.
- Sonstiges

Besserung der Symptome

- kurz nach Beenden der Tätigkeit Ja Nein k. A.
- nach 1-2 arbeitsfreien Tagen Ja Nein k. A.
- nach mehreren arbeitsfreien Tagen oder im Urlaub Ja Nein k. A.
- an frischer Luft Ja Nein k. A.
- nach Anwenden eines Notfallsprays Ja Nein k. A.
- 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 [12]

Tätigkeitsbereiche	Tätigkeiten
<ul style="list-style-type: none"> • Bäckerei, Konditorei, Mühle • Küchenbetriebe • Landwirtschaft, Gärtnerei • Obstverwertung, Plantagenarbeit • Veterinärwesen, Geflügelfarmen, Imkerei • Futter- und Nahrungsmittelindustrie • Textilindustrie, Färberei • Friseurbetriebe • Chemische, pharmazeutische, elektronische Industrie • Laboratorien • Lackiererei • Sägerei, Möbelindustrie • Dock- und Lagerarbeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Herstellung und Verarbeitung von <ul style="list-style-type: none"> ◦ Polyisocyanaten ◦ Polyurethanweichschaum und -hartschaum ◦ Kunststoffen ◦ Zement ◦ PVC • Löten, Schweißen, Veredeln oder Galvanisieren von Metall • Einsatz von Desinfektionsmittel • Exposition gegenüber felltragenden Tieren • Verarbeitung von enzymhaltigen Fleischweichmachern • Arbeit an Nahrungsmittelaerosolen
Darüber hinaus: atemwegssensibilisierende und -irritierende Noxen	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 Ärzte in der Beratung der Patienten 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 www.asthma.versorgungsleitlinien.de oder www.patienten-information.de/uebersicht/asthma bzw. per Klick auf die folgenden Abbildungen:

Asthma: Behandlung mit Kortison-Spray

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 schlechte 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“. Ein-fachheitshalber 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 kommen 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.

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.

© äzq 2020

Asthma: Unterschiede bei Inhalier-Geräten

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Asthma

Unterschiede bei Inhalier-Geräten

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 einzunehmen. Sie sind unterschiedlich anzuwenden. 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. Schütteln 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 einzusatzen. Ansonsten bleiben Wirkstoff-Teilchen 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. Andernfalls kann es passieren, dass Sie die Wirkstoff-Teilchen 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, auszusäugen. 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 verändern sich die Pulver-Teilchen 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.
- » **Vernebler**
Ein Vernebler ist ein elektrisches Inhalier-Gerät. 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 Geräte-Teile gereinigt und getrocknet werden, damit sich keine Keime ansammeln. Außerdem sind die meisten Vernebler zu groß, um sie unterwegs zu benutzen.

© äzq 2020

Asthma: Wechsel des Inhalier-Gerätes

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien

Asthma

Wechsel des Inhalier-Gerätes

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 Inhalier-Geräten. 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 Inhalier-Gerät 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 Inhalier-Gerät ausshändigt, das Sie noch nicht kennen. Vielleicht hat Ihnen der Arzt oder die Ärztin absichtlich ein anderes Gerät verschrieben, weil Sie mit dem alten nicht zurechtgekommen 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 einhalten 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 Inhalier-Gerät erhalten, 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.

Wie geht es weiter?

Der Apotheker oder die Apothekerin kann zunächst prüfen, ob Sie doch Ihr vertrautes Gerät erhalten können. Wenn das nicht möglich ist: Lassen Sie sich in der Apotheke zeigen, wie Sie das neue Inhalier-Gerät benutzen sollten. Und üben Sie es dort.

Empfehlung: Wenn Sie in der Apotheke ein Inhalier-Gerät 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 Inhalier-Gerät benutzen sollten. Und üben Sie es dort.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Asthma. Impressum: Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Tergelert/Tower, Stelle des 17. Juni 196-108, 10623 Berlin. E-Mail: nvl@azq.de; Internet: www.azq.de.

© 8/17 2020

Asthma: Warum Rauchstopp hilft

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien

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.

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 Passivrauch 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 Betreuungangebote ebenso wie Nikotinersatz oder Medikamente. Gemeinsam können Sie überlegen, was Ihnen helfen kann. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet ein kostenloses Beratungstelefon an: 8 00 8 31 31 31.

Empfehlung: Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, warum es gut ist, bei Asthma auf Rauchen zu verzichten. Das gilt auch, wenn Ihr Kind Asthma hat. Besprechen Sie, welche Angebote zur Unterstützung für Sie in Frage kommen.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Asthma. Impressum: Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Tergelert/Tower, Stelle des 17. Juni 196-108, 10623 Berlin. E-Mail: nvl@azq.de; Internet: www.azq.de.

© 8/17 2020

Asthma: Haustier abgeben bei Tierallergie

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien

Asthma

Haustier abgeben bei Tierallergie

Bei allergischem Asthma entzünden 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 entzünden sich und es kommt zu Luftnot. Diese kann lebensbedrohlich werden.

Häufige Allergene sind zum Beispiel Tierhaare, Vogelfedern, 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 Tier-Allergene 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 zurechtzukommen, 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 abzulenken?

Empfehlung: Besprechen Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt, warum es wichtig ist, sich bei allergischem Asthma und Tierallergie von seinem Haustier zu trennen.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Asthma. Impressum: Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Tergelert/Tower, Stelle des 17. Juni 196-108, 10623 Berlin. E-Mail: nvl@azq.de; Internet: www.azq.de.

© 8/17 2020

Asthma: Kinderwunsch, Schwangerschaft und Geburt

Information für Patientinnen und Patienten
Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien

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 Bedarfsspray 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, das aktuell und nach Prüfung aller verfügbaren Daten zu Medikamenten in der 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 030 450 025 700.

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, 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 anzuwenden.

Dieses Patientenblatt ist Bestandteil der NVL Asthma. Impressum: Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien in der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Redaktion und Pflege: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Tergelert/Tower, Stelle des 17. Juni 196-108, 10623 Berlin. E-Mail: nvl@azq.de; Internet: www.azq.de.

© 8/17 2020

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009 [cited: 2018-09-13]. DOI: 10.6101/AZQ/000163. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000163>.
2. 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.
3. 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. Qualitatssich. 2002; 96(Suppl III):3–60.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien - Methodenreport, 5. Auflage. Version 1. 2017 [cited: 2019-09-05]. DOI: 10.6101/AZQ/000169. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000169>.
6. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328(7454):1490–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336(7650):924–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
8. 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>.
9. Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 [cited: 2017-03-15]. <http://ginasthma.org/download/317>.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Online Appendix Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017 [cited: 2017-04-13].
11. 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>.
12. 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>.
13. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Journal of health monitoring 2017; 2(3):36–45.
14. 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>.
15. Robert Koch-Institut (RKI). KiGGS Welle 2 – Erste Ergebnisse aus Querschnitt- und Kohortenanalysen. Journal of health monitoring 2018(1). DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-003. http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloads/J/Journal-of-Health-Monitoring_01_2018_KiGGS-Welle2_erste_Ergebnisse.pdf;jsessionid=B06E6EAADB75F222A208DAD3DBCD5875.1_cid298.
16. 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.
17. 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>.
18. 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>.
19. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2014: Registernummer 061-016, Version 2014-07. 2014 [cited: 2017-04-11]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-016.html>.
20. 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>.
21. 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>.
22. 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.

23. 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>.
24. 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>.
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: 2016-10-11]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-017.html>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
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. 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>.
32. 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>.
33. Harman 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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://effective-healthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/ceer-197-fractional-exhaled-nitric-oxide.pdf>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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>.
42. Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), PMV forschungsgruppe, et al. S2e-Leitlinie Hausärztliche Leitlinie: Multimedikation, 1. Auflage. Version 1.09: Registernummer 053-043, Version 2014-05. 2014 [cited: 2017-04-10]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/053-043.html>.
43. 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>.
44. 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>.
45. 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>.

46. 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>.
47. 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>.
48. 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>.
49. 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>.
50. 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>.
51. 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>.
52. 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>.
53. 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>.
54. 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>.
55. 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>.
56. 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>.
57. 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>.
58. 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>.
59. 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>.
60. Härter M, Loh A, Spies C. Gemeinsam entscheiden-erfolgreich behandeln. Neue Wege für Ärzte und Patienten im Gesundheitswesen. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005.
61. 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.
62. 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>.
63. 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>.
64. 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>.
65. 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>.
66. 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>.
67. 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>.
68. 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>.
69. 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].

70. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI), Schulz M, Rössel A, et al. Auswertungen zur Diagnostik und Therapie des Asthmas (Präsentation); 2017.
71. 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>.
72. 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>.
73. 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>.
74. 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>.
75. Kirkland SW, Vandenberghe 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>.
76. 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>.
77. 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>.
78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. 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].
83. 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>.
84. 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>.
85. 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>.
86. 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>.
87. 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>.
88. 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-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD005307. DOI: 10.1002/14651858.CD005307.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821344>.
89. 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>.
90. 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>.
91. Peters SP, Bleeker 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>.
92. 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>.

93. 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>.
94. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. Novartis Pharmaceutical. Study of Safety of Foradil in Patients With Persistent Asthma. NCT01845025. 2013 [cited: 2017-06-27]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01845025?term=nct01845025&rank=1>.
98. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA review finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids (ICS). 2017 [cited: 2018-02-22]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM589997.pdf>.
99. 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>.
100. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2016. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2016.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.
104. 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>.
105. 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>.
106. Turner S, Richardson K, Murray C, et al. Long-Acting β -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>.
107. 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>.
108. 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>.
109. Schultz K, Wittmann M, Wagner R, Leibert N, Schwarzkopf L, Szentes B, Nowak D, Faller H, Schuler M. 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). *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117.
110. 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>.
111. 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>.
112. 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>.
113. 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>.
114. 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.
115. Warnung vor Anaphylaxie durch Asthmamittel Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2007; 38(7):71.
116. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Omalizumab (Xolair). *Arznei-Telegramm* 2009; 40(8):76.

117. 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>.
118. 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>.
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. 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>.
121. 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>.
122. 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>.
123. 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>.
124. 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>.
125. 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>.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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>.
132. 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.
133. 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.
134. European Medicines Agency (EMA). Fasenna. 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.
135. 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>.
136. 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>.
137. 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>.
138. 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>.

139. 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>.
140. 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>.
141. 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>.
142. 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>.
143. 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>.
144. 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>.
145. Farme 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>.
146. 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-variation_en.pdf.
147. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-58. Version: 1.0. 2018 (IQWiG-Berichte; 703) [cited: 2019-11-21]. https://iqwig.de/download/A18-58_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
148. 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>.
149. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinocconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. 2013 [cited: 2017-01-04]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/pdf/Bookshelf_NBK133240.pdf.
150. 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>.
151. 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>.
152. 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.anaai.2013.02.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706708>.
153. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BV-HNO), des Berufsverbandes der Kinder- und Jugendärzte (BVJKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD). *Allergo. J Int* 2014; 23(8):282–319. DOI: 10.1007/s40629-014-0032-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26120539>.
154. Kircher W. Arzneiformen richtig anwenden: Sachgerechte Anwendung und Aufbewahrung der Arzneimittel. 4th ed. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl.; 2016.
155. 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>.
156. 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>.
157. 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>.
158. 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>.
159. 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>.

160. 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>.
161. 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>.
162. 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>.
163. 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>.
164. 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>.
165. 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>.
166. 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>.
167. 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>.
168. 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>.
169. 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>.
170. 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>.
171. 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>.
172. 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>.
173. 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>.
174. 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>.
175. 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>.
176. Jongh de T, Gurol-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>.
177. 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>.
178. 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>.
179. 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>.
180. 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>.
181. 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>.
182. 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>.
183. 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>.

184. 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>.
185. 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>.
186. 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/qualbe_dmp15.pdf.
187. 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.
188. 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.
189. 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>.
190. Barker NJ, Jones M, O'Connell NE, et al. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndromes in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD010376. DOI: 10.1002/14651858.CD010376.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24347088>.
191. 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>.
192. 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>.
193. 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>.
194. 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>.
195. 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>.
196. 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>.
197. 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>.
198. 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>.
199. 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>.
200. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsum: Registernummer 076-006, Version 2015-02. 2014 [cited: 2018-09-13]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html>.
201. 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>.
202. 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>.
203. 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>.
204. 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>.
205. 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>.
206. 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>.
207. 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>.

208. 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>.
209. 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>.
210. 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>.
211. 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>.
212. 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/ceer-201-indoor-allergen-reduction-asthma_3.pdf.
213. 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>.
214. 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>.
215. 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>.
216. 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>.
217. 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>.
218. 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>.
219. 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.
220. 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>.
221. 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>.
222. 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>.
223. 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.
224. 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>.
225. 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>.
226. 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>.
227. 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>.
228. Statistisches Bundesamt (Destatis). Todesursachenstatistik. Todesursachen in Deutschland. 2017 [cited: 2019-04-16]. https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.pdf?__blob=publication-File&v=3.
229. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Disease-Management-Programm Asthma bronchiale - Qualitätszielerreichung 2016. 2017 [cited: 2019-04-16]. https://www.kbv.de/media/sp/DMP_Asthma_Ergebnisse_QS.pdf.
230. 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>.
231. 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>.

232. 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>.
233. 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>.
234. 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>.
235. 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>.
236. 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>.
237. 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>.
238. 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>.
239. 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>.
240. 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>.
241. 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>.
242. 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>.
243. 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>.
244. 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>.
245. 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>.
246. 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>.
247. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: Registernummer 020-004, Version 2015-09. 2015 [cited: 2019-08-08]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-004.html>.
248. 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>.
249. 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>.
250. 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>.
251. 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>.
252. 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>.
253. 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>.
254. 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>.
255. 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>.

256. 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>.
257. Sly RM, Badieli 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>.
258. 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>.
259. 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>.
260. 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>.
261. 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>.
262. 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>.
263. 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>.
264. 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 2016-04. 2016 [cited: 2019-08-08]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-063.html>.
265. 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 2019-05. 2019 [cited: 2019-08-08]. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-025.html>.
266. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). *Damit der Traumberuf kein Albtraum wird - Ein Ratgeber für die medizinische Berufsberatung allergiekranker Jugendlicher*. 2nd ed. Dortmund; 2014.
267. Fischer PJ. Berufswahl bei Allergien der Atemwege und Asthma. *Pädiatrische Allergologie* 2000(3):27–8.
268. 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>.
269. 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>.
270. 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>.
271. 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>.
272. 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>.
273. 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>.
274. 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.
275. 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>.
276. 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.
277. Deutsche Rentenversicherung Bund (DRV-Bund), Deutsche Rentenversicherung Berlin-Brandenburg, European Forum for Research in Rehabilitation (EFRR), et al., 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).
278. 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>.
279. 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>.
280. 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>.

281. 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>.
282. 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>.
283. 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>.
284. 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>.
285. 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>.
286. 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>.
287. 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>.
288. 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>.
289. 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>.
290. 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>.
291. 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>.
292. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017; 5(11):881–90. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28986128>.
293. 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>.
294. 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>.
295. 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.
296. 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.
297. Nowak D. Berufsbedingte Erkrankungen der Atemwege. *Pneumologie* 2006; 3(6):425–37.