



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-308 Depemokimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Depemokimab

[Behandlung von schwerem unkontrolliertem Asthma ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage XII – Nutzenbewertung nach §35a SGB V:

- Mepolizumab (Beschluss vom 21. Juli 2016 sowie vom 22. März 2019)
- Reslizumab (Beschluss vom 6. Juli 2017)
- Benralizumab (Beschluss vom 2. August 2018)
- Dupilumab (Beschluss vom 20. Februar 2020 sowie vom 6. Oktober 2022)
- Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason (Beschluss vom 4. Februar 2021)
- Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium (Beschluss vom 5. August 2021)
- Tezepelumab (Beschluss vom 12. Mai 2023)

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV – Therapiehinweise:

- Omalizumab (Beschluss vom 17. Dezember 2015)

DMP-Richtlinie (DMP-RL): Asthma

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Depemokimab ATC-Code Exdensur	Exdensur ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Corticosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.
Beta-2-Sympathomimetika (inhalativ; kurzwirkend) (SABA)	
Salbutamol R03AC02 Salbutamol CT	Zur Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen mit reversibler Obstruktion, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronische Bronchitis. Hinweis: Eine längerfristige Behandlung soll symptomorientiert und nur in Verbindung mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie erfolgen. (FI Salbutamol CT)
Fenoterol R03AC04 Berotec N®	<ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Behandlung von akuten Asthmaanfällen. - Prophylaxe von belastungsinduziertem Asthma bronchiale. - Symptomatische Behandlung von Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer Ursache und/oder anderen Erkrankungen, die mit einer reversiblen Obstruktion der Atemwege einhergehen, z.B. chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Lungenemphysem. Hinweis: <ul style="list-style-type: none"> - Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berotec)
Beta-2-Sympathomimetika (systemisch; kurzwirkend) (SABA)	
Reproterol R03CC14 Bronchospasmin	Zur kurzfristigen Behandlung des schweren bronchospastischen Anfalls und des Status asthmaticus. (FI Bronchospasmin)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Salmeterol R03AC12 Serevent®</p>	<p>Zur Langzeitbehandlung von Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. Asthma bronchiale (anfallsweise auftretende Atemnot durch Atemwegsverkrampfung, insbesondere nächtliches Asthma), chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Gleichzeitig soll beim Asthma bronchiale eine regelmäßige Therapie mit entzündungshemmenden Arzneimitteln (inhalative und/ oder orale Kortikoide) sichergestellt werden, da Serevent kein Ersatz hierfür ist. Diese Behandlung mit Kortikoiden ist regelmäßig weiterzuführen.</p> <p><u>Warnhinweis:</u> Serevent Dosier-Aerosol und Serevent Diskus sollen nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalls eingesetzt werden. (FI Serevent Dosier-Aerosol)</p>
<p>Formoterol R03AC13 Formoterol CT®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Langzeitbehandlung des chronischen mäßigen bis schweren Asthma bronchiale in Kombination mit einer entzündungshemmenden Dauertherapie (z. B. Kortikosteroide). - [...] <p>Hinweis: Bisher liegen keine Hinweise darauf vor, dass Formoterol eine Behandlung mit Kortikosteroiden ersetzen kann. Bei Asthma bronchiale muss Formoterol in jedem Fall mit Kortikosteroiden zur Inhalation kombiniert werden. (FI Formoterol-CT)</p>
<p>Beta-2-Sympathomimetika (oral; kurz-, langwirkend)</p>	
<p>Terbutalin R03AC03 Aerodur Turbohaler®</p>	<p>Atemwegserkrankungen mit Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z.B. Asthma bronchiale, chronische Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem). (FI Aerodur Turbohaler)</p>
<p>Salbutamol R03CC02 Salbubronch®</p>	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Monaten, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen), wie z. B. bei Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis und Blählung (Lungenemphysem).</p> <p>Hinweis SALBUBRONCH Elixier ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen β2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Eine Behandlung mit SALBUBRONCH Elixier sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Glukokortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Salbubronch Elixier)</p>
<p>Bambuterol</p>	<p>Verhütung und Behandlung von Atemwegserkrankungen, die mit einer Verengung der Atemwege durch Krämpfe der Bronchialmuskulatur</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03CC12 Bambec®	<p>einhergehen (obstruktive Atemwegserkrankungen).</p> <p>Hinweis: Bambec ist nur für Patienten, die nicht symptomorientiert mit inhalativen Beta-2-Sympathomimetika behandelt werden können, geeignet. Bei Patienten mit Asthma bronchiale sollte eine Behandlung mit Bambuterol in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie, z. B. mit Glukokortikoiden zur Inhalation oder Leukotrien- Rezeptor-Antagonisten, erfolgen. (FI Bambec)</p>
Clenbuterol R03CC13 Spiropent®	<p>Symptomatische Behandlung chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen mit reversibler Atemwegsverengung, wie z. B. Asthma bronchiale oder chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem.</p> <p>Hinweis Spiropent Tabletten sind nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Eine Behandlung mit Spiropent Tabletten sollte in Ergänzung zu einer entzündungshemmenden Dauertherapie mit Kortikoiden oder anderen entzündungshemmend wirkenden Substanzen erfolgen. (FI Spiropent)</p>
Clenbuterol/ Ambroxol R03CC63 Spasmo Mucosolvan Saft®	<p>Akute und chronische Atemwegserkrankungen, die mit spastischen Verengungen, veränderter Sekretbildung und gestörtem Sekrettransport einhergehen, insbesondere spastische Bronchitiden, Emphysebronchitiden und Asthma bronchiale.</p> <p>Hinweis Spasmo-Mucosolvan Saft ist nicht zur symptomorientierten Behandlung des akuten Asthmaanfalls geeignet. Sofern eine Dauerbehandlung eines Asthma bronchiale mit Spasmo-Mucosolvan Saft erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie (z. B. mit Kortikoiden) erfolgen. (FI Spasmo-Mucosolvan Saft)</p>
Anticholinergika (inhalativ)	
Tiotropiumbromid R03BB04 Spiriva® Respimat®	<p>[...]</p> <p>Spiriva Respimat ist indiziert als zusätzlicher dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mindestens eine schwere Exazerbation erfahren haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Spiriva Respimat)</p>
Inhalative Corticosteroide (ICS)	
Beclometason R03BA01	<p>zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: Asthma bronchiale, chronisch obstruktiver Bronchitis [...]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Junik®	(FI Junik)
Budesonid R03BA02 BUDECORT®	Zur Behandlung persistierender Atemwegserkrankungen, wenn die Anwendung von Glukokortikoiden erforderlich ist, wie z.B. bei: - Asthma bronchiale - Chronisch obstruktiver Bronchitis. (FI Budecort 200 Novolizer)
Ciclesonid R03BA08 ALVESCO®	Zur Behandlung von persistierendem Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren). (FI Alvesco)
Fluticason R03BA05 FLUTIDE®	Dauerbehandlung eines persistierenden Asthma bronchiale aller Schweregrade. Hinweis: Fluticason-17-propionat ist nicht für die Akutbehandlung eines Asthmaanfalles geeignet. (FI Flutide)
Mometason R03BA07 ASMANEX®	Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur regelmäßigen Behandlung, um anhaltendes Asthma bronchiale zu kontrollieren. (FI ASMANEX Twisthaler)
Corticosteroide (systemisch, oral)	
Prednisolon, Prednisolon ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. (FI Prednisolon-ratiopharm)
Prednison, Prednison ratiopharm®	[...] Asthma bronchiale (DS: c-a), gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren. FI Prednison-ratiopharm)
Weitere	
Theophyllin (systemisch) R03DA04	Bronchospasmolytikum/Antiasthmatikum

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>z.B. Theophyllin retard-ratiopharm®</p>	<p>Behandlung und Verhütung von Atemnotzuständen aufgrund von Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) bei Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale oder mittel- bis schwergradiger obstruktiver Atemwegserkrankung (z. B. chronische Bronchitis und Lungenemphysem).</p> <p>Hinweis: Es wird empfohlen die Dauertherapie dieser Erkrankungen mit Theophyllin in Kombination mit anderen die Bronchien erweiternden und entzündungshemmenden Arzneimitteln, wie z. B. lang wirksamen β-Sympathomimetika und Glukocortikoiden durchzuführen. Arzneimittel mit verzögerter Theophyllin- Freisetzung, wie Theophyllin retardratiopharm®, sind nicht zur Akutbehandlung des Status asthmaticus oder der akuten Bronchospastik bestimmt. Theophyllin sollte nicht als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Asthma bei Kindern angewendet werden.</p> <p>(FI Theophyllin retard-ratiopharm)</p>
<p>Omalizumab R03DX05 Xolair®</p>	<p>Xolair wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 bis < 12 Jahre).</p> <p>Die Behandlung mit Xolair sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-(Immunglobulin E-) vermittelten Asthma ausgegangen werden kann (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Xolair wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder <i>In-vitro</i>-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten.</p> <p>(FI Xolair)</p>
<p>Mepolizumab R03DX09 Nucala®</p>	<p>Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(FI Nucala)</p>
<p>Reslizumab R03DX08 CINQAERO</p>	<p>CINQAERO wird angewendet als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(FI CINQAERO)</p>
<p>Benralizumab R03DX10 Fasenra®</p>	<p>Fasenra ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus lang wirksamer Beta-Agonisten unzureichend kontrolliert ist (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(FI Fasenra)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. (FI Dupixent)
Tezepelumab R03DX11 Tezspire®	Tezspire ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. (FI Tezspire)
Kombinationspräparate	
Beclometason/ Formoterol R03AK08 Foster®	Foster ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines Kombinationsprodukts (von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten) angezeigt ist: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und inhalativen schnellwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder • Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination bereits ausreichend eingestellt sind. (FI Foster)
Budesonid/ Formoterol R03AK07 DUORESP Spiromax®	DuoResp® Spiromax® wird nur bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet. Zur regelmäßigen Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Beta-Agonisten in Kombination angezeigt ist: - bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder - bei Patienten, die bereits mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. (FI DuoResp Spiromax)
Salmeterol/ Fluticason R03AK06 Viani®	Viani Diskus ist indiziert für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta2- Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist: – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder – bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und langwirksamen Beta2-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Hinweis: Die Stärke Viani 50 µg/100 µg ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. (FI Viani)
Formoterol/ Fluticason	Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

R03AK11 FLUTIFORM®	und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist: - Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. oder - Bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. (FI Flutiform)
Vilanterol/ Fluticason R03AK10 Relvar® Ellipta®	Relvar Ellipta ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta2-Agonist und inhalatives Kortikosteroid) angezeigt ist. Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und einer Bedarfsmedikation mit inhalativen kurzwirksamen Beta2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. [...] (FI Relvar Ellipta)
Ipratropium Fenoterol R03AL01 Berodual N®	Zur Verhütung und Behandlung von Atemnot bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen: Asthma bronchiale allergischer und nichtallergischer (endogener) Ursache, Anstrengungsasthma und chronisch obstruktive Bronchitis mit und ohne Emphysem. Hinweis: Sofern eine Dauerbehandlung erforderlich ist, soll stets eine begleitende antiinflammatorische Therapie erfolgen. (FI Berodual)
Indacaterol/ Glycopyrronium/ Mometason R03AL12 ENERZAIR® Breezhaler®	Enerzair Breezhaler ist angezeigt als Erhaltungstherapie für die Behandlung von Asthma bei erwachsenen Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einer hohen Dosis eines inhalativen Kortikosteroids als Erhaltungstherapie nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind. (FI ENERZAIR Breezhaler)
Beclometason/ Formoterol/ Glycopyrronium R03AL09 Trimbow®	[...] <i>Asthma</i> Wirkstärke 87/5/9 µg: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem mitteldosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. Wirkstärke 172/5/9 µg: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem hochdosierten inhalativen Kortikosteroid nicht ausreichend eingestellt sind und bei denen im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation aufgetreten ist. (FI Trimbow)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-308 (Depemokimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	54
Referenzen	56

Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	adverse events
anti-IL-5	anti-interleukin-5
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BUD	budesonide
CI	confidence interval
F	formoterol
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen (engl. Forced Expiratory Volume in 1 second)
FP	fluticasone
FVC	Forced vital capacity
GIN	Guidelines International Network
GINA	Global Initiative for Asthma
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhaled Corticosteroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	intravenous
KI	Konfidenzintervall
LABA	long-acting beta2-agonists
LAMA	long-acting muscarinic antagonist
LoE	Level of Evidence
MART	maintenance and reliever therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
OCS	orales Glucocorticosteroid
OR	Odds Ratio
PEF	Peak expiratory flow
RCTs	randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
SABA	short-acting beta-agonist
SAE	Serious adverse events
SAL	salmeterol
SC	subcutaneous

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SiT single inhaler therapy
TRIP Turn Research into Practice Database
WHO World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Asthma* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.12.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1616 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im AWG identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Kyriakopoulos C et al., 2024 [9].

Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Fragestellung

This meta-analysis aimed to assess the efficacy and safety of licensed biologic agents in patients with severe asthma, including the recently approved tezepelumab.

Methodik

Population:

- Patients aged >12 years old with moderate-to-severe, severe, uncontrolled/inadequately controlled asthma.

Intervention:

- Any approved biologic therapy for asthma (at the approved dose)

Komparator:

- Standard of care treatment

Endpunkte:

- Primary end-point: Exacerbations (annual rate)
- Secondary end-points: hospitalisations for asthma exacerbation (annual rate); Lung function (forced expiratory volume in 1 s (FEV1)inL); OSC use and sparing effect (reduction to <5 mg·day⁻¹ prednisolone, reduction >50%, dose reduction %, discontinuation); Asthma control questionnaire (ACQ) and asthma control test (ACT); Asthma symptom score (ASS); Asthma quality of life questionnaire (AQLQ); Safety (adverse events, serious adverse events, pneumonia, death)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE, Embase and CENTRAL to identify randomised controlled trials involving licensed biologics until 31 January 2023.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias in eligible trials was assessed by using the RoB2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 48 studies with 16 350 patients were included in the meta-analysis.

Qualität der Studien:

- Most studies included in the meta-analysis were judged to be at moderate risk of bias (23 (48%)) [21, 22, 25, 28, 30, 31, 33, 35–38, 40, 41, 45, 47, 48, 50, 53, 57–59, 64 64].
- Four (8%) studies included in the analyses were judged to be at a serious risk of bias [18, 24, 42, 44].

Studienergebnisse:

- Primary outcome: effect of biologics on exacerbations
 - In 25 studies with 10 867 participants (5836 on biologics), the use of biologics reduced exacerbations by 44% (rate ratio 0.56, 95% CI 0.51–0.62; $I^2=58.4\%$) (figure 2a). Exacerbations were reduced in all biologic categories, with a nonsignificant greater improvement in anti-IL4 α (rate ratio 0.44, 95% CI 0.32–0.61, $I^2=49.4\%$) and anti-TSLP (rate ratio 0.45, 95% CI 0.30–0.66, $I^2=70\%$)
- Exacerbation reduction by type 2 inflammation subgroups
 - 12 studies with 6015 participants assessed the efficacy of biologics in subgroups based on blood eosinophil counts ≥ 300 and < 300 cells· μL^{-1} , demonstrating greater reductions in patients with higher eosinophil counts (rate ratio 0.38 versus 0.67, $p_{\text{subgroup_heterogeneity}}=0.001$) (supplementary figure S1).
 - Four studies with 2372 participants assessed the efficacy of dupilumab and tezepelumab in subgroups based on blood eosinophil counts ≥ 150 and < 150 cells· μL^{-1} , again demonstrating greater exacerbation reduction in patients with higher eosinophil counts (rate ratio 0.40 versus 0.80, $p_{\text{subgroup_heterogeneity}}=0.007$) (supplementary figure S2).
 - Two studies with 2012 participants assessed the efficacy of dupilumab and tezepelumab in terms of asthma exacerbations in three subgroups of patients based on blood eosinophil counts ≥ 300 , 150–299 and < 150 cells· μL^{-1} , which consistently showed a greater exacerbation reduction in patients with higher eosinophil counts (ratio ratio 0.31 versus 0.57 versus 0.83, $p_{\text{subgroup_heterogeneity}} < 0.001$) (supplementary figure S3).
 - Four studies with 2485 participants assessed the efficacy of dupilumab and tezepelumab in subgroups based on FENO levels ≥ 25 and < 25 ppb, showing greater exacerbation reduction in patients with higher FENO (rate ratio 0.33 versus 0.70, $p_{\text{subgroup_heterogeneity}} < 0.001$) (supplementary figure S4).
 - Three studies with 2196 participants assessed the efficacy of dupilumab and tezepelumab in subgroups based on FENO levels > 50 , 25–49 and < 25 ppb, with greater exacerbation reduction in patients with higher FENO (rate ratio 0.30 versus 0.39 versus 0.72, $p_{\text{subgroup_heterogeneity}} < 0.001$).
- Effect of biologics on hospitalisations due to asthma exacerbation
 - 11 studies with 4182 participants (2232 on biologics) reported a 60% reduction in hospitalisations (rate ratio 0.40, 95% CI 0.27–0.60, $I^2=32\%$) (figure 2b). The greatest numerical reduction was shown with anti-TSLP (rate ratio 0.28).
- Effect of biologics on lung function
 - 31 studies with 10 323 participants (5551 on biologics) reported results on FEV1 (in L). Biologics improved FEV1 by 0.11 L (95% CI 0.09–0.14; $I^2=50.1\%$). There was an indication of heterogeneity between the biologics subgroups

($psubgroup_heterogeneity=0.08$) that could mainly be attributed to the differences in effect sizes between anti-IL4 α (0.17, 95% CI 0.11–0.22 L, $I^2=27.3\%$) and anti-IgE (0.08, 95% CI 0.04–0.13 L, $I^2=50.6\%$).

- Improvement in lung function by type 2 inflammation subgroups
 - 12 studies with 5405 participants assessed the efficacy of biologics in subgroups based on blood eosinophil counts ≥ 300 and < 300 cells· μL^{-1} , showing a greater FEV1 improvement in patients with higher eosinophil counts (0.18 versus 0.07 L, $psubgroup_heterogeneity < 0.001$) (supplementary figure S6).
 - Four studies with 2185 participants assessed the efficacy of dupilumab and tezepelumab in subgroups based on blood eosinophil counts ≥ 150 and < 150 cells· μL^{-1} , with a greater FEV1 improvement in patients with higher eosinophil counts (0.18 versus 0.10 L, $psubgroup_heterogeneity=0.074$) (supplementary figure S7).
 - One study with 922 participants assessed the efficacy of dupilumab on lung function in three subgroups of patients categorised by blood eosinophil counts ≥ 300 , 150–299 and < 150 cells· μL^{-1} , with a greater FEV1 improvement in patients with higher eosinophil counts (0.24 versus 0.00 versus 0.09 L, $psubgroup_heterogeneity=0.001$) (supplementary figure S8).
 - Three studies with 1372 participants assessed the efficacy of dupilumab and tezepelumab in subgroups of patients categorised by FENO ≥ 25 versus < 25 ppb, showing a greater improvement in FEV1 in patients with higher FENO (0.21 L versus 0.08, $psubgroup_heterogeneity=0.023$) (supplementary figure S9).
 - Two studies with 1107 participants assessed the efficacy of dupilumab in three subgroups categorised by FENO levels ≥ 50 , 25–49 and < 25 ppb, with a greater improvement in FEV1 in patients with higher FENO (0.37 versus 0.13 versus 0.11 L, $psubgroup_heterogeneity=0.004$) (supplementary figure S10).

- Effect of biologics on asthma control, symptoms and quality of life Improvement in ACQ score
 - 25 studies with 7999 participants (4315 on biologics) reported results on the change in ACQ score. Biologics led to improved asthma control, reducing the ACQ score by 0.34 points (95% CI –0.46–0.23, $I^2=89.5\%$) with no indication of heterogeneity in the effect sizes between biologics ($psubgroup_heterogeneity=0.962$); however, the results did not reach the minimal clinically important difference (MCID) for the ACQ (–0.50 points) (figure 4a) [66].

Safety profile of biologics

- Adverse events
 - 39 studies with 14 879 participants (8165 on biologics) reported adverse events, demonstrating that treatment administration was not associated with increased risk; in fact, there was a 5% reduction of adverse events (risk ratio 0.95, 95% CI 0.92–0.99, $I^2=72.5\%$).
- Serious adverse events
 - 38 studies with 14 905 participants (8043 on biologics) reported serious adverse events, demonstrating that treatment administration was associated with a significant reduction of adverse events (risk ratio 0.76, 95% CI 0.65–0.89, $I^2=24.3\%$). There was an indication of heterogeneity between agents

($\text{psubgroup_heterogeneity}=0.012$) that could be driven by the difference in the effect estimates of anti-IL5/5R α (risk ratio 0.71, 95% CI 0.56–0.89) and anti-IL4 α (risk ratio 1.13, 95% CI 0.78–1.62).

- Deaths
 - 28 studies with 12 951 participants (7177 on biologics) reported deaths during the study period, with no difference between the biologics and control groups (risk ratio 0.91, 95% CI 0.39–2.09, $I^2=0\%$).
- Pneumonias
 - 10 studies with 5550 participants (3239 on biologics) reported results on pneumonias during the study period, demonstrating that the use of biologics was associated with an overall trend of a 30% reduction of pneumonias compared to the control group (risk ratio 0.70, 95% CI 0.36–1.37, $I^2=0\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This comprehensive meta-analysis demonstrated that licensed asthma biologics reduce exacerbations and hospitalisations, improve lung function, asthma control and quality of life, and limit the use of systemic corticosteroids, with a favourable safety profile. These effects are more prominent in patients with evidence of T2 inflammation.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Kim H et al., 2024 [8]
- Akenroye A et al., 2022 [1]

Menzies-Gow A et al., 2022 [10].

Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison
Titel des Reviews

Fragestellung

To compare the efficacy of tezepelumab with other approved biologics via indirect treatment comparisons (ITCs) in patients aged ≥ 12 years with severe uncontrolled asthma.

Methodik

Population:

- patients aged ≥ 12 years with severe uncontrolled asthma

Intervention:

- Tezepelumab (210 mg every 4 weeks)

Komparator:

Approved dosages of anti-IgE, anti-IL-5 pathways, or anti-IL-4/IL-13, based on prescribing information from FDA, EMA, and/or Japanb. Specific biologics to be included are listed here:

- Anti-IgE:
 - Omalizumab (75–375 mg [FDA and Japan] or 75–600mg [EMA] every 2 or 4 weeks; dose and frequency determined by baseline IgE level and body weight [kg])

- Anti-IL-5 pathways
 - Mepolizumab (100 mg every 4 weeks)
 - Reslizumab (3 mg/kg once every 4 weeks)
 - Benralizumab (30 mg every 4 weeks for the first 3 doses, and once every 8 weeks thereafter)
- Anti-IL-4/IL-13
 - Dupilumab (an initial dose of 400 mg [two 200 mg injections] followed by 200 mg every other week or an initial dose of 600mg [two 300mg injections] followed by 300 mg every other week)

Endpunkte:

Efficacy, safety, and patient-reported outcomes including (but not limited to) one or more of the following:

- Exacerbation rate reduction
- Exacerbations leading to hospital/ER visits
- Reduction in OCS use
- Improvements in quality-of-life (e.g. generic measures such as EQ-5D and SF-36, and disease-specific measures such as AQLQ, SGRQ, cough assessments, and impact specific PROs)
- Response to treatment
- Discontinuation of treatment
- Reduction in biomarkers (e.g. blood eosinophils, IgE, FeNO)

Recherche/Suchzeitraum:

- No restriction: from the inception of the databases to date of search (performed in October 2020)

Qualitätsbewertung der Studien:

- NICE quality assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixteen RCTs

Charakteristika der Population:

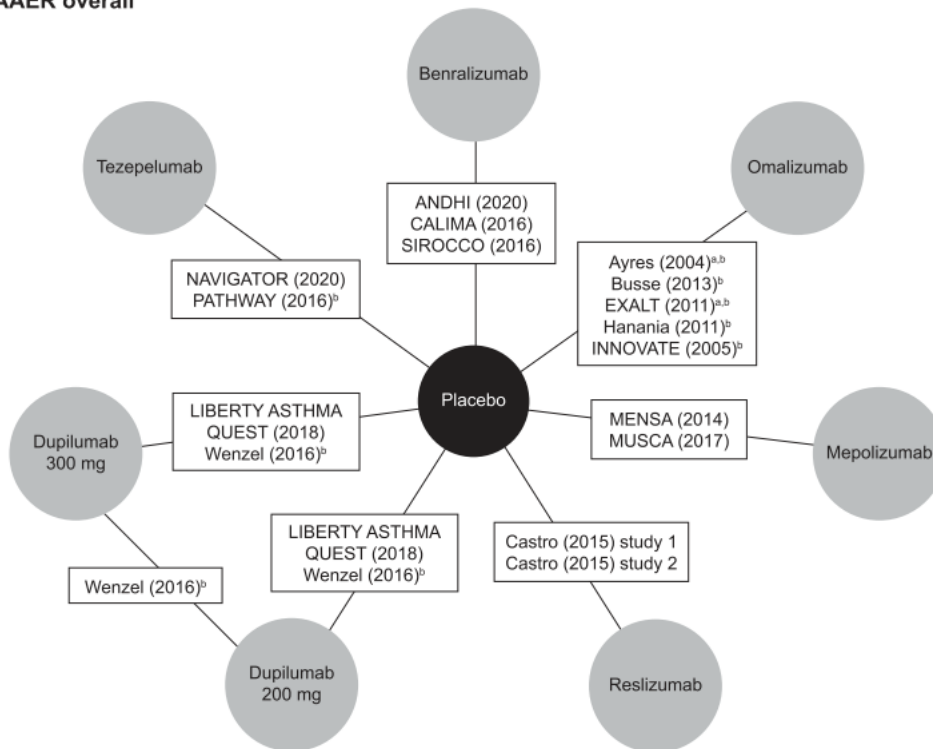
- Patients at least 12 years of age who have asthma that remains uncontrolled despite adherence with maximal optimized GINA step 4 or 5 treatment, including medium-to-high dose ICS and LABAa

Qualität der Studien:

- Supplementary Table S3

Studienergebnisse:

AAER overall



- All biologics (tezepelumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, and omalizumab) had similar efficacy, with no statistically significant RRs for either exacerbation outcome; however, tezepelumab was favorably associated with numerically lower AAERs and was ranked first in the network for both types of exacerbation outcome.
- This trend was consistent in the subgroup and sensitivity analyses.

Table 2. Primary NMA: rate ratios for AAER overall, reported as cross-tabulation of all treatment arms in the network.

Treatment arm	Rate ratio (95% CrI) ^a : row vs column							
	Tezepelumab	Dupilumab 200 mg	Dupilumab 300 mg	Benralizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Omalizumab	Placebo
Tezepelumab	–	0.84 (0.45–1.56)	0.84 (0.45–1.56)	0.63 (0.35–1.09)	0.82 (0.43–1.50)	0.82 (0.43–1.49)	0.60 (0.35–1.01)	0.37 (0.23–0.57)*
Dupilumab 200 mg	1.19 (0.64–2.22)	–	1.00 (0.58–1.71)	0.75 (0.43–1.28)	0.98 (0.52–1.77)	0.97 (0.52–1.75)	0.71 (0.42–1.18)	0.44 (0.28–0.67)*
Dupilumab 300 mg	1.19 (0.64–2.22)	1.00 (0.58–1.72)	–	0.75 (0.43–1.28)	0.98 (0.53–1.78)	0.97 (0.52–1.76)	0.72 (0.42–1.18)	0.44 (0.28–0.67)*
Benralizumab	1.59 (0.92–2.86)	1.33 (0.78–2.33)	1.33 (0.78–2.33)	–	1.32 (0.76–2.27)	1.30 (0.76–2.22)	0.96 (0.61–1.48)	0.59 (0.42–0.82)*
Mepolizumab	1.22 (0.67–2.33)	1.02 (0.56–1.92)	1.02 (0.56–1.89)	0.76 (0.44–1.32)	–	0.99 (0.54–1.81)	0.73 (0.43–1.21)	0.45 (0.29–0.69)*
Reslizumab	1.22 (0.67–2.33)	1.03 (0.57–1.92)	1.03 (0.57–1.92)	0.77 (0.45–1.32)	1.01 (0.55–1.85)	–	0.74 (0.44–1.22)	0.45 (0.30–0.69)*
Omalizumab	1.67 (0.99–2.86)	1.41 (0.85–2.38)	1.39 (0.85–2.38)	1.04 (0.68–1.64)	1.37 (0.83–2.33)	1.35 (0.82–2.27)	–	0.61 (0.46–0.82)*
Placebo	2.70 (1.75–4.35)*	2.27 (1.49–3.57)*	2.27 (1.49–3.57)*	1.69 (1.22–2.38)*	2.22 (1.45–3.45)*	2.22 (1.45–3.33)*	1.64 (1.22–2.17)*	–

Treatments are listed in descending order of the date of US FDA approval.

^aRate ratio estimates are derived from a random-effects model. *Statistical significance at 5% level.

Abbreviations: AAER, annualized asthma exacerbation rate; CrI, credible interval; FDA, Food and Drug Administration; NMA, network meta-analysis.

Table 3. Primary NMA: rate ratios for AAER leading to hospitalization/emergency room visit, reported as cross-tabulation of all treatment arms in the network.

Treatment arm	Rate ratio (95% CrI) ^a : row vs column						
	Tezepelumab	Dupilumab 200/300 mg	Benralizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Omalizumab	Placebo
Tezepelumab	–	0.36 (0.07–1.59)	0.35 (0.08–1.16)	0.54 (0.13–2.00)	0.29 (0.07–1.08)	0.40 (0.10–1.55)	0.19 (0.07–0.47)*
Dupilumab 200/300 mg	2.78 (0.63–14.29)	–	1.00 (0.19–4.40)	1.52 (0.33–7.69)	0.83 (0.18–4.12)	1.15 (0.25–5.88)	0.54 (0.16–1.92)
Benralizumab	2.86 (0.86–12.50)	1.00 (0.23–5.26)	–	1.54 (0.45–6.67)	0.84 (0.24–3.56)	1.15 (0.35–5.00)	0.54 (0.23–1.53)
Mepolizumab	1.85 (0.50–7.69)	0.66 (0.13–3.04)	0.65 (0.15–2.22)	–	0.55 (0.14–2.05)	0.75 (0.20–2.91)	0.35 (0.13–0.89)*
Reslizumab	3.45 (0.93–14.29)	1.20 (0.24–5.56)	1.19 (0.28–4.17)	1.82 (0.49–7.14)	–	1.37 (0.37–5.56)	0.65 (0.25–1.63)
Omalizumab	2.50 (0.65–10.00)	0.87 (0.17–3.96)	0.87 (0.20–2.89)	1.33 (0.34–5.00)	0.73 (0.18–2.68)	–	0.47 (0.17–1.15)
Placebo	5.26 (2.13–14.29)*	1.85 (0.52–6.25)	1.85 (0.65–4.35)	2.86 (1.12–7.69)*	1.54 (0.61–4.00)	2.13 (0.87–5.88)	–

Treatments are listed in descending order of the date of US FDA approval.

^aRate ratio estimates are derived from a random-effects model. *Statistical significance at 5% level.

Abbreviations: AAER, annualized asthma exacerbation rate; CrI, credible interval; FDA, Food and Drug Administration; NMA, network meta-analysis.

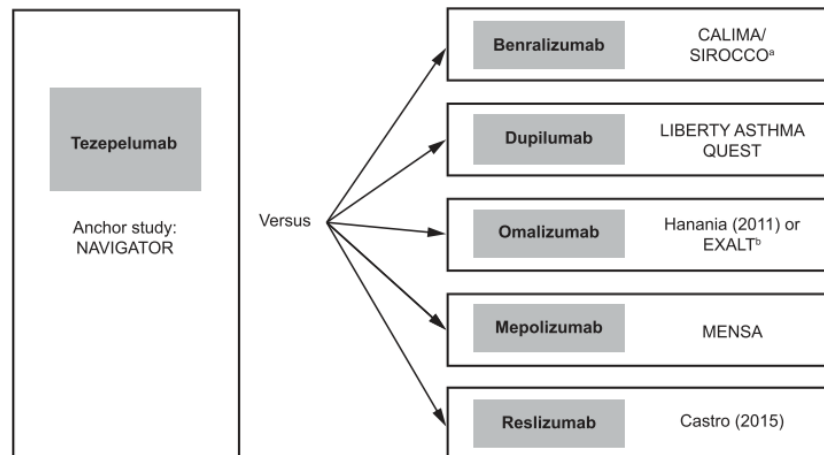


Figure 3. Anchor and comparator trials used for the STC. Treatment effect of tezepelumab was simulated in the study population of each of the comparator trials. ^aCALIMA and SIROCCO were both suitable as comparator studies and had the same inclusion criteria; thus, these studies were pooled. ^bHanania et al.⁵⁵ was used for AAER overall because this study did not report results for AAER leading to hospitalization/emergency room visit. EXALT was used for AAER leading to hospitalization/emergency room visit. Abbreviations: AAER, annualized asthma exacerbation rate; STC, simulated treatment comparison.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Findings from both ITCs (NMA and STC) support the use of tezepelumab in a broad patient population of severe uncontrolled asthma of any phenotype.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Nopsopon T et al., 2023 [2]

3.3 Leitlinien

**Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV),
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).
2024 [5,6].**

Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Langfassung, Version 5

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Gültigkeitsdauer und Fortschreibung
 - Die Version 5.0 der NVL Asthma wurde am 14. August 2024 durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet und ist maximal fünf Jahre gültig.
- Quell- und Referenzleitlinien
 - Die Ergebnisse der strukturierten Suche nach Leitlinien zum Thema Asthma bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern sind im Leitlinienreport der 4. Auflage dargestellt [1] (abrufbar unter: www.leitlinien.de/asthma). Für die Aktualisierung der NVL Asthma zur Version 5 wurden alle in der NVL dargestellten Leitlinien auf ihre Aktualität geprüft. Ergaben sich inhaltliche Anpassungen aus den Leitlinien, wurde dies mit der Leitliniengruppe besprochen und potenzielle Konsequenzen für die NVL festgelegt (z.B. Anpassung der Sauerstoffzielwerte analog der aktualisierten S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen [14]).
- Themenübergreifende systematische Recherche
 - Für die gesamte NVL Asthma erfolgte eine themenübergreifende Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und HTA-Berichten, die durch das IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), die Cochrane Collaboration, das National Institute for Health and Care Excellence (NICE), oder ggf. durch die Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) oder andere HTA-Institutionen erstellt wurden.

- Diese Institutionen wurden auf Grund ihrer hohen methodischen Qualität in der Vorgehensweise entsprechend der Anforderungen an systematische Übersichtsarbeiten (SR)/Metaanalysen, ihrer transparenten Berichtsqualität, ihrer wissenschaftlichen Unabhängigkeit und ihres Bezugs zum deutschen bzw. europäischen Versorgungskontext bzw. ihrer weitgehend möglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als primäre Quellen aggregierter Evidenz ausgewählt.

- Systematische Recherchen zu speziellen Fragestellungen

Eine zusätzliche themenspezifische systematische Recherche erfolgte bei Fehlen thematisch passender Übersichtsarbeiten. Systematische Recherchen wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank sowie ggf. in Epistemonikos durchgeführt.

Zu folgenden Themen wurden systematische Recherchen durchgeführt:

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

Die gefundenen Publikationen wurden zweistufig, als Titel/Abstract und im Volltext gesichtet. Die eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien wurden bewertet und die Ergebnisse extrahiert. In den Evidenztabelle wurde die empfehlungsrelevante Evidenz ausführlich dargestellt.

Selektiv recherchierte Arbeiten wurden in Ausnahmen ergänzend für den Hintergrundtext herangezogen, wenn sie aus Sicht der Leitliniengruppe im medizinischen Diskurs von besonderer Bedeutung waren oder auf einzelne praxisrelevante Aspekte eingingen.

- Weitere Quellen

- Für ausgewählte Fragestellungen wurden Veröffentlichungen der European Medicines Agency (EMA) und des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gezielt durchsucht.

LoE/GoR:

- Die in der NVL verwendete Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [5], an dem AWMF-Regelwerk [2].
- Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [4].

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

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

- Seit 2023 werden Empfehlungen jeweils mit dem Datum der Erstellung bzw. der letzten Überarbeitung/Prüfung versehen (siehe Kapitel 11 Gültigkeitsdauer und Aktualisierung). Zudem ist ersichtlich, ob es sich bei der Empfehlung um eine konsensbasierte oder evidenzbasierte Empfehlung handelt

Sonstige methodische Hinweise:

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

Empfehlungen

1.1.1 Definition schweres Asthma | ERWACHSENE

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

- Atemwegsobstruktion: $FEV1 < 80\%$ 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).

Rationale

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

1.1.2 Definition schweres Asthma | KINDER UND JUGENDLICHE

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

4.3 Medikamentöse Stufenschemata

Empfehlung

4-2 | e | modifiziert 2023

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

Abbildung 4: Medikamentöses Stufenschema | ERWACHSENE

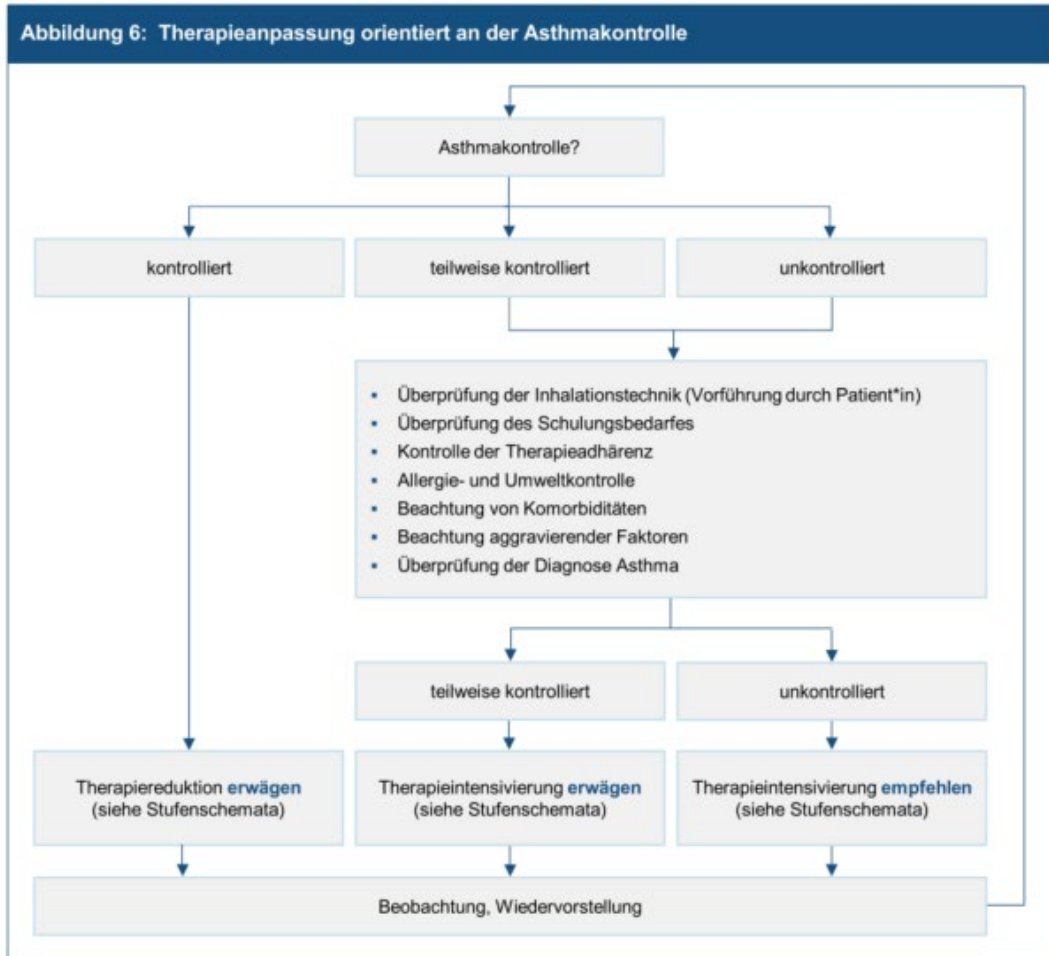
Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
<p>Bedarfstherapie:</p> <p>Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹</p> <p>oder</p> <p>SABA</p> <p><i>Alternative in begründeten Fällen:</i></p> <p>Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA</p>	<p>Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA</p> <p>oder</p> <p>ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹</p> <p><i>Alternative in begründeten Fällen:</i></p> <p>Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA</p>	<p>Langzeittherapie:</p> <p>ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt)</p> <p>oder</p> <p>ICS mitteldosiert</p>	<p>Langzeittherapie:</p> <p>ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt)</p> <p>oder</p> <p>ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA²</p>	<p>Langzeittherapie:</p> <p>ICS in Hochdosis + LABA + LAMA²</p> <p>Vorstellung bei einem/r in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen/in <i>und</i> Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R- oder Anti-TSLP³-Antikörper⁴</p>
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>				
		ICS niedrigdosiert + LAMA ²	ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA	OCS in der Dauertherapie (nur bei fehlender Indikation oder Versagen der Biologika-Therapie)
		oder	oder	
		ICS niedrigdosiert + LTRA	ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA ²	
<p>Zusätzlich Bedarfstherapie:</p> <p>SABA</p> <p>oder</p> <p>Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt</p>				
<p>Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten</p> <p>Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)</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 Hinweise zum Off-Label-Use)</p> <p>¹ Fixkombination (ICS niedrigdosiert + Formoterol) bedarfsorientiert in Stufe 1 und 2 nicht zugelassen. (Stand: Juli 2024)</p> <p>² aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium als Monopräparat für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: Juli 2024)</p> <p>³ Tezepelumab (Biologika-Klasse: Anti-TSLP) als weiterer Antikörper zugelassen; Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus (Stand: Juli 2024)</p> <p>⁴ Siehe Empfehlung 4-34 bzw. wenn ein entsprechender frustraner Therapieversuch dokumentiert ist.</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>				



Abbildung 5: Medikamentöses Stufenschema | KINDER UND JUGENDLICHE

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

4.5 Orientierung der Stufentherapie an der Asthmakontrolle



4.5.1 Therapieintensivierung

Empfehlung	
<p>4-8 k bestätigt 2024 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 Patient*innen); ■ 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>4-9 e bestätigt 2024 Bei unkontrolliertem Asthma soll eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend empfohlen werden.</p>	↑↑
<p>4-10 e bestätigt 2024 Bei teilweise kontrolliertem Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie den Stufenschemata folgend erwogen werden.</p>	↑
<p>4-11 k bestätigt 2024 Nach einer Intensivierung der Langzeittherapie gemäß Stufenschemata soll die Asthmakontrolle innerhalb von drei Monaten überprüft werden.</p>	↑↑

4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE

4.8.4.1 Bevorzugte Therapie in Stufe 4 bei Erwachsenen

Empfehlung	
<p>4-30 ERWACHSENE e bestätigt 2024 Bei Erwachsenen soll in Stufe 4 bevorzugt die Kombination aus einem ICS im mittleren oder hohen Dosisbereich und einem LABA empfohlen werden.</p>	↑↑

Rationale

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

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

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der Evidenz zur Wirksamkeit einer Dreifachfixkombination als moderat (Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium) bzw. niedrig (Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason) ein. Insgesamt zeigten sich konsistent über die in der systematischen Recherche identifizierten Studien kaum Effekte in den priorisierten Endpunkten zu

Gunsten einer festen Dreifach-Kombination gegenüber einer Dreifach-Therapie, welche mit mehreren (verschiedenen) Devices verabreicht wurde. Zudem wurde in keiner der identifizierten Studien die Adhärenz als Endpunkt betrachtet. Die Annahme einer besseren Adhärenz zu Gunsten der fixen Kombination zeigte sich u.a. nicht in einer Verbesserung der Exazerbationsraten oder des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) über 6-12 Monate. Auf Basis der klinischen Einschätzung nimmt die Leitliniengruppe einen Vorteil der Fixkombination beispielsweise bei Patient*innen an, welche Schwierigkeiten beim Umgang mit mehreren Devices haben.

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

Empfehlungsgrundlage

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

Evidenzbeschreibung

Die bevorzugte Therapieoption ist ein mittel- bis hochdosiertes ICS in Kombination mit einem LABA. Eine Subgruppenanalyse des Cochrane-Reviews von Ducharme et al. [45] ergab, dass die Kombinationstherapie aus mitteldosiertem ICS plus LABA der mitteldosierten ICS-Monotherapie hinsichtlich Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erfordern, überlegen war (POR 0,68 (95% KI 0,48; 0,97); $I^2 = 0\%$, 6 RCTs, $n = 1\,076$, Aussagesicherheit moderat). In einer weiteren Subgruppenanalyse des Reviews, in der die hochdosierte ICS-Monotherapie mit der Kombinationstherapie aus hochdosierten ICS plus LABA verglichen wurde, errechnete sich für den gleichen Endpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (POR 0,94 (95% KI 0,58, 1,54); $I^2 = 40\%$, 7 RCTs, $n = 1\,366$, Aussagesicherheit niedrig). [45] Beide Subgruppenanalysen waren nicht nach Altersgruppen differenziert und können daher nur bedingt als Evidenzgrundlage genutzt werden.

Die Subgruppenanalyse eines weiteren Cochrane-Reviews, in der eine Kombination aus einem mitteldosiertem ICS plus LABA mit einer ICS-Monotherapie in höherer Dosierung verglichen wurde, fand keinen signifikanten Unterschied für das Risiko von Exazerbationen, die eine Behandlung mit OCS erforderten [92]. Eine systematische Übersichtsarbeit [107] verglich die Kombinationstherapie von ICS plus LABA mit einer Dreifachkombination aus ICS, LABA und langwirksamen Anticholinergika (LAMA). Exazerbationen, die mit OCS behandelt werden mussten, traten bei Patient*innen, die die Dreifachkombination erhielten, seltener auf (271/1 000 vs. 328/1 000). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (OR 0,76 (95% KI 0,57; 1,02); $I^2 = 1\%$, 2 RCTs, $n = 907$, Aussagesicherheit moderat). Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede im Gruppenvergleich hinsichtlich der Lebensqualität, der schweren unerwünschten Effekte und der Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machten. Die Asthmakontrolle, erhoben mit dem Asthma-Control-Questionnaire (ACQ-9), war zugunsten der Dreifachkombination verbessert (MD -0,13 (95% KI -0,23; -0,02); $I^2 = 0\%$, $n = 907$, 2 RCTs, Aussagesicherheit hoch). Zudem waren jegliche unerwünschte Effekte bei Erhalt der Dreifachkombination seltener (753/1000 vs. 813/1000; OR 0,70 (95% KI 0,52; 0,94); $I^2 = 0\%$, 3 RCTs, $n = 1\,197$, Aussagesicherheit hoch). [107]

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

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

überwiegend geringes Verzerrungsrisiko; aufgrund des open label-Konzepts der Vergleichsintervention ist jedoch die Verblindung von Studienteilnehmenden und Personal mit „hoch“ eingeschätzt worden. Die gewählte Vergleichsintervention aus LAMA/LABA/ICS ist mit der Studienintervention gleichberechtigt und vergleichbar (Aussagesicherheit moderat).

Die ARGON Studie [108] verglich Indacaterol/Glycopyrronium/Mometason in unterschiedlichen ICS-Dosierungen (hoch/mittel) mit Salmeterol/Fluticason (hochdosiert) und Tiotropium. Wurde die ICS-mitteldosierte Dreifach-Fixkombination mit der Kontrollgruppe verglichen, so ergab sich im Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) über 6-12 Monate eine Differenz von -0.038 (LS Mean; 95%KI -0,14; --); n = 871). Für die ICS-hochdosierte Dreifach-Fixkombination zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen von 0.073 (LS Mean (95%KI -0,027; --); n = 888). Die Leitliniengruppe schätzt ein, dass die Studienintervention (neuere Wirkstoffe) unfair überlegen der Vergleichsintervention und daher die Direktheit eingeschränkt ist. Auch zeigte sich in der RoB-Bewertung ein hohes Risiko für Verzerrungen bezüglich der Verblindung von Studienteilnehmenden und Personal - ebenfalls aufgrund des open label-Konzepts der Vergleichsintervention (Aussagesicherheit niedrig).

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

4.8.5 Stufe 4 | KINDER UND JUGENDLICHE

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

Rationale

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

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

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

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

Empfehlungsgrundlage

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

Evidenzbeschreibung

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

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

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

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

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

Ein RCT [111] mit 398 Jugendlichen, die ein mitteldosiertes ICS und mit mindestens einem weiteren Langzeittherapeutikum erhielten, verglich die Anwendung von Tiotropium mit der von Placebo über ein Jahr. Vor Beginn der Studienmedikation mussten die Teilnehmenden das zuvor verordnete LABA absetzen, während ICS mitteldosiert und LTRA beibehalten werden durften. Die Anzahl der Patient*innen, die mindestens eine schwere Asthmaexazerbation im Studienzeitraum aufwiesen, betrug 1,5% in der mit 5 µg Tiotropium, 4% in der mit 2,5 µg und 6,5% in der mit Placebo behandelten Gruppe. Der Anteil der Patient*innen, die eine klinisch relevante Verbesserung im ACQ6 oder ACQ-7-Score aufwies, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war in der Placebogruppe am geringsten (2,5 µg: 63,2%; 5 µg: 62,7%; Placebo: 59,4%). Asthmaexazerbationen und die Verschlechterung des Asthmas wurden als sekundärer Endpunkt und als unerwünschte Wirkung erfasst. [111] Es wird ein Risiko für Reporting Bias gesehen und das Studiendesign hinterfragt, da das Absetzen der zuvor bestehenden Therapie mit LABA bei symptomatischen Patient*innen einer Therapiereduktion entspricht.

Ein RCT [112,113] evaluierte Tiotropium als Zusatztherapie zu mitteldosierten ICS, entweder als Mono- oder Kombinationstherapie mit einem weiteren Langzeittherapeutikum, bei sechs- bis elfjährigen Kindern mit moderatem Asthma über einen Zeitraum von 48 Wochen. Die mittlere Differenz der Lebensqualität, gemessen mit dem Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ(S)) war nach 24 Wochen in der Gruppe der mit 2,5 µg behandelten Patient*innen besser als in der Placebogruppe (MD 0,176 (95% KI 0,035; 0,316), wobei die klinische Relevanz unklar bleibt. Alle weiteren Vergleiche bezüglich der Endpunkte Lebensqualität und ACQ-1A-Score ergaben in der Gesamtauswertung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von Placebo zu den einzelnen Dosierungen. Die Rate unerwünschter Wirkungen (Placebo: 67,9%; 2,5 µg: 63,7%; 5 µg: 60,7%) und schwerer unerwünschter Wirkungen (Placebo: 4,6%; 2,5 µg: 2,2%; 5 µg: 0,7%) war in der Placebogruppe höher als in den Interventionsgruppen. Die Zahl der Asthmaverschlechterungen war in beiden Tiotropium-Gruppen im Vergleich zu Placebo etwas geringer (Placebo: 50,4%; 2,5 µg: 46,7%; 5 µg: 42,2%). Schwere Exazerbationen wurden während des Behandlungszeitraums in allen drei Gruppen ähnlich häufig berichtet (Placebo: 4,6%; 2,5 µg: 5,2%; 5 µg: 5,2%). Zum Zeitpunkt der Recherche zur Vorversion (05/2018) waren die Ergebnisse nur in der Datenbank ClinicalTrials.gov veröffentlicht, eine mittlerweile publizierte Version zeigte ein Potenzial für Verzerrungsrisiken hinsichtlich der Verblindung der Ergebnisevaluation und im Umgang mit fehlenden Daten. [112,113]

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

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

4.8.6 Stufe 5 | ERWACHSENE

4.8.6.1 Therapieprinzipien in Stufe 5 | ERWACHSENE

Erläuterung: Schweres allergisches und schweres eosinophiles Asthma

Schweres Asthma wird in Kapitel 1 Definition und Epidemiologie definiert. Die Leitliniengruppe erachtet auf Basis der eingebrachten Evidenz einen mindestens zweimaligen Nachweis von mehr als 300 Eosinophilen/µl Blut außerhalb von Exazerbationen, gemessen in adäquatem Abstand und ohne Medikation mit systemischen Corticosteroiden für die Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas bei Patient*innen mit schwerem Asthma für notwendig. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Therapie mit inhalativen und systemischen Corticosteroiden die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut verringern kann. Folgende weitere Kriterien unterstützen die Diagnose eosinophiles Asthma: ☐ oft später Krankheitsbeginn, ☐ chronische. Rhinosinusitis mit/ohne Polypen, ☐ oft häufige und OCS-sensitive Exazerbationen, ☐ keine relevante Allergie. Es ist wichtig, das schwere eosinophile Asthma differentialdiagnostisch von einem schweren allergischen Asthma mit Eosinophilie abzugrenzen. Charakteristisch für ein schweres allergisches Asthma ist ein kausaler Zusammenhang zwischen einer allergischen Sensibilisierung und typischen Asthmabeschwerden sowie Exazerbationen. Zur Definition (Eingrenzung/Spezifizierung) des schweren eosinophilen Asthmas wurden zwei von den Autor*innen eingebrachte Kohortenstudien herangezogen [41,116]. Eine dänische Studie [116] mit 4 838 beobachteten Patient*innen ermittelte, dass Patient*innen mit Asthma einen Median von 220 Eosinophilen/µl Blut aufwiesen. Mehr als 290 Eosinophilen/µl Blut

waren mit einem erhöhten Risiko für mittelschwere bis schwere Exazerbationen assoziiert. [116]

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

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

Empfehlung

4-33 | ERWACHSENE | e | bestätigt 2024

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



Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

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

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

Empfehlung

4-34 | ERWACHSENE | k | modifiziert 2024

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



Rationale

Die allgemeinen Prinzipien der Intensivierung der Therapie sind in den Empfehlungen 4-8 bis 4-11 dargestellt. Die Therapie mit monoklonalen Antikörpern in Stufe 5 ist sehr aufwändig und über einen längeren Zeitraum mit hohen Kosten verbunden. Vor diesem Hintergrund erachtet es die Leitliniengruppe als notwendig, dass die in der Empfehlung 4-34 genannte Dreifachkombination mit ICS hochdosiert (siehe

Tabelle 6) über drei Monate evaluiert wird, bevor die Therapie mit monoklonalen Antikörpern initiiert wird. Die Leitliniengruppe nimmt wahr, dass in der Versorgungspraxis die Kombination ICS plus LABA plus LAMA vor einer weiteren Therapieeskalation häufig nicht ausgeschöpft wird. Für die Evidenzbeschreibung bezüglich der Wirksamkeit dieser Dreifachkombination siehe Kapitel 4.8.4 Stufe 4 | ERWACHSENE. Wenn mit dieser optimierten Therapie keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt wird, kann das zusätzlich eingesetzte Medikament – nach Dokumentation dieses stattgefundenen frustranen Therapieversuches - wieder abgesetzt werden und der Patient/die Patientin kann auch mit einer Hochdosis ICS plus LABA einen Therapieversuch mit einem Biologikum starten. Die Kombinationstherapie aus ICS, LABA und LAMA muss also nicht unmittelbar zum Zeitpunkt der Indikationsstellung einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern, sondern in der näheren Vorgeschichte vorgelegen haben. Da einerseits der empfohlene Zeitraum von 3 Monaten konsensbasiert formuliert wurde und andererseits in den Zulassungsstudien - teils unter anderen Einschlusskriterien – die Wirksamkeit von monoklonalen Antikörpern gezeigt wurde, spricht die Leitliniengruppe eine abgeschwächte Empfehlung aus.

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

Rationale

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

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

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

Grundlage und Evidenzbeschreibung

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

In den systematisch identifizierten Studien wurden die Zeitpunkte des Beginns der Steroidreduktion unterschiedlich bestimmt. Der systematische Review von Normansell et al. [122] schloss fünf Primärstudien ein, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab auch in der Steroidreduktionsphase untersuchten. Die zuvor bestehende steroidstabile Phase betrug zwischen 12 und 28 Wochen [122]. Während der Therapie mit Mepolizumab sowie Benralizumab wurde die Reduktion von OCS bereits nach einer vierwöchigen steroidstabilen Phase begonnen [120,126].

4.8.6.2 Übersicht monoklonale Antikörper | ERWACHSENE

Tabelle 9: Biologika | ERWACHSENE

Biologikum	Klinischer Phänotyp	Prädiktion Therapieansprechen	Aktuelle Zulassung für weitere Indikationen
Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> Schweres allergisches Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-38) 	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophile im Blut $\geq 260/\mu\text{l}$ Asthma-Beginn im Kindes- & Jugendalter Allergie-getriggerte Symptome FeNO ≥ 20 ppb 	<ul style="list-style-type: none"> Chronisch spontane Urticaria¹ Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)¹
Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab	<ul style="list-style-type: none"> Schweres eosinophiles Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-39) 	<ul style="list-style-type: none"> Intrinsisches Asthma/ Adult-onset-Asthma Bluteosinophilie/Hypereosinophilie Sehr häufige Exazerbationen 	<p>Mepolizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> schubförmig remittierende oder refraktäre eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)¹ Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)¹ Unzureichend kontrolliertes hypereosinophiles Syndrom (HES)¹
Dupilumab	<ul style="list-style-type: none"> Schweres Asthma: Indikationskriterien erfüllt (vgl. Empfehlung 4-40) 	<ul style="list-style-type: none"> Hohe FeNO-Werte Bluteosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> Moderate bis schwere atopische Dermatitis¹ Eosinophile Ösophagitis (EoE)¹ Schwere chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)¹ Prurigo nodularis (PN)¹
Tezepelumab ²	<ul style="list-style-type: none"> Schweres Asthma 	<ul style="list-style-type: none"> Hohe FeNO-Werte Bluteosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> Bislang keine Zulassung für typische Asthma-Komorbiditäten¹

¹ Stand: Juli 2024

² Langzeitdaten insbesondere zur Sicherheit stehen noch aus


Rationale

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

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

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

4.8.6.3 Omalizumab

Empfehlung	
<p>4-38 ERWACHSENE e bestätigt 2024</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. 	

Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

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

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

Während des Ausschleichens von Corticosteroiden waren Exazerbationen unter Omalizumab seltener als unter Placebo (179/943 vs. 250/792; OR 0,49 (95% KI 0,39; 0,62); $I^2 = 23\%$, 5 RCTs, $n = 1\ 726$, Aussagesicherheit moderat) [122]. Die Daten zur Sicherheit wurden für die steroidstabile und die Ausschleichphase gemeinsam ausgewertet [122]. Schwere unerwünschte Wirkungen waren in der Gruppe der mit Omalizumab behandelten Patient*innen weniger wahrscheinlich (47/1 000 vs. 64/1 000; OR 0,72 (95% KI 0,57; 0,91); $I^2 = 7\%$, 15 RCTs, $n = 5\ 713$, Aussagesicherheit moderat). Hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen und Mortalität ergab sich kein Unterschied. Reaktionen an der Injektionsstelle

waren unter Omalizumab höher (165/1 800 vs. 101/1 777; OR 1,72 (95% KI 1,33; 2,24); $I^2 = 42\%$; 9 RCTs, n = 3 577, Aussagesicherheit moderat). [122]


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

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

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

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

4.8.6.4 Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab

Empfehlung	
<p>4-39 ERWACHSENE e modifiziert 2024</p> <p>Ein Therapieversuch mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab für mindestens vier Monate sollte bei Erwachsenen in Stufe 5 erwogen werden, wenn ein schweres eosinophiles Asthma besteht.</p>	

Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

In der themenübergreifenden systematischen Recherche für die aktuelle Version der NVL wurde eine Aktualisierung des in der 4. Auflage genutzten Cochrane Reviews identifiziert [133]. Dieser beinhaltet auch

alle in der Vorversion systematisch identifizierten Primärstudien. Zwei in der systematischen Recherche für die Vorversion identifizierten RCTs [120,126] betrachteten zudem eine mögliche OCS-Einsparung.

Evidenzbeschreibung

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

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

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

In der frühen Nutzenbewertung bewertete das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Daten für Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab als nicht geeignet, um Aussagen zu einem Zusatznutzen abzuleiten, da die Vergleichstherapie nicht angemessen war [134–138]. Die Beschlüsse des G-BA sind auf dessen Internetseiten einzusehen (Mepolizumab: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/216/>, Reslizumab: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/274/>, Benralizumab: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/347/>).

Sicherheit

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

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

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

unter 18 oder über 75 Jahren, für Schwangere und Stillende sowie für Patient*innen, die gleichzeitig immunsuppressive Medikamente erhalten. [144]

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

Die Aktualisierung der systematischen Recherche für die 4. Auflage der NVL Asthma identifizierte weitere Verlängerungsstudien [146–149], die – bis auf eine Ausnahme [148] – nicht verblindet durchgeführt wurden. Unerwünschte Wirkungen traten unter Gabe von 3,0 mg/kg i.v. bei reslizumabnaiven Patient*innen mit schwerem eosinophilen Asthma etwas häufiger auf als bei reslizumaberfahrenen (75% vs. 67%), wobei die häufigsten Ursachen, z. B. die Verschlechterung des Asthmas und Nasopharyngitis, in beiden Gruppen ähnlich verteilt waren [146]. 15 der 1 051 eingeschlossenen Patient*innen wiesen maligne Erkrankungen auf [146].

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


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

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

Weiterführende Informationen: aktive Rauchende und Patient*innen mit COPD

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

4.8.6.5 Dupilumab

Empfehlung	
<p>4-40 ERWACHSENE e modifiziert 2024</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 (siehe Kapitel 4.8.6.1 Therapieprinzipien in Stufe 5 ERWACHSENE) oder ■ zweimaliger Nachweis einer erhöhten FeNO-Konzentration (> 25 ppb). 	

Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

In der systematischen Recherche zur Vorversion wurden zwei Phase-III-Studien mit randomisiert kontrolliertem Design identifiziert, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Vergleich zu Placebo jeweils als Zusatz zur bisherigen Therapie bei Patient*innen ab 12 Jahren mit unkontrolliertem mittelschwerem bis schwerem Asthma (n = 1 902) [150] bzw. mit schwerem, OCS-abhängigem Asthma (n = 210) [151] untersuchten. In der themenübergreifenden systematischen Recherche zur aktuellen Version konnte ein Cochrane-Review identifiziert werden, der die Therapie von Anti-Interleukin 13 und/oder Anti-Interleukin 4-Antikörper mit Placebo allgemein verglich [152]. In der systematisch durchgeführten Update-Recherche zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab konnte für weitere Sicherheitsaspekte die Extension-Studie zu den bereits identifizierten RCT eingeschlossen werden [153].

Evidenzbeschreibung Die adjustierte jährliche Rate schwerer Exazerbationen war bei der zweiwöchentlichen Anwendung von 200 mg Dupilumab (n = 948) RR 0,523 (95% KI 0,413; 0,662) und 300 mg Dupilumab (n = 954) RR 0,540 (95% KI 0,430; 0,680) jeweils im Vergleich zu Placebo geringer [150]. Aus den prädefinierten Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise, dass die Wirksamkeit ab einer Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/ μ l Blut bzw. ab einem FeNO-Wert von ≥ 25 ppm am größten war [150]. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind im Anhang 15.1 des Leitlinienreports zur Vorversion dokumentiert [1]. Das Verzerrungsrisiko in der Kategorie Reporting bias wird als unklar eingeschätzt. Die prozentuale Reduktion der Dosis von OCS war bei der Anwendung von 300 mg Dupilumab nach 24 Wochen größer als unter Placebo ($-70,1 \pm 4,9\%$ vs. $-41,9 \pm 4,6\%$; LSMD $-28,2$ (95% KI $-40,7$; $-15,8$) n = 210) [151]. Auch in dieser Studie wird das Verzerrungsrisiko in der Kategorie Reporting bias als unklar eingeschätzt. Der Cochrane-Review [152] schloss neben den bereits für die Vorversion identifizierten Phase III-Studien [150,151] zusätzlich zwei Phase IIb-RCTs in die Analyse mit ein. Diese wurden in der systematischen Recherche zur Vorversion ebenfalls identifiziert, jedoch aufgrund iterativen Vorgehens zurückgestellt. In Subgruppenanalysen für die Therapie mit Dupilumab in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation, die einen Krankenhausaufenthalt/Notaufnahme/OCS erfordert, einen Vorteil zugunsten der Therapie mit dem Biologikum. Auch die Asthmakontrolle (gemessen mit dem ACQ) besserte sich leicht unter der Dupilumab-Therapie. Die Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ist leicht eingeschränkt durch die verminderte Direktheit, da keine Differenzierungen zwischen den Altersgruppen (Jugendliche und Erwachsene) vorgenommen wurden.

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

Spezielle Sicherheitsaspekte

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

Die EMA [155,156] beurteilt die Sicherheit von Dupilumab anhand der Phase-II- und Phase-III-Studien. Sie beschreibt systemische Überempfindlichkeitsreaktionen, inklusive Immunogenität, als wichtige

identifizierte Risiken in der Behandlung mit Dupilumab. Ausreichend Daten für die Beurteilung der Sicherheit für schwangere und/oder stillende Frauen liegen derzeit noch nicht vor.

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

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

4.8.6.6 Tezepelumab

Rationale

Die Leitliniengruppe schätzt die Aussagesicherheit der identifizierten Evidenz für die Gruppe der Erwachsenen insgesamt als niedrig ein. Sie sieht auf Basis der Daten kein deutliches OCS-sparendes Potenzial von Tezepelumab (Aussagesicherheit niedrig). Aufgrund des möglichen Vorteils von Tezepelumab gegenüber Placebo hinsichtlich einer Reduktion von Exazerbationen (Aussagesicherheit niedrig) entschließt sie sich dennoch, Tezepelumab als Therapieoptionen in Stufe 5 in das Stufenschema aufzunehmen (Abbildung 4). Auch wenn die Direktheit der Hauptzulassungsstudie eingeschränkt zu beurteilen war (es wurden keine Optimierungsversuche der vorhandenen medikamentösen Therapie unternommen), sieht die Leitliniengruppe die Vergleichsintervention aus pragmatischen Gründen als angemessen an. Nicht alle Patient*innen sprechen gleichermaßen auf LAMA oder LTRA an, daher sieht sie das Fehlen dieser Medikation nicht direkt als Ausschlusskriterium. Demensprechend kann auch aus den vorliegenden Daten nicht sicher beurteilt werden, ob die Vergleichstherapie ausreichend optimiert bzw. angemessen ausgereizt wurde.

Grundlage und Evidenzbeschreibung Aufgrund der EMA-Zulassung im September 2022 erfolgte im Rahmen der Aktualisierung der NVL eine systematische Recherche auf RCT-Ebene zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tezepelumab. Insgesamt konnten 3 Studien identifiziert werden [158–160]. Die NAVIGATOR-Studie [158] ist eine Asthma-Exazerbationsstudie, welche Patient*innen ab 12 Jahren einschloss. Relevantes Einschlusskriterium war u. a., dass die Patient*innen seit mindestens 12 Monaten vor dem Screening mittel- oder hochdosierte ICS (Tagesdosis von ≥ 500 μg Fluticasonpropionat oder Äquivalent) und mindestens ein zusätzliches Kontrollmedikament erhalten haben. Menzies-Gow et al. verglichen die Therapie mit Tezepelumab (210 mg; s.c., alle vier Wochen) mit Placebo. Im Vergleich zu Placebo senkte die Gabe von Tezepelumab in einem Studienzeitraum von 52 Wochen die Rate an Exazerbationen (0,93 vs. 2,1; Rate Ratio, 0,44 (95% KI 0,37; 0,53)). Bei Patient*innen mit einer Eosinophilenzahl von < 300 cells/ μl zu Studienbeginn waren die Unterschiede zwischen den Gruppen etwas geringer (1,02 vs. 1,73; Rate Ratio 0,59 (95% KI 0,46; 0,75)). Häufigkeit und Art unerwünschter Ereignisse unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich. Hinsichtlich der methodischen Qualität (Risk of Bias) besteht ein unklares Risiko für Verzerrungen in den Bereichen „verdeckte Zuteilung“ und „Verblindung der Ergebnisevaluation“ sowie ein hohes Risiko für andere Biasursachen (Baseline Imbalance; Interessenkonflikte/Sponsoring). Die in der Studie beschriebene Vergleichsintervention war eingeschränkt zu beurteilen (eingeschränkte Direktheit): Es fand keine Anpassung bzw. mögliche Eskalation der vorhandenen medikamentösen Therapie während der gesamten Studiendauer statt.

Die SOURCE-Studie [159] untersuchte das OCS-sparende Potenzial von Tezepelumab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient*innen, welche seit mindestens drei Monaten mit hochdosiertem ICS und seit mindestens acht Wochen mit einer optimierten OCS-Therapie vor Studienbeginn behandelt wurden. Tezepelumab (210 mg s.c. alle 4 Wochen für insgesamt 48 Wochen) wurde gegen Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt: einer prozentualen Verringerung der täglichen OCS-Dosis gegenüber dem Ausgangswert ohne Verlust der Asthmakontrolle wurde nicht erreicht und war in der Gesamtpopulation ähnlich (OR 1,28 (95% KI 0,69; 2,35)). Die Bewertung der methodischen Qualität zeigte ein unklares Risiko für Verzerrungen hinsichtlich der „Verblindung der Ergebnisevaluation“ sowie ein hohes Risiko für andere Biasursachen (Baseline Imbalance; Interessenkonflikte/Sponsoring). Die Aussagesicherheit der Evidenz wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt. Gründe hierfür waren u.a. die moderate RoBEinschätzung, die eingeschränkte Präzision (weite Konfidenzintervalle), sowie auch hier die erschwerte Beurteilung der Angemessenheit der Vergleichsintervention.

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

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

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

4.8.6.7 Orale Corticosteroide

Empfehlung

4-41 | ERWACHSENE | k | modifiziert 2024

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



Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

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

4.8.7 Stufe 5 | KINDER UND JUGENDLICHE

Empfehlung	
4-42 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 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.	↑↑
4-43 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung in Stufe 5 erfordert, sollen zu einem pädiatrischen Pneumologen/einer pädiatrischen Pneumologin überwiesen werden.	↑↑
4-44 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 Kinder und Jugendliche sollten vor dem Übergang in Stufe 5 zur erweiterten Diagnostik in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden.	↑
4-45 KINDER UND JUGENDLICHE e bestätigt 2024 Bei Kindern und Jugendlichen sollte vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.	↑

Rationale

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

Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Recherchen und der eigenen klinischen Erfahrung ist es der Leitliniengruppe wichtig, darauf hinzuweisen, dass zunächst die individuell anwendbaren Therapiealternativen der Stufe 4 evaluiert werden, bevor eine Eskalation zur Stufe 5 erfolgt. Daher spricht sie konsensbasiert Empfehlung 4-42 aus. Sicherheitsbedenken bezüglich einer höheren ICS-Dosierung stehen dabei im Vordergrund (siehe Empfehlung 4-26) und begründen den Empfehlungsgrad.

Aufgrund der Schwere der Asthma-Erkrankung und analog zur Empfehlung 4-32 in Stufe 4 empfiehlt die Leitliniengruppe konsensbasiert die Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen/zur pädiatrischen Pneumologin, damit erfahrene Spezialist*innen die weitere Therapie einschätzen und planen können. Um die Wichtigkeit dieser versorgungskordinierenden Maßnahme zu betonen, spricht sie sich in Stufe 5 konsensbasiert für einen starken Empfehlungsgrad aus (siehe Abbildung 5). Kinderpneumologische Zentren ermöglichen eine erweiterte Diagnostik für den Fall, dass die Diagnose verifiziert werden müsste (Empfehlung 4-44). Da diese nicht flächendeckend in Deutschland verfügbar sind, spricht die Leitliniengruppe hierzu konsensbasiert eine abgeschwächte Empfehlung aus (siehe Abbildung 5). Die Leitliniengruppe weist auf die indirekte Evidenz des Kapitels 11.2 Wirksamkeit der pneumologischen Rehabilitation bei Asthma hin und spricht auch für Kinder und Jugendliche eine starke Empfehlung zugunsten der Indikationsprüfung für eine Rehabilitation vor einer medikamentösen Therapieeskalation in Stufe 5 aus (Empfehlung 445). In einer stationären Rehabilitationsmaßnahme kann die Therapieadhärenz der Kinder im Sinne einer kontrollierten Therapie beobachtet und das Verhalten geschult werden. In diesen Maßnahmen sieht die Leitliniengruppe die Chance, eine unnötige Therapieeskalation zu vermeiden (ausführliche Begründung siehe auch Rationale zu Empfehlung 4-33).

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

Empfehlung

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

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



Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

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

Evidenzbeschreibung

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

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

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

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

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

Ein RCT [162] untersuchte die Anwendung von Tiotropium bei 392 Jugendlichen im Vergleich zu Placebo bei einer Studiendauer von 12 Wochen. Die Asthmakontrolle unterschied sich nicht signifikant im Gruppenvergleich. Schwere Asthmaexazerbationen waren in der Gruppe, der mit 5 µg behandelten Patient*innen 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. [162] Das Risiko für Reporting Bias wird als hoch eingeschätzt.

Eine weitere Studie [163] untersuchte 635 Kinder im Alter zwischen sechs und elf Jahren, die zusätzlich über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Tiotropium in der Dosis von 2,5 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%. [163] Limitierend ist das unklare Verzerrungspotenzials bezüglich der Verblindung der Ergebnisevaluation.

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

Empfehlung	
<p>4-47 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 Bevor bei Kindern und Jugendlichen die Eskalation der Therapie zur Stufe 6 erfolgt, soll die Wirksamkeit der verschiedenen möglichen Therapieoptionen der Stufe 5 evaluiert werden.</p>	↑↑
Empfehlung	
<p>4-48 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 Die Indikationsstellung und Initiierung einer Behandlung mit monoklonalen Antikörpern soll bei Kindern und Jugendlichen durch in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrene pädiatrische Pneumolog*innen erfolgen.</p>	↑↑
<p>4-49 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 Kinder und Jugendliche sollen vor dem Übergang in Stufe 6 zur Durchführung der Differentialdiagnostik und Untersuchung auf Komorbiditäten in einem kinderpneumologischen Zentrum mit der Möglichkeit zur invasiven Diagnostik vorgestellt werden.</p>	↑↑
<p>4-50 KINDER UND JUGENDLICHE k bestätigt 2024 Bei Kindern und Jugendlichen soll vor der Behandlung in Stufe 6 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.</p>	↑↑

Empfehlungsgrundlage

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

4.8.8.2 Therapie mit monoklonalen Antikörpern


Empfehlung	
<p>4-51 KINDER UND JUGENDLICHE e modifiziert 2023</p> <p>Ein Therapieversuch mit einem Add-on-Biologikum - vorzugsweise mit Omalizumab oder Dupilumab - für mindestens vier Monate soll bei Kindern ab sechs Jahren sowie Jugendlichen in Stufe 6 empfohlen werden, wenn die Kriterien gemäß Tabelle 10 vorliegen.</p>	

Tabelle 10: Kriterien für die Auswahl eines Add-on-Biologikums bei Kindern und Jugendlichen¹

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

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

¹ Stand: Juli 2024

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


Rationale

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

Empfehlungsgrundlage

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

4.8.8.7 Systemische Corticosteroide

Empfehlung	
<p>4-52 KINDER UND JUGENDLICHE k modifiziert 2024</p> <p>Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden soll bei Kindern und Jugendlichen wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen nicht empfohlen werden, es sei denn, die Asthmakontrolle ist trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Therapieoptionen einschließlich monoklonaler Antikörper (sofern indiziert und wirksam) unzureichend.</p>	

Rationale

Aufgrund der Gefahr für schwere Nebenwirkungen und um potenzielle Schäden durch eine länger andauernde Therapie mit systemischen Corticosteroiden zu vermeiden, spricht die Leitliniengruppe an dieser Stelle konsensbasiert eine starke Negativ-Empfehlung aus. Das gesicherte Wissen bezüglich der Risiken von OCS sowie die in der Wirksamkeit belegten Therapiealternativen begründen den starken Empfehlungsgrad. Die Langzeittherapie mit systemischen Corticosteroiden ist aus diesen Gründen bei Kindern und Jugendlichen in Stufe 6 die letzttrangige Therapiealternative in den umschriebenen Situationen. Die Leitliniengruppe weist explizit auch auf Empfehlung 426 hin, in welcher gezielte Maßnahmen zur Vermeidung bzw. Früherkennung von unerwünschten Wirkungen für Kinder und Jugendliche durch Corticosteroide dargestellt sind.

Empfehlungsgrundlage

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

Global Initiative for Asthma (GINA), 2024 [7].

GINA – Global Initiative for Asthma

Global strategy for asthma management and prevention (2024 update)

Zielsetzung/Fragestellung

The Global Initiative for Asthma (GINA) was established to increase awareness about asthma among healthcare providers, public health authorities and communities, to improve management of asthma, and to help prevent asthma. Every year GINA publishes a strategy report, containing information and recommendations on asthma, based on the latest medical evidence. GINA's aim is for these to be available and used throughout the world. GINA also promotes international collaboration on asthma research.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Updated May 2024. Available from: www.ginasthma.org
- From the period 01/01/2018 to 10/28/2023, the working group screened the titles and abstracts of 350 articles for quality and relevance, and undertook full-text review of 73 publications.

LoE:

Table A. Description of levels of evidence used in this report

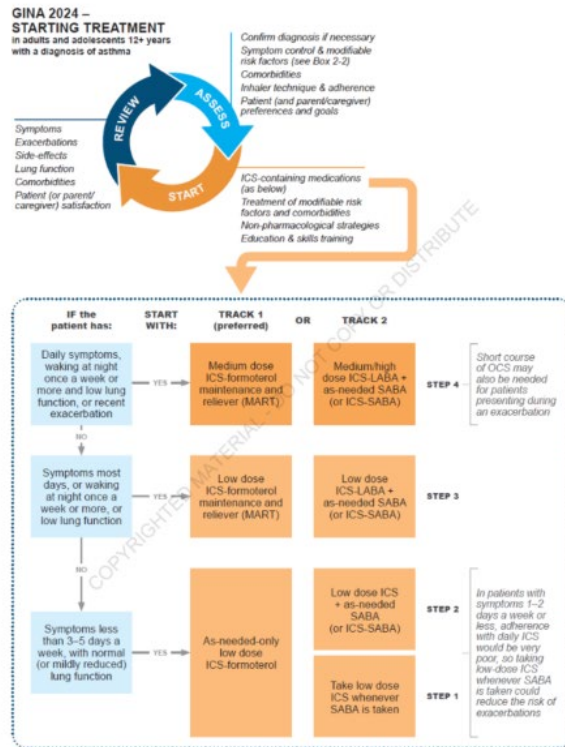
Evidence level	Sources of evidence	Definition
A	Randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews, observational evidence. Rich body of data	Evidence is from endpoints of well-designed RCTs, systematic reviews of relevant studies or observational studies that provide a consistent pattern of findings in the population for which the recommendation is made. Category A requires substantial numbers of studies involving substantial numbers of participants.
B	Randomized controlled trials and systematic reviews. Limited body of data	Evidence is from endpoints of intervention studies that include only a limited number of patients, post hoc or subgroup analysis of RCTs or systematic reviews of such RCTs. In general, Category B applies when few randomized trials exist, they are small in size, they were undertaken in a population that differs from the target population of the recommendation, or the results are somewhat inconsistent.
C	Nonrandomized trials or observational studies	Evidence is from non-randomized trials or observational studies.
D	Panel consensus judgment	This category is used only in cases where the provision of some guidance was deemed valuable but the clinical literature addressing the subject was insufficient to justify placement in one of the other categories. The Panel Consensus is based on clinical experience or knowledge that does not meet the above listed criteria.

GoR

- keine Angabe des GoR.

Empfehlungen

Box 4-5. Flowchart for selecting initial treatment in adults and adolescents with a diagnosis of asthma



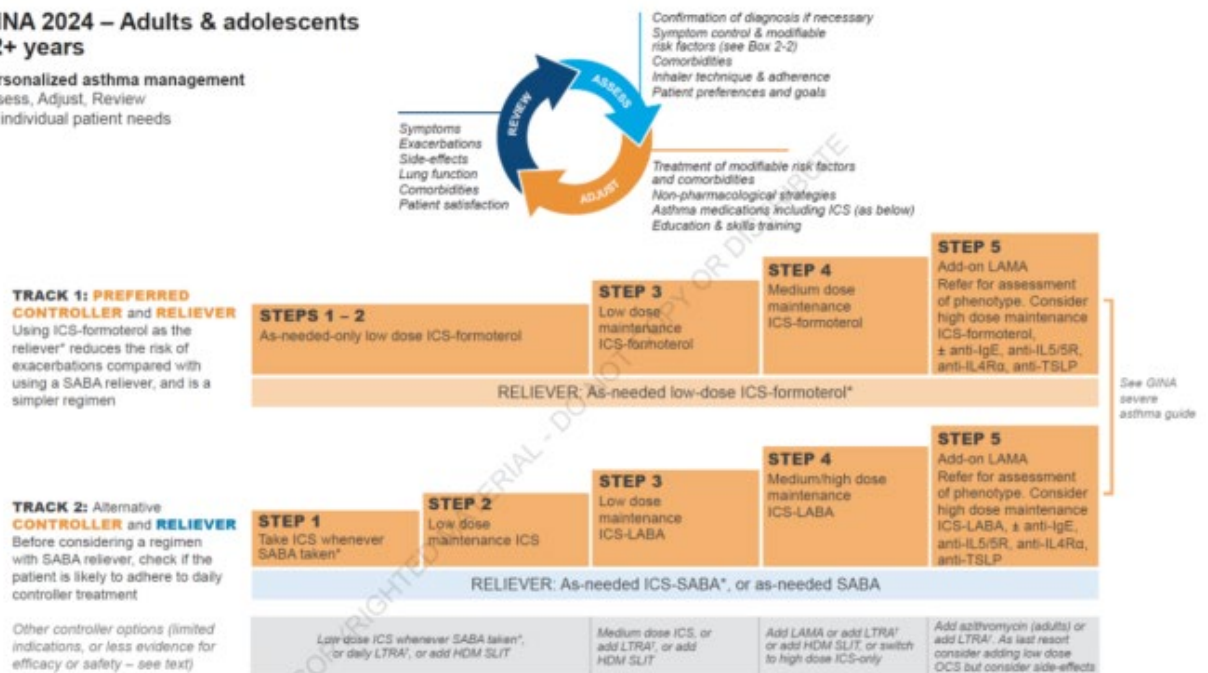
These recommendations are based on evidence, where available, and on consensus. See list of abbreviations (p.11). See Box 4-2 (p.71) for low, medium and high ICS doses for adults and adolescents. See Box 4-6 (p.77), for Track 1 medications and doses.

ASTHMA TREATMENT STEPS IN ADULTS AND ADOLESCENTS

Box 4-6. Personalized management for adults and adolescents to control symptoms and minimize future risk

GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

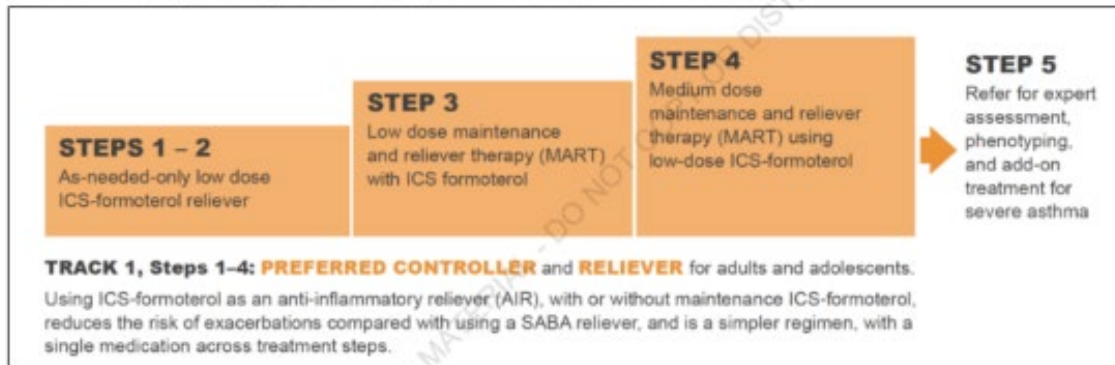


*Anti-inflammatory reliever. †If prescribing LTRA, advise patient/caregiver about risk of neuropsychiatric adverse effects. See list of abbreviations (p.11).

For recommendations about initial asthma treatment in adults and adolescents, see Box 4-4 (p.75) and Box 4-5 (p.76). See Box 4-2 (p.71) for low, medium and high ICS doses for adults and adolescents. See Box 4-8 (p.84) for Track 1 medications and doses.

TRACK 1 (PREFERRED): TREATMENT STEPS 1–4 FOR ADULTS AND ADOLESCENTS USING ICS-FORMOTEROL RELIEVER

Box 4-7. Track 1 (preferred) treatment Steps 1–4 for adults and adolescents



See Box 4-8 (p.84) for details of medications and doses. AIR: anti-inflammatory reliever; ICS: inhaled corticosteroid; MART: maintenance-and-reliever therapy with ICS-formoterol; SABA: short-acting beta₂ agonist

Track 1 (preferred) Step 4 treatment for adults and adolescents: medium-dose ICS-formoterol maintenance-and-reliever therapy (MART)

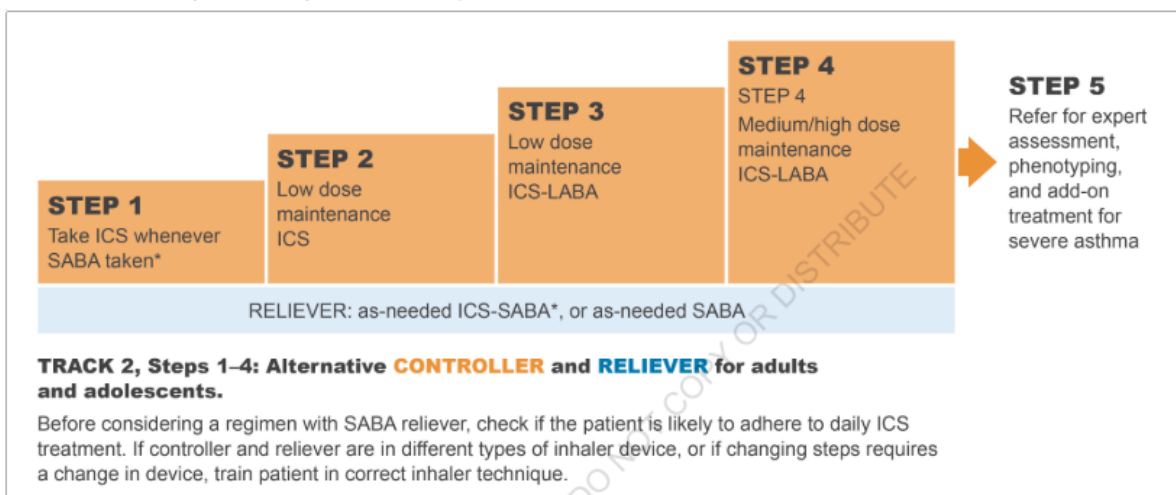
- At a population level, most benefit from ICS is obtained at low dose, but individual ICS responsiveness varies, and some patients whose asthma is uncontrolled on low-dose ICS-LABA despite good adherence and correct inhaler technique may benefit from increasing the maintenance dose to medium, usually by taking twice the number of inhalations (see Box 4-8, p.84). High-dose ICS-formoterol is not recommended in Track 1 Step 4.
- Before stepping up, check for common problems such as incorrect inhaler technique, poor adherence, and environmental exposures, and confirm that the symptoms are due to asthma (Box 2-4, p.47).
- Patients prescribed MART use low-dose ICS-formoterol as needed for symptom relief, and before exercise or allergen exposure if needed.
- For adult and adolescent patients, combination ICS-formoterol as both maintenance-and-reliever treatment (MART) is more effective in reducing exacerbations than the same dose of maintenance ICS-LABA or higher doses of ICS318 or ICSLABA224 (Evidence A). The greatest reduction in risk was seen in patients with a history of severe exacerbations,²²⁴ but MART was also significantly more effective than conventional best practice with as-needed SABA in open-label studies in which patients were not selected for greater exacerbation risk.²²⁶
- In Step 4, the MART regimen can be prescribed with medium-dose maintenance budesonide-formoterol or beclometasone-formoterol treatment, by increasing the maintenance dose of low-dose ICS-formoterol to 2 inhalations twice-daily. The reliever remains 1 inhalation of low-dose ICS-formoterol as needed.
- The usual dose for MART with budesonide-formoterol is 200/6 mcg metered dose (160/4.5 mcg delivered dose) and the usual dose for MART with beclometasone-formoterol is 100/6 mcg metered dose (delivered dose 84.6/5 mcg for pMDI and 81.9/5 mcg for DPI). For Step 4, each of these combinations is prescribed as two inhalations twice-daily plus one inhalation whenever needed for symptom relief.
- As in Step 3, the maximum recommended total dose of budesonide-formoterol in a single day (total of maintenance-and-reliever doses) gives 72 mcg metered dose (54 mcg

delivered dose) of formoterol, with extensive evidence from large studies for its safety^{306,322,323} and efficacy^{224,226} up to this dose in a single day. Based on this evidence, GINA suggests that the same maximum total dose of formoterol in a single day should also apply for MART with beclometasone-formoterol (maximum total 12 inhalations, total metered dose 72 mcg). Most patients need far fewer doses than this.

- For practice points, see information for GINA Step 3 and an article for clinicians.³¹³ For a summary of medications and doses, see Box 4-8 (p.84).

TRACK 2 (ALTERNATIVE): TREATMENT STEPS 1–4 FOR ADULTS AND ADOLESCENTS USING SABA RELIEVER

Box 4-9. Track 2 (alternative) treatment Steps 1–4 for adults and adolescents



*Anti-inflammatory reliever therapy (AIR); ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta₂ agonist; SABA: short-acting beta₂ agonist. Step 1: can be implemented with separate ICS and SABA inhalers, or with combination ICS-SABA inhaler

Track 2 (alternative) Step 4 treatment for adults and adolescents: medium or high-dose ICS-LABA plus as-needed SABA or plus as-needed ICS-SABA

- Maintenance medium- or high-dose ICS-LABA plus as-needed SABA: This is an alternative approach if MART is not possible, or if a patient's asthma is stable with good adherence and no exacerbations on their current therapy. As above, individual ICS responsiveness varies, and some patients whose asthma is uncontrolled or who have frequent exacerbations on low-dose ICS-LABA despite good adherence and correct inhaler technique may benefit from maintenance medium-dose ICS-LABA (Evidence B)³⁴⁴ plus as-needed SABA, if MART is not available. However, before prescribing a regimen with SABA reliever, consider whether the patient is likely to be adherent with their ICS-containing treatment, as otherwise they will be at higher risk of exacerbations. Occasionally, high-dose ICS-LABA may be needed.

Maintenance ICS-LABA plus as-needed combination ICS-SABA (≥18 years)

- Population
 - In the double-blind MANDALA study,³⁴³ the population relevant to Step 4 recommendations comprised patients with poor asthma control and a history of severe exacerbations who were taking maintenance medium-dose ICS-LABA or high-dose ICS.
- Evidence
 - In the sub-population of patients who were taking maintenance medium-dose ICS-LABA or high-dose ICS (Step 4 treatment), there was no significant increase in time to first severe exacerbation with as-needed budesonide-salbutamol (albuterol) 2 inhalations of 100/200 mcg metered dose (80/90 mcg delivered dose), compared

with as-needed salbutamol (hazard ratio 0.81; CI 0.61–1.07). More studies in this population are needed.

- Other considerations
 - There are no head-to-head comparisons between this regimen and ICS-formoterol MART, both of which include an antiinflammatory reliever. However, as ICS-SABA is not recommended for regular use, and its use as the reliever in Steps 3–5 requires the patient to have different maintenance and reliever inhalers, this regimen is more complex for patients than GINA Track 1 with ICS-formoterol in which the same medication is used for both maintenance and reliever doses.
- Practice points
 - A maximum number of 6 as-needed doses (each 2 puffs of 100/100 mcg budesonide-salbutamol [80/90 mcg delivered dose]) can be taken in a day. It is essential to educate patients about the different purpose of their maintenance and reliever inhalers, and to train them in correct inhaler technique with both devices if they are different; this also applies to SABA relievers.

OTHER STEP 1–4 TREATMENTS IN ADULTS AND ADOLESCENTS (TRACKS 1 AND 2)

- These options are shown at the bottom of the main treatment figure (Box 4-6, p.77). They have limited indications, or less evidence for efficacy of safety, than the medications shown in the two treatment tracks.
- Long-acting muscarinic antagonists: LAMAs may be considered as add-on therapy in a separate inhaler for patients aged ≥ 6 years (tiotropium), or in a combination ('triple') inhaler for patients aged ≥ 18 years (beclometasone-formoterolglycopyrronium; fluticasone furoate-vilanterol-umeclidinium; mometasone-indacaterol-glycopyrronium) if asthma is persistently uncontrolled despite medium or high-dose ICS-LABA. Adding a LAMA to medium or high-dose ICS-LABA modestly improved lung function (Evidence A)^{296,352-356} but with no difference in symptoms. In some studies, adding LAMA to ICS-LABA modestly reduced exacerbations, compared with some medium- or high-dose ICS-LABA comparators.^{296,353,356} In meta-analyses, there was a 17% reduction in risk of severe exacerbations with addition of LAMA to medium- or high-dose ICS-LABA; subgroup analysis suggested that this benefit was mainly in patients with a history of exacerbations in the previous year.^{357,358} However, for patients experiencing exacerbations despite low-dose ICS-LABA, the ICS dose should be increased to at least medium, or treatment switched to maintenance-and-reliever therapy with ICS-formoterol, before considering adding a LAMA. In one study, the severe exacerbation rate was lower in patients receiving high-dose fluticasone furoate-vilanterol (ICS-LABA) than with low- to medium-dose fluticasone furoate-vilanterol-umeclidinium (ICS-LABA-LAMA).³⁵⁴ For patients prescribed an ICS-LABA-LAMA with a non-formoterol LABA, the appropriate reliever is SABA or ICS-SABA. In Step 4, there is insufficient evidence to support ICS-LAMA over low- or medium-dose ICS-LABA combination; all studies were with ICS and tiotropium in separate inhalers.³⁵² In one analysis, response to adding LAMA to medium-dose ICS, as assessed by FEV₁, ACQ, and exacerbations, was not modified by baseline demographics, body-mass index, FEV₁, FEV₁ responsiveness, or smoking status (past smoking versus never).³⁵⁹ Allergen immunotherapy (see p.104): Consider adding sublingual allergen immunotherapy (SLIT) for adult patients with sensitization to house dust mite, with suboptimally controlled asthma despite low- to high-dose ICS, but only if FEV₁ is $>70\%$ predicted.^{345,346}
- Other options: For medium- or high-dose budesonide, efficacy may be improved with dosing four times daily (Evidence B),^{360,361} but adherence may be an issue. For other

ICS, twice-daily dosing is appropriate (Evidence D). Other options for adults or adolescents that can be added to a medium or high-dose ICS, but that are less efficacious than adding LABA, include LTRA (Evidence A),³⁶²⁻³⁶⁶ or low-dose sustained-release theophylline (Evidence B),³⁶⁷ but neither of these has been compared with maintenance-and-reliever therapy with ICS-formoterol. Note the concern about potential neuropsychiatric adverse effects with montelukast.²⁹⁵

STEP 5 (TRACKS 1 AND 2) IN ADULTS AND ADOLESCENTS

- Preferred treatment at Step 5 in adults and adolescents: refer for expert assessment, phenotyping, and add-on therapy (for more details, see Section 8, p.139)
- Patients of any age with persistent symptoms or exacerbations despite correct inhaler technique and good adherence with Step 4 treatment, and in whom other controller options have been considered, should be referred to a specialist with expertise in investigation and management of severe asthma, if available (Evidence D).¹⁷⁵
- In severe asthma, as in mild–moderate asthma,³⁶⁸ participants in randomized controlled trials may not be representative of patients seen in clinical practice. For example, a registry study found that over 80% of patients with severe asthma would have been excluded from major regulatory studies evaluating biologic therapy.³⁶⁹ Recommendations from the GINA Short Guide and decision tree on Diagnosis and Management of difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients are included in Section 8 (p.139). These recommendations emphasize the importance of first optimizing existing therapy and treating modifiable risk factors and comorbidities (see Box 8-2, p.142). If the patient still has uncontrolled symptoms and/or exacerbations, additional treatment options that may be considered may include the following (always check local eligibility and payer criteria).
- Combination high-dose ICS-LABA
 - Combination high-dose ICS-LABA may be considered in adults and adolescents, but for most patients, the increase in ICS dose generally provides little additional benefit (Evidence A),^{160,166,350} and there is an increased risk of side-effects, including adrenal suppression.³⁷⁰
 - A high dose is recommended only on a trial basis for 3–6 months when good asthma control cannot be achieved with medium dose maintenance-and-reliever therapy (MART) with ICS-formoterol or mediumdose ICS plus LABA and/or a third controller (e.g., LTRA or sustained-release theophylline with a SABA reliever (Evidence B).^{365,367} Note safety concerns with montelukast.²⁹⁵
- Maintenance-and-reliever therapy (MART) with ICS-formoterol
 - If a patient treated with medium-dose MART requires addition of biologic therapy, it is not logical to switch them from MART to conventional ICS-LABA plus as-needed SABA, as this may increase the risk of exacerbations. There is little evidence about initiating MART in patients receiving add-on treatment such as LAMA or biologic therapy.¹⁵ However, in one study,¹⁵ patients with severe eosinophilic asthma that was well controlled on benralizumab and high-dose ICS-LABA were randomized to budesonide-formoterol, either as high dose maintenance plus as-needed SABA, or as medium-dose MART with subsequent 8-weekly options for down-titration. Asthma remained stable after the switch from high-dose ICSformoterol to medium-dose MART, supporting the safety of MART in this population on Step 5 treatment. Most patients randomized to MART were able to further reduce their ICS-formoterol dose, but there was an increase in FeNO and decrease in FEV1 in those who stepped down

to as-needed-only ICS-formoterol,¹⁵ suggesting that maintenance doses of ICS-formoterol should not be stopped.

- Add-on long-acting muscarinic antagonists
 - Add-on long-acting muscarinic antagonists (LAMA) can be prescribed in a separate inhaler (tiotropium), or in a combination ('triple') inhaler for patients aged ≥ 18 years (beclometasone-formoterol-glycopyrronium; fluticasone furoatevilanterol-umeclidinium; mometasone-indacaterol-glycopyrronium) if asthma is not well controlled with medium or high-dose ICS-LABA. Adding LAMA to ICS-LABA modestly improves lung function (Evidence A),^{296,352-355,357,359,371} but not quality of life, with no clinically important change in symptoms.^{357,358} Some studies showed a reduction in exacerbation risk; in meta-analyses, overall, there was a 17% reduction in risk of severe exacerbations requiring oral corticosteroids (Evidence A),^{296,352,353,356,357,371} with subgroup analysis suggesting that this benefit was primarily in patients with a history of exacerbations in the previous year.³⁵⁸ For patients with exacerbations despite ICS-LABA, it is essential that sufficient ICS is given (i.e., at least medium-dose ICS-LABA) before considering adding a LAMA. For patients prescribed an ICS-LABA/LAMA with a non-formoterol LABA, the appropriate reliever is SABA or ICS-SABA; patients prescribed ICS-formoterol/LAMA can continue ICS-formoterol reliever.
- Azithromycin
 - Add-on azithromycin (three times a week) can be considered after specialist referral for adult patients with persistent symptomatic asthma despite high-dose ICS-LABA. Before considering add-on azithromycin, sputum should be checked for atypical mycobacteria, ECG should be checked for long QTc (and re-checked after a month on treatment), and the risk of increasing antimicrobial resistance should be considered.³⁷² Diarrhea is more common with azithromycin 500 mg 3 times per week.³⁷³ Treatment for at least 6 months is suggested, as a clear benefit was not seen by 3 months in the clinical trials.^{373,374} The evidence for this recommendation includes a meta-analysis of two clinical trials^{373,374} in adults with persistent asthma symptoms that found reduced asthma exacerbations among those taking medium or high-dose ICS/LABA who had either an eosinophilic or non-eosinophilic profile and in those taking high-dose ICS-LABA (Evidence B).³⁷⁵ The option of add-on azithromycin for adults is recommended only after specialist consultation because of the potential for development of antibiotic resistance at the patient or population level.³⁷³
- Add-on biologic therapy

Options recommended by GINA for patients with uncontrolled severe asthma despite optimized maximal therapy (see more details in Section 8, p.139) include:

 - Add-on anti-immunoglobulin E (anti-IgE) (subcutaneous (SC) omalizumab) for patients aged ≥ 6 years with severe allergic asthma (Evidence A)^{376,377}
 - Add-on anti-interleukin-5/5R α (SC mepolizumab for ages ≥ 6 years, SC benralizumab for ages ≥ 12 years, or IV reslizumab for ages ≥ 18 years) for patients with severe eosinophilic asthma (Evidence A).³⁷⁷⁻³⁸²
 - Add-on anti-interleukin-4R α (SC dupilumab) for patients aged ≥ 6 years with severe eosinophilic/Type 2 asthma, or those requiring treatment with maintenance OCS (Evidence A)^{377,383-386}
 - Add-on anti-thymic stromal lymphopoietin (anti-TSLP) (SC tezepelumab) for patients aged ≥ 12 years with severe asthma (Evidence A).³⁸⁷⁻³⁸⁹
- Sputum-guided treatment
 - For adults with persisting symptoms and/or exacerbations despite high-dose ICS or ICS-LABA, treatment may be adjusted based on eosinophilia ($>3\%$) in induced

sputum. In severe asthma, this strategy leads to reduced exacerbations and/or lower doses of ICS (Evidence A),³⁹⁰ but few clinicians currently have access to routine sputum testing.

- Bronchial thermoplasty
 - Add-on treatment with bronchial thermoplasty may be considered for some adult patients with severe asthma (Evidence B).^{175,391} Evidence is limited and in selected patients (see Bronchial thermoplasty, p.106). The long-term effects compared with control patients, including for lung function, are not known.
- Oral corticosteroids
 - As a last resort, add-on low-dose OCS (≤ 7.5 mg/day prednisone equivalent) may be considered for some adults with severe asthma (Evidence D),¹⁷⁵ but maintenance OCS is often associated with substantial cumulative side effects (Evidence A).^{225,392-394} It should only be considered for adults with poor symptom control and/or frequent exacerbations despite good inhaler technique and adherence with Step 5 treatment, and after exclusion of other contributory factors and trial of other add-on treatments including biologics where available and affordable. Patients should be counseled about potential side-effects.^{393,394} They should be assessed and monitored for risk of adrenal suppression and corticosteroid induced osteoporosis, and those expected to be treated for ≥ 3 months should be provided with relevant lifestyle counseling and prescription of therapy for prevention of osteoporosis and fragility fractures (where appropriate).³⁹⁵
- NON-RECOMMENDED BRONCHODILATORS
- Anticholinergic agents in the absence of ICS: In adults, inhaled short-acting muscarinic antagonists (SAMA) like ipratropium are potential alternatives to SABA for routine relief of asthma symptoms; however, these agents have a slower onset of action than inhaled SABA. Like SABAs (p.87) they should not be used without ICS. Use of long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma without concomitant ICS is associated with an increased risk of severe exacerbations.³⁹⁶
- Oral bronchodilators: Oral SABA and theophylline have a higher risk of side-effects and are not recommended. For clinicians in regions without access to inhaled therapies, advice on minimizing the frequency and dose of these oral medications has been provided elsewhere.²⁷ No long-term safety studies have been performed to assess the risk of severe exacerbations associated with oral SABA or theophylline use in patients not also taking ICS.
- Formoterol without ICS: The rapid-onset LABA, formoterol, is as effective as SABA as a reliever medication in adults and children,³⁹⁷ and reduces the risk of severe exacerbations by 15–45%, compared with as-needed SABA,^{323,398,399} but use of regular or frequent LABA without ICS is strongly discouraged because of the risk of exacerbations (Evidence A).^{151,400}

Referenzen aus Leitlinien:

160. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
166. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418
175. 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: 343-373.
350. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223-225.
295. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. 3-4-2020 FDA Drug Safety Communication. FDA; 2020 [updated 13 March 2020; cited 2024 April]. Available from:

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>.

365. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-585.

368. Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007; 62: 219-223.

369. Brown T, Jones T, Gove K, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J* 2018; 52: 1801444.

370. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2171-218

British Thoracic Society National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2024 [3,4].

Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN)

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing, monitoring and managing asthma in adults, young people and children. It aims to improve the accuracy of diagnosis, help people to control their asthma and reduce the risk of asthma attacks. It does not cover managing severe asthma or acute asthma attacks.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Inception to 28 Dec 2023
- Last reviewed: 27 November 2024
- It updates and replaces NICE guideline 80 (published November 2017) and parts of BTS/SIGN British guideline SIGN 158 (published July 2019). It also updates and replaces NICE technology appraisal guidance 10, 38,131 and 138, and NICE diagnostics guidance 12.
- Next review: This guidance will be reviewed if there is new evidence that is likely to change the recommendations.

LoE/GoR:

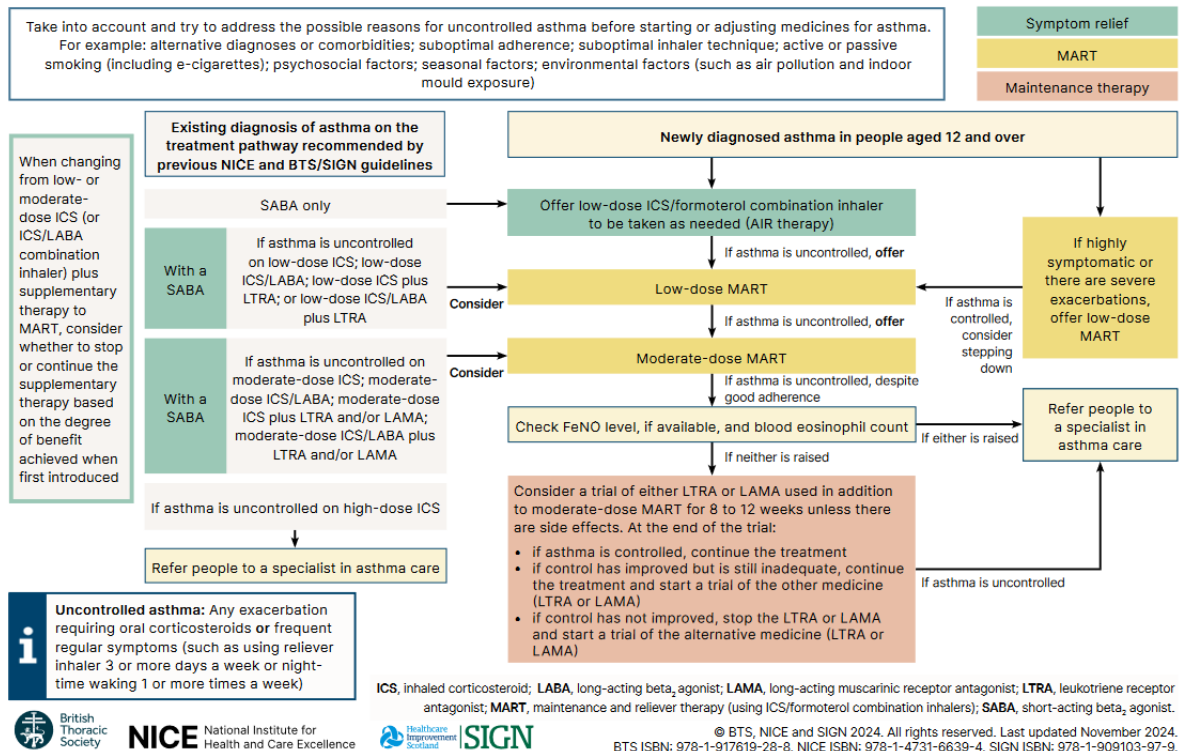
Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Empfehlungen

Algorithm C: Pharmacological management of asthma in people aged 12 years and over BTS, NICE and SIGN guideline on asthma



Uncontrolled asthma

- A term used when asthma is having an impact on a person's lifestyle, or is restricting their normal activities, because of symptoms such as coughing, wheezing, shortness of breath and chest tightness. Uncontrolled asthma can include one or both of:
 - any asthma exacerbation needing treatment with oral corticosteroids
 - frequent regular symptoms such as: — needing a reliever inhaler 3 or more days per week, or — having 1 or more nights per week when asthma causes night-time waking.

1.7 Pharmacological management in people aged 12 and over

For guidance on dose ranges of inhaled corticosteroids see inhaled corticosteroid doses for the BTS, NICE and SIGN asthma guideline.

- 1.7.3: Offer low-dose MART to people aged 12 and over with asthma that is not controlled on a low-dose ICS/formoterol combination inhaler used only as needed. [BTS/NICE/SIGN 2024]

- 1.7.4: Offer moderate-dose MART to people aged 12 and over with asthma that is not controlled on low-dose MART. [BTS/NICE/SIGN 2024]
- 1.7.5: For people aged 12 and over with asthma that is not controlled on moderate-dose MART despite good adherence:
 - Check the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) level if available, and the blood eosinophil count. If either of these is raised, refer to a specialist in asthma care.
 - If neither FeNO or eosinophil count is raised, consider a trial of either a leukotriene receptor antagonist (LTRA) or a long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA) used in addition to moderate-dose MART. Give the medicine for a trial period of 8 to 12 weeks unless there are side effects. At the end of the trial:
 - if asthma is controlled, continue the treatment
 - if control has improved but is still inadequate, continue the treatment and start a trial of the other medicine (LTRA or LAMA)
 - if control has not improved, stop the LTRA or LAMA and start a trial of the alternative medicine (LTRA or LAMA). [BTS/NICE/SIGN 2024]

November 2024: Follow the MHRA safety advice on the risk of neuropsychiatric reactions in people taking montelukast.

- 1.7.6: Refer people to a specialist in asthma care when asthma is not controlled despite treatment with moderate-dose MART, and trials of an LTRA and a LAMA. (See the Accelerated Access Collaborative consensus pathway on the management of uncontrolled asthma in adults.) [BTS/NICE/SIGN 2024]

Transferring people aged 12 and over from other treatment pathways

These recommendations are for people with uncontrolled asthma who are on the treatment pathway recommended by previous NICE and BTS/SIGN guidelines.

- 1.7.7: Change treatment for people with confirmed asthma who are currently using a short-acting beta2 agonist (SABA) only to a low-dose ICS/formoterol combination inhaler used as needed (as-needed AIR therapy). [BTS/NICE/SIGN 2024]
- 1.7.8: Consider changing treatment to low-dose MART for people with asthma that is not controlled on:
 - regular low-dose ICS plus SABA as needed
 - regular low-dose ICS/LABA (long-acting beta2 plus SABA as needed agonist) combination inhaler
 - regular low-dose ICS and supplementary therapy (LTRA) plus SABA as needed.
 - regular low-dose ICS/LABA combination inhaler and supplementary therapy (LTRA) plus SABA as needed. [BTS/NICE/SIGN 2024]
- 1.7.9: Consider changing treatment to moderate-dose MART for people with asthma that is not controlled on:
 - regular moderate-dose ICS plus SABA as needed
 - regular moderate-dose ICS/LABA combination inhaler plus SABA as needed
 - regular moderate-dose ICS and supplementary therapy (LTRA or LAMA, or both) plus SABA as needed
 - regular moderate-dose ICS/LABA combination inhaler and supplementary therapy (LTRA or LAMA, or both) plus SABA as needed. [BTS/NICE/SIGN 2024]
- 1.7.10: When changing from low- or moderate-dose ICS (or ICS/LABA combination inhaler) plus supplementary therapy to MART, consider whether to stop or continue the

supplementary therapy based on the degree of benefit achieved when first introduced. [BTS/NICE/SIGN 2024]

- 1.7.11: Refer people with asthma that is not controlled on treatment containing a high dose of ICS to a specialist in asthma care. [BTS/NICE/SIGN 2024]

SIGN, 2019 [11].

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) in Kooperation mit British Thoracic Society
British guideline on the management of asthma

Zielsetzung/Fragestellung

Asthma is a common condition which produces a significant workload for general practice, hospital outpatient clinics and inpatient services. It is clear that much of this morbidity relates to poor management, particularly around the use of preventative medicine.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Updating the evidence: Between 2004 and 2012 sections within the guideline were updated annually. Subsequent updates took place in 2014, 2016 and 2019. All updates were published on the BTS and SIGN websites. A list of the key questions addressed in this update is given in Annex 1. Any updates to the guideline in the period between scheduled updates will be noted on the SIGN and BTS websites. This edition of the guideline was issued in 2024 as part of a new asthma pathway.
- A summary of the search histories for each section is given in Annex 2. It is hoped that this asthma guideline continues to serve as a basis for high quality management of both acute and chronic asthma and a stimulus for research into areas of management for which there is little evidence (see section 16.2).

LoE/GoE:

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS

LEVELS OF EVIDENCE

1 ^{**}	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
2 ^{**}	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GRADES OF RECOMMENDATION

Note: The grade of recommendation relates to the strength of the supporting evidence on which the evidence is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.

- A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{**}, and directly applicable to the target population; *or*
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1⁺, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2^{**}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or*
Extrapolated evidence from studies rated as 1^{**} or 1⁺
- C** A body of evidence including studies rated as 2⁺, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or*
Extrapolated evidence from studies rated as 2^{**}
- D** Evidence level 3 or 4; *or*
Extrapolated evidence from studies rated as 2⁺

GOOD-PRACTICE POINTS

- ✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.

Sonstige methodische Hinweise

- www.nice.org.uk/guidance/ng245

Empfehlungen

Key recommendations:

2.7 Acute asthma

2.7.1 Adults

D

Refer to hospital any patients with features of acute severe or life-threatening asthma.

C

Give controlled supplementary oxygen to all hypoxaemic patients with acute severe asthma titrated to maintain an SpO₂ level of 94–98%. Do not delay oxygen administration in the absence of pulse oximetry but commence monitoring of SaO₂ as soon as it becomes available.

A

Use high-dose inhaled β_2 agonists as first-line agents in patients with acute asthma and administer as early as possible. Reserve intravenous β_2 agonists for those patients in whom inhaled therapy cannot be used reliably.

A

Give steroids in adequate doses to all patients with an acute asthma attack.

2.7.3 All patients

✓

It is essential that the patient's primary care practice is informed within 24 hours of discharge from the emergency department or hospital following an asthma attack. Ideally this communication should be directly with a named individual responsible for asthma care within the practice.

2.8 Difficult asthma

D

Patients with difficult asthma should be systematically evaluated, including:

- confirmation of the diagnosis of asthma, and
- identification of the mechanism of persisting symptoms and assessment of adherence to therapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2024) am 18.12.2024

#	Suchschritt
1	[mh Asthma]
2	asthma*:ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Dec 2019 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien iund systematische Reviews in PubMed am 18.12.2024

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Asthma[mh]
2	asthma*[ti]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews
7	„Asthma/therapy“[mh]
8	(#2) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
9	#7 OR #8
10	(#9) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab])

#	Suchschritt
	OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(#10) AND ("2019/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
14	(#13) NOT (#6)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.12.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC, et al.** Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150(5):1097-1105.e12.
2. **Amegadzie JE, Gorgui J, Acheampong L, Gamble JM, Farrell J, Gao Z.** Comparative safety and effectiveness of inhaled bronchodilators and corticosteroids for treating asthma-COPD overlap: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2021;58(3):344-359.
3. **British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management; a national clinical guideline [online]. London (GBR): NICE; 2024. [Zugriff: 18.12.2024]. (NICE guideline; NG245). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-bts-nice-sign-pdf-66143958279109>.
4. **British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management; a national clinical guideline. Evidence reviews for drug combinations and sequencing for asthma management; evidence review Q [online]. London (GBR): NICE; 2024. [Zugriff: 18.12.2024]. (NICE guideline; NG245). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/evidence/q-drug-combinations-and-sequencing-for-asthma-management-pdf-488093282396>.
5. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Langfassung, Version 5 [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2024. [Zugriff: 18.12.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/pdf/asthma-vers5-lang.pdf>.
6. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; Leitlinienreport, Version 5 [online]. AWMF-Registernummer nvl-002. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2024. [Zugriff: 18.12.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma/leitlinienreport/asthma-vers5-0-llr.pdf>.
7. **Global Initiative for Asthma (GINA).** Global strategy for asthma management and prevention [online]. Fontana (USA): GINA; 2024. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
8. **Kim H, Kim MG, Kim SR, Lee JH, Byun Y, Park J, et al.** Comparative efficacy of biologics for patients with inadequately controlled asthma: a network meta-analysis. *World Allergy Organ J* 2024;17(7):100934.
9. **Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K.** Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev* 2024;33(172).
10. **Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, et al.** Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022;25(1):679-690.

11. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), British Thoracic Society.** British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline [online]. Revised edition published 11.2024. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 18.12.2024]. (SIGN publication; Band 158). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/2269/sign-158-2024-update-final.pdf>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-308

Verfasser	
Name der Institutionen	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e.V. (DGAKI)
Datum der Erstellung	27. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide und eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die oben genannte Indikation entspricht der Therapie-Stufe 5 für Erwachsene bzw. den Therapie-Stufen 5 und 6 für Jugendliche gemäß Fachärztlicher Asthma-Leitlinie 2023 (1) und NVL Asthma 2024 (2). Dies entspricht auch der Versorgungspraxis in Deutschland. Die Evidenz für diese Empfehlungen ist in der Fachärztlicher Asthma-Leitlinie 2023 (1) und in der NVL Asthma 2024 (2) hinterlegt und kann dort nachgelesen werden.
Die Empfehlungen in Therapie-Stufe 5 bei Erwachsenen sind unter anderem in der Fachärztlichen Asthma-Leitlinie 2023 (1) niedergelegt, dies entspricht auch der Auffassung der Fachgesellschaften: „Asthmapatienten mit persistierenden Symptomen und Exazerbationen unter einer Stufe-4-Therapie trotz adäquater Therapietreue und korrekter Inhalationstechnik sollen eine Evaluation durch eine Pneumologin bzw. einen Pneumologen und additive Therapieoptionen auf der Grundlage einer fixen ICS/LABA-Kombination empfohlen werden. Empfohlen wird bei ungenügender Asthma-Kontrolle trotz Behandlung mit ICS ($\geq 800 \mu\text{g}$ Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und LABA sowie ≥ 1 Exazerbation im letzten Jahr das LAMA Tiotropium im Sprühvernebler oder ein LAMA im Rahmen einer zugelassenen hochdosierten ICS/LABA/LAMA-Fixkombinations-Therapie: ▪ Mometasonfuroat/Indacaterol/Glycopyrronium (1 \times 1 Inhalation) ▪ Beclomethason/Formoterol/Glycopyrronium (Hochdosis: 172/5/9 μg : 2 \times 2 Inhalationen) Eine Zusatztherapie mit einem LAMA ist keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma (da es z. B. zu Nebenwirkungen unter einer LAMA-Therapie kommen kann oder die LAMA-Zusatz-Therapie sich individuell als unwirksam erweist), ein Therapieversuch sollte jedoch unternommen werden. Patienten in

Therapiestufe 5, welche unter einer maximalen inhalativen Triple-Therapie (ICS in Höchstdosis + LABA± LAMA), guter Adhärenz und adäquater Inhalationstechnik keine gute Asthma-Kontrolle erreichen, erfüllen oft die Kriterien eines schweren Asthma. Zusatztherapie der 1.Wahl ist bei diesen Patienten der Phänotyp-spezifische Einsatz von Biologika, diese Therapie-Option sollte daher zunächst geprüft und eingesetzt werden (siehe Kapitel 4.5.1, Biologika).“

Die Empfehlungen in Therapie-Stufe 5 und 6 bei Jugendlichen sind unter anderem in der Fachärztlichen Asthma-Leitlinie 2023 (1) niedergelegt, dies entspricht auch der Auffassung der Fachgesellschaften:

„Die Stufe 5 unterscheidet sich von Stufe 4 bezüglich der Dosis der ICS, zudem wird eine LTRA-Therapie in Stufe 5 nicht primär empfohlen (eine erfolgreiche LTRA-Therapie kann fortgeführt werden). Zu beachten ist, dass nach Definition bei Kindern und Jugendlichen bei unzureichender Asthmakontrolle unter einer kombinierten Therapie mit mittelhochdosierten ICS und LABA und/oder LTRA und/oder LAMA der Verdacht auf ein schweres Asthma besteht und eine Re-Evaluation bezüglich der Diagnose und modifizierbarer Faktoren erfolgen soll (siehe Abschnitt 4.5.3). Hinsichtlich der Wirksamkeit ist die ICS-Kombination mit LABA der Kombination mit LTRA vorzuziehen; gute Biomarker, die die Therapieentscheidung unterstützen, gibt es nicht. Ein Therapieversuch mit Tiotropium ist in Kombination mit ICS/ LABA und LTRA indiziert, die fortgesetzte kombinierte Therapie als Drei- oder Vierfach-Kombination aber keine Voraussetzung für die Indikation zu einer Therapie-Eskalation mit Biologika (siehe Abschnitt 4.5.1). Wenn sich unter einer zusätzlichen Kombination mit einer den o. g. Substanzklassen keine Verbesserung der Asthmakontrolle ergibt, soll die zusätzliche Therapie wieder beendet werden. Kinder und Jugendliche, deren Asthma eine Behandlung in Stufe 5 erfordert, sollten zu einem Kinderpneumologen überwiesen und vor dem Übergang zur erweiterten Diagnostik in einem kinderpneumologischen Zentrum vorgestellt werden.“

Die Empfehlungen zur Biologika-Therapie sind im Kapitel 4.5.1 (Biologika) der Fachärztlichen Asthma-Leitlinie 2023 (1) niedergelegt, dies entspricht auch der Auffassung der Fachgesellschaften:

„Bei Patienten mit schwerem Asthma sind nach Ausschöpfung aller inhalativer Therapie-Optionen und/oder bei Vorliegen einer OCS-Dauertherapie Biologika die Therapie- Option der 1.Wahl. Die Entscheidung zu einer Biologika-Therapie sollte die Zahl der Exazerbationen im vergangenen Jahr, den Bedarf an systemischen Glukokortikoiden, die aktuelle Lungenfunktion, die Asthma-Kontrolle und die asthmabezogene Lebensqualität berücksichtigen. Wichtig sind auch individuelle, subjektive Einschränkungen im täglichen Leben, die bei der Einschätzung eines Therapieansprechens im Verlauf hilfreich sein können. Die Behandlung mit Biologika sollte von in der Diagnose und Therapie von schwerem Asthma erfahrenen Ärztinnen und Ärzten begonnen werden.

Die initiale Auswahl eines spezifischen Biologikums ergibt sich aus der Zusammenschau von 4 Aspekten (ABCD-Regel) (in **Abb. 7 der Leitlinie dargestellt**)(1):

1. Anamnese (z. B. Alter bei Erkrankungsbeginn, klinisch relevante Allergien),
2. Biomarker-Expression (z. B. Bluteosinophilenzahl, FeNO, IgE-Spiegel),
3. Co-Morbiditäten (z. B. atopische Dermatitis, CRSwNP, allergische Rhinitis) und

4. Dosierungsintervall und andere Spezifika der Biologika (z. B. Applikationsform).
Aktuell sind 6 Biologika aus folgenden 4 Biologika-Klassen zur Behandlung von schwerem Asthma in Europa zugelassen, davon 5 Biologika zur Selbstapplikation:

1. Anti-IgE: Omalizumab (zugelassen ab 6 Lebensjahren).
2. Anti-IL-5-(R): Mepolizumab (ab 6 LJ) , Reslizumab, Benralizumab (beide ab 18 LJ)
3. Anti-IL-4/13: Dupilumab (ab 6 LJ).
4. Anti-TSLP: Tezepelumab. (ab 12 LJ)“

Im Kapitel 4.5.1 der Fachärztlichen Asthma-Leitlinie 2023 (1) finden sich detaillierte Angaben zur Indikation, Auswahl und zu den Spezifika der einzelnen Biologika, dies entspricht auch der Auffassung der Fachgesellschaften.

Zur Biologika-Therapie im Kindes- und Jugendalter schreibt der Fachärztlichen Asthma-Leitlinie 2023 (1), dies entspricht auch der Auffassung der Fachgesellschaften:

„Wenn sich unter Therapie gemäß Therapiestufe 5 keine Asthmakontrolle erzielen lässt, ist der Einsatz von Biologika in Erwägung zu ziehen. Dazu liegen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen aktuell Zulassungen für folgende Biologika vor, die in 2–4-wöchigen Abständen subkutan verabreicht werden (siehe auch Kapitel 4.5.1):

- ab 6 Jahren: der Anti-IgE-Antikörper Omalizumab, der Anti-IL-4-R-Antikörper Dupilumab, der Anti-IL5-Antikörper Mepolizumab,
- ab 12 Jahren: der Anti-TSLP-Antikörper Tezepelumab.“

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Wie oben dargelegt, sollte nach Auffassung der Fachgesellschaft ein Therapieversuch mit einem Add-On-LAMA bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma unter hochdosierter ICS/LABA Therapie erfolgen. Dies ist jedoch keine zwingende Voraussetzung für den Beginn einer Biologika-Therapie. Gründe, auf einen Versuch mit LAMA zu verzichten, können sein, dass sich dies beim individuellen Patienten bereits in der Vergangenheit als unwirksam oder nebenwirkungsreich erwiesen hat. Auch bei sehr schwer betroffenen Patienten, die bereits eine systemische Glucocorticoid-Therapie erhalten und diese nicht ohne Verlust der Asthmakontrolle ausschleichen können, ist der **verzögerungsfreie** Beginn einer Biologika-Therapie gerechtfertigt, da Biologika sowohl in Studien (3-6) als auch in der praktischen Anwendung in Deutschland (7-9) eine Reduktion oder Beendigung der nebenwirkungsreichen OCS-Therapie ermöglichen. Ein OCS-sparender Effekt wurde hingegen für LAMA nicht gezeigt und ist auch aus der praktischen Erfahrung nicht zu erwarten.

Eine Therapie mit Biologika ist die bevorzugte Erstlinientherapie bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation; eine Einleitung einer Dauertherapie mit systemische Glucocorticoiden (typischerweise oralen Glucocorticoiden, OCS) als nachrangige Therapieoption ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Therapie mit Biologika kein ausreichendes Ansprechen gezeigt hat. In der klinischen Praxis kann es vorkommen, dass ein OCS-Stoß, der als kurzzeitige Therapie einer Exazerbation intendiert war, nicht mehr ohne Verlust der Asthmakontrolle beendet werden kann, so dass eine OCS-Dauertherapie resultiert: in diesen Fällen ist die rasche Einleitung einer Biologika-Therapie (zur Vermeidung deletärer OCS-Nebenwirkungen) indiziert.

Für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren gilt: eine Dauertherapie mit systemischen Glucocorticoiden (typischerweise oralen Glucocorticoiden, OCS) als nachrangige Therapieoption ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Therapie mit Biologika kein ausreichendes Ansprechen gezeigt hat und sollte bei Jugendlichen vor Abschluss des Längenwachstums soweit wie möglich vermieden werden. Bei der Wahl des für den individuellen Patienten am besten geeigneten Biologikums sind Zulassungsbedingungen, Biomarker und Komorbiditäten zu berücksichtigen. Seitens des Sicherheitsprofils sind keine Abstufungen der zugelassenen Biologika begründbar.

Referenzliste:

1. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma (2023)
Lommatzsch et al. Pneumologie 2023; 77(08): 461-543.
2. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma (2024)
AWMF-Registernummer nvl – 002, Version 5.0
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-002>
3. Bel et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma.
N Engl J Med. 2014; 371:1189-1197
4. Nair et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma.
N Engl J Med. 2017; 376:2448'-2458
5. Rabe et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma.
N Engl J Med. 2018; 378:2475-2485.
6. Menzies-Gow et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med. 2022 Jan;10(1):47-58.
7. Milger et al. Response to Biologics and Clinical Remission in the Adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Sep;11(9):2701-2712.e2.
8. Korn et al. J Asthma Allergy. 2023 May 11;16:541-552.
9. Milger et al. Maintenance OCS Were Used More Frequently Than Biologics in Patients with Uncontrolled GINA 4/5 Asthma in Germany in 2019. J Asthma Allergy. 2024 Nov 1;17:1093-1101.